

Г. Х. БУНЯТЯН

## НЕКОТОРЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ КОРТИКАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И СДВИГОВ В ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССАХ МОЗГА ПРИ ЕГО РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ

(Итоги исследований Сектора биохимии АН АрмССР и кафедры биохимии  
Ереванского медицинского института)

Вопросы кортикальной регуляции обмена веществ, т. е. изменения направленности обменных процессов в эффекторных органах под действием корковых импульсов, а также изучение биохимических процессов, лежащих в основе коркового возбуждения и торможения, являются одними из важных проблем биохимии.

Им были посвящены исследования нашего коллектива за последние 11 лет. В отличие от других исследователей, изучавших эти вопросы путем применения различных фармакологических агентов (возбуждающих и наркотических средств), которые не лишены своего побочного действия, мы в наших исследованиях пользовались методом условных рефлексов, являющимся более адекватным физиологическим приемом для выяснения вопросов, связанных с корковым возбуждением и торможением.

В наших исследованиях мы применяли различные безусловные раздражители: как, например, инъекции адреналина и инсулина, давали животному сахарную нагрузку, наносили болевое раздражение, сочетая эти раздражители с каким-нибудь индифферентным раздражителем — звучание электрического звонка, зуммера, введение физиологического раствора взамен инсулина или адреналина и т. д. Под действием этих раздражителей мы изучали сдвиги в содержании аскорбиновой кислоты [1, 2, 3], глюкозы, пирувата, лактата, неорганического фосфора [2—16], катехоламинов и гистамина [17—18], отдельных ингредиентов системы свертывания крови [19—23], глутатиона [12], белковых фракций [24], глутаминовой и аспарагиновой кислот, глутамина, аммиака в крови, отдельные стороны почечной деятельности [25—38] и т. д. После определенного количества сочетаний условного раздражителя с безусловным, применение одного условного раздражителя вызывало те же самые изменения, что и безусловный раздражитель. По изменениям, наступающим под действием условного раздражителя, мы судили о влиянии коркового возбуждения на обмен веществ в эффекторных органах. Затем мы приступали к изучению действия коркового торможения на обменные процессы в эффекторных органах. В наших исследованиях для выработки коркового торможения мы пользо-

вались методом угашения условного рефлекса, изо дня в день действуя изолированным условным раздражителем, а в некоторых случаях применяли метод условного тормоза. Результаты проведенных нами многочисленных исследований показали, что при корковом торможении обменные процессы в эффекторных органах претерпевают противоположные изменения. Так, например, при угашении условноадреналиновой гипергликемии, после определенного числа применений одного условного раздражителя, уровень глюкозы в крови значительно снижался. Корковое торможение, выработанное в результате угашения условноинсулиновой гипогликемии, приводило, наоборот, к повышению уровня глюкозы. Содержание сахара в крови повышалось при условнопичевом возбуждении, оно понижалось до выраженной гипогликемии в случае угашения этого рефлекса [34—38]. Подобные результаты были получены нами в исследованиях, посвященных условнорефлекторной регуляции системы свертывания крови, почечной деятельности, условнорефлекторных изменений уровня неорганического фосфора, нирувата, адреналиноподобных веществ, гистамина, глутатиона и т. д. Во всех этих случаях мы наблюдали, что на определенном этапе развития коркового торможения отмечаются сдвиги обратного направления в количестве изучаемых нами ингредиентов крови.

Следует отметить, что на фоне развитого коркового торможения безусловный раздражитель, примененный на этом фоне, не оказывал своего характерного действия на обмен веществ. Так, например, сводилось на нет гипергликемическое действие адреналина и гипогликемическое инсулина, когда они вводились в значительных количествах после длительного угашения соответственно условной гипергликемии или гипогликемии. Сахарная нагрузка также не вызывала изменений в уровне глюкозы при развитом корковом торможении (угашении условноалиментарной гипергликемии). Купировалось даже действие болевого раздражения на сдвиги в системе свертывания крови и т. д. Эти явления наблюдались в течение 1—3-го применения безусловного раздражителя. Дальнейшее его применение приводило к растормаживанию и к проявлению сдвигов, присущих его действию.

Результаты многочисленных исследований, проведенных в нашей лаборатории, свидетельствуют о том, что корковое возбуждение и торможение оказывают противоположное действие на обменные процессы в эффекторных органах. Это имеет принципиальное значение со многих точек зрения. И. П. Павлов, указывая на активный характер коркового торможения, неоднократно отмечал, что многое в этой области остается неразгаданным. При корковом торможении происходят активные процессы, изучение которых позволяет судить о развитии и глубине коркового торможения за нулевым эффектом. Известно, что тормозный процесс оберегает нервную клетку от истощения, восстанавливает его работоспособность. Ряд проведенных нами исследований показывает, что в самой мозговой ткани при развитии торможения многие стороны обмена веществ претерпевают противоположные изменения. Тот факт, что при корковом торможении в эффекторных органах обменные процессы претерпевают изменения противоположного характера, позволяет заключить, что охранитель-

ная роль торможения простирается на весь организм, так как оно приводит к обновлению тех веществ, с распадом которых связана функция данного органа при возбудительном процессе.

Как объяснить противоположное течение обменных процессов при корковом торможении? Исследования, проведенные нами в этом направлении, свидетельствуют, что при торможении определенных корковых представительств активируется функция противоположно действующих систем. Это особенно наглядно при торможении условноадреналиновой гипергликемии и условноинсулиновой гипогликемии.

Выработка коркового торможения на условноадреналиновый рефлекс приводит к гипогликемии, т. е. функция симпатико-адреналиновой системы подавляется, а ваге-инсулярной — активируется. Обратное явление имеет место при торможении условноинсулиновой гипогликемии. В этом случае развитие тормозного процесса приводит к торможению функции инсулярного аппарата и активированию деятельности адреналовой системы. Об этом свидетельствуют результаты и других наших исследований, в которых определялось содержание катехоламинов и гистамина в крови при условноадреналиновом рефлексе и торможении этого рефлекса. При действии адреналина и условного раздражителя количество катехоламинов повышается, гистамина — понижается. Противоположное явление отмечается в случае развития тормозного процесса: содержание катехоламинов понижается, а гистамина, наоборот, повышается.

Эти, а также ряд других проведенных нами исследований позволили заключить, что между противоположно действующими системами, регулирующими уровень глюкозы крови, имеются реципрокные отношения. Так, например, у ряда собак мы отмечали, что адреналин при периодических его введениях перестает повышать уровень сахара в крови [5, 11], а затем при дальнейшем действии адреналина отмечается противоположная реакция — гипогликемия. Принадлежат результаты одного из этих опытов: в первые три раза 200 мкг адреналина, введенного внутривенно, вызывали повышение уровня глюкозы в крови в среднем на 20 мг%, при 4—5-ом введении уровень глюкозы не изменился, при 6—8-ом введении отмечалась противоположная реакция — понижение уровня глюкозы на 45 мг%. Подобные данные были получены и на других собаках. На основании этих результатов можно прийти к заключению, что процесс возбуждения, вызванный адреналином на определенной степени своего развития, приводит к подавлению функции систем, обуславливающих повышение уровня глюкозы, особенно адреналовых желез, и к активированию контрадреналовых систем, в частности инсулярного аппарата, следствием чего является понижение уровня глюкозы в крови. Этот вывод подтверждается следующими исследованиями. Когда при периодических инъекциях адреналина содержание глюкозы в крови не изменяется, или понижается, то в этом случае малые, подпороговые дозы адреналина, не оказывающие влияния в контрольных опытах на уровень глюкозы крови, теперь вызывает четкую гипергликемию. Так, например, 10 мкг адреналина у одной из подопытных собак не вызывали сколько-нибудь заметных изменений

в уровне глюкозы. Затем собаке вводили внутривенно 200 мкг адреналина. При 7-8-ом введении содержание глюкозы не изменилось, на этом фоне на следующий день было введено 10 мкг адреналина. Это количество адреналина вызвало значительное повышение уровня глюкозы. Подобное явление отмечалось и в опытах на других собаках. В данном случае проявляется одна из характерных сторон тормозного процесса — парадоксальная фаза, установленная Н. Е. Введенским и подтвержденная многими авторами. Она заключается в том, что при торможении малые дозы раздражителя вызывают больший эффект, чем большие.

Паряду с торможением представительство центральной нервной системы, регулирующих секрецию и реализацию действия адреналина, через нервный механизм активируется секреция инсулина, а главное усиливается его гипогликемический эффект. Об этом свидетельствуют результаты других наших исследований. Так, например, 0,5 ед. инсулина в контрольных опытах не оказывали влияния на уровень глюкозы в крови. Когда у этой собаки после четырехкратного введения 400 мкг адреналина содержание глюкозы в крови взамен повышения стало понижаться, то в следующие три дня 0,5 ед. инсулина вызвали значительное понижение уровня глюкозы. Лишь при 4—5-ом введении, как и в контрольных опытах, отсутствовали изменения в содержании глюкозы под действием этой дозы инсулина. Подобная закономерность отмечалась и наших исследованиях и на других недопытных собаках.

Описанные реципрокные отношения между противоположно действующими системами имеют важное значение в более совершенной корреляции механизмов, обуславливающих гомеостатическую функцию организма, в том числе и постоянство уровня глюкозы крови. Многочисленные исследования, проведенные в различных лабораториях, показали, что при гипогликемии усиливается секреция адреналина при гипергликемии, наоборот, — инсулина. При этом в первом случае подавляется секреция адреналина, во втором — инсулина. Однако функциональная взаимосвязь между адреналовой системой и островковым аппаратом более тонко регулируется корой головного мозга. Об этом свидетельствуют исследования Э. А. Асратяна [39] и сотрудников, а также С. В. Захарова, проведенных на безкорковых собаках. При удалении коры головного мозга чувствительность организма к адреналину и инсулину повышается; при этом гипергликемия и соответственно гипогликемия сохраняются значительно дольше, чем у неоперированных собак. Подобные результаты были получены различными авторами, а также и нами при выключении функции коры головного мозга и результате наркотического сна. Полученные результаты следует объяснить тем, что при удалении коры головного мозга или выключении его функции компенсаторные механизмы принимают более грубый характер, потому что включение противодействующего механизма для устранения ненормального явления запаздывает, а в некоторых случаях не имеет места.

Для иллюстрации сказанного приводим некоторые результаты наших исследований. Как уже указывалось, после многократных введений адре-

нальна уровень глюкозы в крови не повышается, но если вводить эту же дозу адреналина той же собаке при фармакологическом сне (амитал, нембутал), то адреналин вызывает свой обычный гипергликемический эффект. Так, например, четвертое внутривенное введение 300 мкг адреналина не изменило уровень глюкозы, а при фармакологическом сне это же количество адреналина значительно повысило уровень глюкозы (с 80 до 130 мг%). На основании литературных данных и результатов наших исследований можно заключить, что декортикация и фармакологический сон являются центральной «денервацией», при которой страдает противодействующий компенсаторный механизм, в результате чего повышается чувствительность организма к гуморальным агентам. Закон В. Кеннона — повышение чувствительности денервированного органа к гуморальным агентам — ряд исследователей объясняет тем, что в таком органе подавляются процессы, ведущие к аннулированию действия гуморального агента. Так, например, по данным Дж. Барна и Дж. Робинсона [40], в денервированной мигательной мембране у кошек с повышением чувствительности этой мембраны к норадреналину понижается активность аминоксидазы. Повышенную чувствительность денервированной центральной артерии уха кролика Дж. Армин и сотр. [41] объясняют понижением активности холинэстеразы. По мнению И. Вента [42], в денервированных структурах подавляется образование антиметаболитов, устраняющих действие нейрогуморов.

Кортикальную регуляцию обмена веществ следует рассматривать как эволюцию той основной закономерности, которая лежит в основе регуляции самих ферментативных процессов. На определенной степени развития данного ферментативного процесса активность фермента подавляется и процесс противоположного направления стимулируется.

В отношении кортикальной регуляции обменных процессов представляют интерес результаты и других наших исследований. После перерезки правого блуждающего нерва, стимулирующего секрецию инсулина, чувствительность организма к адреналину повышается, а к инсулину понижается. В этом случае, уже при втором и третьем введении меньших доз адреналина, чем до операции, содержание глюкозы в крови остается без изменений, т. е., когда нарушена нервная регуляция секреции инсулина, то подавление гипергликемического действия самого адреналина наступает быстрее. В этом следует рассматривать важное значение коры головного мозга в регуляции компенсаторных механизмов и тем самым в гомеостатической функции организма. Для иллюстрации приводим некоторые результаты наших исследований (Ц. Суджян).

В контрольных опытах 25 мкг адреналина и 1 ед. инсулина, введенные внутривенно, не влияли на уровень глюкозы в крови. Адреналин, введенный в количестве 100 мкг, в 3-й раз не повысил, в 4—5-й раз понизил уровень глюкозы в крови. На этом фоне 25 мкг адреналина заметно повысили уровень глюкозы, т. е. опять проявилась парадоксальная фаза, характерная для тормозного процесса, а 1 ед. инсулина, введенная собаке в следующие дни, значительно понизила уровень глюкозы и только на шестой день отсутствовало его гипогликемическое действие. Таким образом,

наряду с торможением гипергликемических механизмов, имело место активирование гипогликемического действия инсулина. При наркотическом сие адреналина в количестве 100 мкг вызывал гипергликемию.

Вышеизложенные факты свидетельствуют в пользу того, что реализация действия адреналина и инсулина на уровень глюкозы зависит от соотносительной активности противоположно действующих систем. В случае преваширования одной из них возможно купирование гипергликемического действия адреналина и гипогликемического инсулина. Мы не раз наблюдали аннулирование действия адреналина и инсулина на уровень глюкозы, когда применяли их при торможении условноадреналиновой или условноинсулиновой гипогликемии. С другой стороны, после многократного введения адреналина инсулин, введенный взамен него, у ряда подопытных собак не понижал уровень глюкозы в 1-й, а иногда и во 2-й день; наблюдалась противоположная реакция — гипергликемия. После многократного введения инсулина введенный взамен него адреналин не повышал уровень глюкозы. Свой гипергликемический эффект адреналин выявлял во 2-й и 3-й день его введения.

В исследованиях ряда авторов условноадреналиновая гипергликемия и условноинсулиновая гипогликемия не были установлены. Эти условные реакции организма на многократное введение адреналина и инсулина не вырабатывались и в наших исследованиях у некоторых собак. Изучая эти вопросы на основании ряда результатов наших исследований, мы пришли к заключению, что отсутствие условноадреналиновой гипергликемии объясняется, с одной стороны, торможением функции адреналовой системы, а с другой, активированием функции инсулярного аппарата. Это состояние у ряда собак в зависимости от их особенностей, в частности чувствительности к адреналину, наступает значительно быстрее, чем у других. В подобных случаях условный раздражитель при первых применениях может даже вызвать гипогликемию, что иногда отмечалось в наших опытах.

Отсутствие условноинсулиновой гипогликемии следует объяснить главным образом активированием контринсулярных механизмов, которое у определенных животных наступает быстро. Для проверки этого предположения нами были проведены исследования на собаках, у которых удаляли один надпочечник и денервировали другой. Этим оперативным вмешательством мы добивались ослабления функции одного из мощных контринсулярных механизмов и нарушали нервную регуляцию функции оставшегося надпочечника.

Проведенные исследования показали, что до вышеупомянутого оперативного вмешательства, после 10—11 введенный инсулина, условный раздражитель — введение взамен инсулина физиологического раствора — у ряда собак не привел к понижению уровня сахара в крови. После удаления левого надпочечника и денервации правого, как и следовало ожидать, чувствительность собаки к инсулину повысилась, к адреналину, наоборот, — понижалась. Затем, как и в прежних наших исследованиях, мы стали каждый день внутривенно вводить инсулин, иногда — через день. Инсулин применялся в четырехкратном размере пороговой дозы. После

девяти инъекций инсулина, введенный взамен него физиологический раствор вызывал заметную гипогликемию. Условия гипогликемия имела место в менее выраженной степени и во 2, 3, 4-е дни, затем изменения уровня глюкозы под действием условного раздражителя отсутствовали [43]. Таким образом, удаление одного надпочечника и денервация другого, т. е. ослабление одной из мощных контринсулярных систем и нарушение прямого действия центральной нервной системы на функцию надпочечника явилось предпосылкой для более ранней и прочной выработки условно-инсулиновой гипогликемии.

Значительный интерес представляло изучение сдвигов в содержании глюкозы при развитии коркового торможения в этом случае. Проведенные в этом направлении исследования показали, что уровень глюкозы особым изменениям не подвергается. У интактных животных угашение условно-инсулиновой гипогликемии—выработка коркового торможения—вызывало противоположное явление, т. е. повышение уровня глюкозы; этот феномен мы объясняли активированием контринсулярных систем, в частности функции адреналовых желез. Отсутствие повышения уровня глюкозы в этих исследованиях, по-видимому, следует объяснить тем, что у подопытных собак был удален один надпочечник и денервирован другой. Однако несмотря на отсутствие подъема уровня глюкозы в процессе угашения условного рефлекса, инсулин, введенный на этом фоне, как и у интактных животных, в первые 2—3 дня особого действия на содержание глюкозы в крови не оказывал. Так, например, у одной из подопытных собак при развитии коркового торможения (в течение 10 дней восемь раз был введен один физиологический раствор) инсулин в 1, 2, 3 и 4-е дни снизил уровень глюкозы от 7 до 11 мг%, и лишь только в 5-й и в последующие дни он понизил содержание глюкозы в пределах 30 мг%, как это наблюдалось под действием этих же доз инсулина в контрольных опытах. Таким образом, и в случае удаления одного надпочечника и денервации другого аннулируется гипогликемическое действие инсулина, примененного на фоне коркового торможения. Очевидно, при выработке коркового торможения имеет место активирование других контринсулярных механизмов.

Одним из основных механизмов гипогликемического действия инсулина является повышение проницаемости клеточных мембран, особенно мышечной и жировой ткани в отношении глюкозы. Не исключена возможность, что при определенных функциональных состояниях коры головного мозга, в частности при торможении условноинсулиновой гипогликемии, под действием нервных импульсов изменяется проницаемость клеточных мембран и тем самым предотвращается действие инсулина на транспорт глюкозы. Многие исследователи показали, что под влиянием нервного импульса транспорт различных веществ, в том числе и сахаров в мышечную ткань, претерпевает изменения. Исследования, проведенные в нашей лаборатории, показали, что поглощение глюкозы мышечной тканью под действием инсулина значительно изменяется после ее денервации [16]. Однако для выяснения вопроса, касающегося отсутствия или зна-

чительного снижения гипогликемического действия инсулина на фоне коркового торможения, необходимы дальнейшие исследования.

В связи с затронутым вопросом для нас представлял интерес изучение действия гамма-аминомасляной кислоты на транспорт глюкозы в различные ткани. Гамма-аминомасляная кислота в значительных количествах (16—18 мг%) была найдена в мозгу [44, 45]. В настоящее время ей придается большое значение в осуществлении центрального торможения. Установлено ее действие на клеточные мембраны, с которыми связывает ее синаптическое влияние.

Исследования, проведенные нами с гамма-аминомасляной кислотой, выявили интересные ее свойства. Оказалось, что она в малых количествах (1—10 мкг/мл), как и инсулин, заметно повышает транспорт глюкозы в мышечную, жировую, хрящевую ткани и способствует синтезу гликогена и мукополисахаридов [46, 47]. Выраженное инсулиноподобное действие гамма-аминомасляной кислоты на проницаемость мембран в отношении глюкозы представляет значительный интерес, однако каковы взаимоотношения между инсулином и гамма-аминомасляной кислотой — это вопросы, требующие дальнейшего изучения.

В процессе наших исследований мы убедились, что в зависимости от примененной дозы адреналина и инсулина не все явления, характерные для их действия, наступают сразу. Так, например, при введении малых количеств адреналина (0,005—0,05 мг) внутривенно, отмечаются сдвиги во времени свертывания крови, в содержании адреналиноподобных веществ в крови; с повышением его дозы наступают изменения в уровне пирувата, а затем глюкозы в крови [9, 18]. Малые дозы инсулина вызывают изменения в количестве восстановленного глутатиона и аскорбиновой кислоты, содержание глюкозы в крови остается без изменений [48]. При выработке условного рефлекса после некоторого числа подкреплений условноадреналиновые сдвиги наблюдаются в количестве адреналиноподобных веществ и во времени свертывания крови; условнорефлекторные изменения в уровне пирувата и глюкозы требуют дополнительного периодического введения адреналина. Подобная закономерность отмечается и в отношении условноинсулинового рефлекса. По мере становления условного рефлекса, условные изменения отмечались в содержании глутатиона, фосфатов и затем только глюкозы.

При угашении условного рефлекса тормозный процесс неодновременно проявляется в отношении отдельных условнорефлекторных сдвигов. В одних звеньях характерные условнорефлекторные сдвиги отсутствуют или претерпевают противоположные изменения, в других — отмечается обычная, характерная условная реакция. По мере угашения тормозный процесс распространяется на все условные проявления. Интересно отметить, что при неполном угашении, когда тормозный процесс развивается в отношении сдвигов только отдельных ингредиентов, действие введенного адреналина или инсулина аннулируется на эти сдвиги, в отношении же других они вызывают свой характерный эффект. Так, например, при неполном угашении условноинсулинового рефлекса действие инсулина ку-

пируется в отношении изменений содержания восстановленного глутатиона и неорганического фосфора, а уровень глюкозы значительно снижается. Таким образом, отмечается раздвоение в действии инсулина.

Подобное явление — раздвоение в действии безусловного раздражителя — мы не раз наблюдали на фоне торможения. Так, например, после угашения условноадреналинового рефлекса адреналин в ряде случаев вызывал одышку, саливацию, изменение сердечного ритма и количества катехоламинов, между тем как уровень глюкозы оставался без изменений или понижался. То же самое отмечалось в тех случаях, когда в результате периодического введения адреналина он переставал вызывать изменения в уровне глюкозы крови.

Многочисленные результаты, полученные в нашей лаборатории, показали, что функциональное состояние коры головного мозга имеет важное значение в направленности обменных процессов в эффекторных органах. Следует особенно отметить изменение обменных процессов при развитии коркового торможения. При этом отмечаются противоположные изменения по сравнению с теми, которые имеют место при действии соответствующего раздражителя — коркового возбуждения.

Изменения обмена веществ в эффекторных органах под действием коркового возбуждения и торможения не безразличны для обмена веществ в мозгу и тем самым — функции самого мозга. В проблемы функциональной биохимии мозга должны быть включены также вопросы, касающиеся той обратной связи, которая существует между обменом веществ мозга и эффекторных органов. Мозг обладает незначительными энергетическими ресурсами, его деятельность поддерживается веществами, особенно глюкозой, которые поглощаются им из крови. Таким образом, функциональная активность мозга зависит от деятельности эффекторных органов, а в регуляции последней имеет важное значение сам мозг. Следовательно, путем регуляции обмена веществ в эффекторных органах мозг обеспечивает свою функцию.

В наших исследованиях вопросы функциональной биохимии мозга изучались на интактных животных по артерно-венозной разнице. Для этой цели была разработана специальная методика. Кровь мы брали от собак из каротидной артерии, взятой в кожный лоскут, и наружной яремной вены, у которой перевязывали все ветви, кроме заднелицевой вены, имеющей прямое сообщение с поперечными синусами мозга. Благодаря этой оперативной технике оказалось возможным несколько раз в течение опыта брать кровь из артерии и вены одновременно и учитывать скорость кровотока в мозгу. Кроме этого, изучение изменений в составе крови давало возможность, с одной стороны, судить о действии корковых импульсов на обменные процессы в эффекторных органах, с другой, о поглощении и выделении мозгом ряда веществ при его различных функциональных состояниях.

Первые исследования, проведенные нами по этой методике, показали, что прием пищи, богатой сахаром, приводит к повышению уровня глюкозы и пирувата в крови. При этом кровоток в мозгу ускоряется, а погло-

шение мозгом глюкозы и пирувата повышается. Такие же сдвиги отмечались при действии условного раздражителя. Противоположные изменения отмечаются при угашении; содержание глюкозы и пирувата в крови снижается, скорость кровотока в мозгу замедляется, снижается поглощение мозгом глюкозы и пирувата. Интересно отметить, что в этом случае прием сахара, даже в больших количествах, не вызывал изменений в уровне глюкозы, оставалось низким и поглощение ее мозгом. Это явление наблюдалось на третий-четвертый дни приема сахара [49, 50, 51, 52]. В следующие дни сахарная нагрузка (75—120 г сахара в три приема) вызывала характерные изменения, обычные для ее действия.

В связи с полученными результатами представлял интерес изучить поглощение мозгом глюкозы и пирувата при повышении их количества в крови под действием адреналина. Оказалось, что при адреналиновой гипергликемии в большинстве случаев поглощение мозгом глюкозы повышается. Однако не всегда поглощение глюкозы мозгом идет параллельно с повышением ее количества в крови. В наших исследованиях при наркотическом сне или при действии болевого раздражения поглощение мозгом глюкозы угнеталось, несмотря на подъем ее уровня в крови. Таким образом, не всегда поглощение мозгом глюкозы зависит от ее количества в крови, важное значение имеет функциональное состояние самого мозга и специфическое действие самого раздражителя на функцию мозга.

Как указывалось выше, при развитии тормозного процесса на условнопищевую гипогликемию уровень сахара в крови значительно снижается и поглощение мозгом глюкозы подавляется. Это свидетельствует о том, что корковое торможение в этом случае приводит к усиленной секреции инсулина. Для подтверждения нашего предположения мы подопытным животным вводили инсулин. Оказалось, что при инсулиновой гипогликемии в основном наблюдается то же самое явление. Об активировании функции инсулярного аппарата при развитии этого тормозного процесса говорят также результаты наших исследований, в которых сахарную нагрузку мы давали при развитом тормозном процессе. В этом случае, как указывалось выше, в течение первых двух—трех дней после дачи 75—120 г сахара содержание глюкозы в крови сохранялось на низком уровне, оставалось подавленным и поглощение мозгом глюкозы.

Артериовенозную разницу в содержании глюкозы мы изучали и под действием болевого раздражения, что достигалось электрокожным раздражением. Кровь из артерии и вены бралась на исследование до нанесения раздражения и через 5 и 20 мин.

Исследования, проведенные В. Б. Егян и Э. Е. Мхояном, показали, что артериовенозная разница в содержании глюкозы под действием боли и условноболевого раздражения, несмотря на некоторое повышение ее уровня в крови, значительно стирается или отсутствует. При развитии торможения поглощение мозгом глюкозы вновь повышается.

Определенное значение для транспорта глюкозы в мозг имеет гексокиназная активность. Поэтому в специальных опытах, проведенных на крысах, мы определяли гексокиназную активность мозга при сахарной нагруз-

ке, условноалиментарной гипергликемии, когда захват мозгом глюкозы повышается и при корковом торможении этого рефлекса, в случае которого поглощение мозгом глюкозы подавляется. Одновременно определялись различные фракции гликогена в мозгу. Благодаря специальному устройству у животных вырабатывались вышеуказанные функциональные состояния, которые фиксировались в жидком кислороде и после проводились исследования на мозговой ткани [53].

Проведенные исследования показали, что гекокиназная активность мозговой ткани по сравнению с контрольными данными повышается при пищевой и условнопищевой гипергликемии, т. е. при усиленном захвате мозгом глюкозы. При развитии тормозного процесса, наоборот, гекокиназная активность подавляется по сравнению с контрольными данными почти вдвое.

Таким образом, имеется определенная связь между гекокиназной активностью мозга и поглощением глюкозы мозгом. Однако проницаемость мозгового барьера к глюкозе, по-видимому, не обуславливается гекокиназной реакцией. Доказательством этого является то, что фруктоза проникает в мозг с трудом, хотя она, как установили К. Кори и др., подобно глюкозе хорошо фосфорилируется в мозговой ткани. Глюкоза по сравнению с другими сахарами легко проходит через мозговой барьер; в мозговой ткани она подвергается усиленным превращениям, которые начинаются с гекокиназной реакции; благодаря этому создаются условия для проникновения в мозг новых порций глюкозы. Эта мысль подтверждается тем, что превращения фруктозы в мозговой ткани протекают более медленно.

Исследования, проведенные по определению различных фракций гликогена, показали, что при алиментарной гипергликемии повышается содержание как общего гликогена, так и отдельных его фракций — гликоген, связанный с белками, липидами и свободный гликоген. Сравнительно больше повышается содержание свободного гликогена (с 16 до 24 мг%). При условнопищевом возбуждении — условнопищевой гипергликемии — содержание общего гликогена несколько увеличивается, при этом содержание гликогена, связанного с белками, уменьшается, а липидный и свободный гликоген остается повышенным. Интерес представляют данные, полученные при развитии тормозного процесса. Содержание общего гликогена особым изменениям не подвергается, однако значительно возрастает количество свободного гликогена за счет уменьшения гликогена, связанного с белками.

Ряд исследователей показал, что наибольшей обменяемостью в мозговой ткани обладает свободный гликоген и количество его подвергается значительным колебаниям при различных функциональных состояниях мозга. Полученные нами результаты согласуются с этими данными. Особое значение имеет то, что когда при корковом торможении условнопищевой гипергликемии поглощение мозгом глюкозы подавлено, происходит повышение количества наиболее обменяемой фракции гликогена — сво-

бодного гликогена. При этом содержание гликогена, связанного с белками, уменьшается.

В наших исследованиях мы не раз отмечали резкое понижение поглощения глюкозы мозгом, как, например, при торможении условнопищевой гипергликемии, инсулиновой гипогликемии и в отдельные сроки последствия болевого и условноболевого раздражения. Как показали исследования, проведенные в нашей лаборатории Э. Е. Мхейном, захват мозгом глюкозы резко снижается и при удалении верхнего симпатического узла. Эти данные представляют интерес в связи с исследованиями Э. А. Асратяна [54], показавшего усиление тормозных процессов у собак после удаления верхних симпатических узлов. Во многих случаях мы не наблюдали параллелизма между поведением животного и пониженным поглощением мозгом глюкозы. Интересно отметить, что не раз мы наблюдали отрицательную артериовенозную разницу в содержании глюкозы. Это явление отмечалось независимо от изменений скорости кровотока, колебаний глюкозы в артериальной крови, а также в тех исследованиях, в которых глюкоза определялась хроматографическим методом. Выяснение вопроса отрицательной артериовенозной разницы, т. е. выделения мозгом глюкозы, которое наблюдалось и у других авторов (Батрак, Захаров, Гейгер), требует специальных исследований.

Однако независимо от этого резкое уменьшение, нулевая артериовенозная разница в содержании глюкозы не только при наркотическом сне, но, как показали наши исследования, и при бодрствовании, т. е. сохранении мозговой активности, заставляют думать: какие вещества заменяют глюкозу в качестве источника энергии для мозговой деятельности.

Учитывая, что при болевом раздражении резко снижается поглощение мозгом глюкозы, а также имея в виду литературные данные об утилизации мозгом собственных составных частей, мы задались целью определить артериовенозную разницу и других веществ. Из них определенный интерес представляли глютаминовая кислота и глютамин, входящие в состав мозга в значительных количествах. По многим данным, глютаминовая кислота может служить источником энергии для мозговой ткани. Ее транспорт в мозг в последнее время решен положительно. Глютамин хорошо проникает в мозг, значение его, как и глютаминовой кислоты, в биохимических процессах мозга и его деятельности известно.

Проведенные нами исследования (Г. А. Кечек) показали, что при условноболевым раздражении уровень глютаминовой кислоты в венозной крови повышается, в артериальной особым изменениям не подвергается, т. е. имеет место усиленное выделение ее мозгом.

При развитии тормозного процесса на 5-й мин. отмечается противоположное явление — поглощение мозгом глютаминовой кислоты, уменьшение ее содержания в венозной крови. Примерно такие же результаты были получены и в отношении аспарагиновой кислоты.

При болевом и условноболевым раздражении мозг также усиленно выделяет глютамин, а в случае угашения условного рефлекса, развития

коркового торможения, наоборот, поглощает его. Та же самая картина отмечается в отношении глутатиона.

В связи с глутаминовой кислотой и глутамина представлял интерес выяснение изменения выделения мозгом аммиака. Под действием болевого и условноболевого раздражения имеет место заметное выделение аммиака мозгом. При корковом торможении артерио-венозная разница по аммиаку стирается у некоторых собак, у других отмечается поглощение аммиака мозгом.

Таким образом, при болевом и условноболевым раздражении поглощение мозгом глюкозы угнетается, и при этом мозг усиленно выделяет глутаминовую, аспарагиновую кислоты, глутамин, аммиак и глутатин. Эти результаты свидетельствуют об усилении протеолиза в мозговой ткани при этих функциональных состояниях и согласуются с данными Гейгера [55] и сотр., в исследованиях которых выделение мозгом свободных аминокислот усиливалось, когда в перфузионной жидкости отсутствовала глюкоза. Следовательно, белки мозга могут служить энергетическим источником мозговой деятельности, когда мозгом глюкоза не поглощается. Необходимо отметить, что в этих случаях, как показали наши исследования, мозгом захватывается пируват, который также может пополнить энергетические ресурсы мозга. В этом отношении имеет значение и гликоген мозга, особенно его свободная фракция, содержание которой повышается за счет гликогена, связанного с белками.

Об изменении других структурных веществ мозга при его активности свидетельствуют также наши другие исследования, проведенные по определению артериовенозной разницы фосфолипидов и холестерина. Под действием болевого и условноболевого раздражения выделение мозгом фосфолипидов значительно повышается. При торможении отмечается противоположное явление — поглощение фосфолипидов мозгом. Эти результаты также согласуются с данными Гейгера и сотр., установивших заметное понижение фосфолипидов в коре головного мозга при ее активности, особенно, в случае отсутствия глюкозы в перфузионной жидкости.

Интерес представляют результаты, полученные нами в отношении артериовенозной разницы по свободному холестерину. И в этом случае, как показывают полученные результаты, выделение мозгом холестерина под действием боли и условноболевого раздражения заметно усиливается. Имея в виду, что болевое и условноболевое раздражение, по вызываемому своему эффекту, имеют некоторое сходство с теми проявлениями, которые наблюдаются при эмоциональных состояниях организма, можно предположить, что усиленное выделение мозгом холестерина, в результате частого нервного напряжения, может быть одним из факторов развития атеросклероза и артериосклероза. При развитии коркового торможения на условноболевого рефлекса вновь отмечается противоположное явление — поглощение мозгом холестерина, взамен его выделения.

Обнаруженная нами закономерность, выражавшаяся в том, что при корковом торможении обменные процессы в мозговой ткани развиваются в обратном направлении, имеет существенное значение. Она дает ключ

к пониманию охранительной роли тормозного процесса, так как протекание процессов противоположного направления восстанавливает в нервной клетке те вещества, с распадом которых была связана ее активность.

Из других веществ, входящих в состав мозга в значительных количествах, нас заинтересовала ацетиласпарагиновая кислота. Проведенные исследования показали, что содержание ацетиласпарагиновой кислоты в мозгу крысы заметно понижается под действием коффеина и после четырехчасового плавания (Г. В. Априкян).

Ряд других исследований был посвящен выяснению участия ацетиласпарагиновой кислоты в синтезе ацетилхолина. Полученные результаты (В. С. Оганесян) свидетельствуют об участии ацетильной группы ацетиласпарагиновой кислоты в образовании ацетилхолина в мозговой ткани. Из других ацетилпроизводных аминокислот этим свойством в такой же мере обладают ацетил-1 метионин, другие ацетиламинокислоты (ацетилглицин, ацетилаланин, ацетилглутаминовая кислота, ацетилтриптофан, ацетил- $\beta$ -метионин) способствуют синтезу ацетилхолина в меньшей степени. Полученные данные приобретают значение в отношении выяснения функции ацетиласпарагиновой кислоты в мозговой ткани.

Поступило 20.X 1960 г.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Буянтян Г. Х. Научн. тр. Ин-та физиологии АН АрмССР, Вып. 2, 5, 1949, там же, 17, 1949.
2. Буянтян Г. Х., Кечек Ю. А. и Матинян Г. В. Физиол. журн. СССР, 37, 225, 1951.
3. Буянтян Г. Х. и Мхехян Э. Е. Известия АН АрмССР (биол. и сельхоз науки), 4, 295, 1951.
4. Буянтян Г. Х. Известия АН АрмССР, (биол. и сельхоз. науки), 5, 17, 1952.
5. Буянтян Г. Х., Гаспарян М. Г. и Мхехян Э. Е. Вопросы высшей нервной деятельности, Вып. 1, 5, Изд. АН АрмССР, 1955.
6. Адуиц Г. Т., Егян В. Б. и Оганесян А. С. Вопросы высшей нервной деятельности, Вып. 1, 49, Изд. АН АрмССР, 1952.
7. Буянтян Г. Х., Тез. докл. научн. сессии, посвящ. вопросам высшей нервной деятельности, 10, Ереван, 1953.
- 7а. Мхехян Э. Е. Там же, 51, Ереван, 1953.
8. Буянтян Г. Х. Тез. докл. научн. сессии, посвящ. вопросам высш. нервн. деятельности и компенсаторным приспособлениям, 9, Ереван, 1953.
- 8а. Егян В. Б. и Оганесян С. С. Научная сессия, посвящ. вопросам высшей нервной деятельности. Тез. докл., 92, Ереван, 1953.
- 8б. Адуиц Г. Т. XVI заседание по проблемам высш. нервной деятельности, Тез. и реф. докл., 4, М., 1953.
9. Буянтян Г. Х. Совещание по проблемам азотистого обмена и нервной регуляции обмена веществ, Тез. докл., 16, Ереван, 1954.
10. Буянтян Г. Х. и соавт. VIII Всесоюзный съезд физиологов, биохимиков и фармакологов, 94, 1955.
11. Мхехян Э. Е. Диссертация. Ереван, 1951.

12. Егян В. Б. Диссертация, Ереван, 1955.
13. Бунятыян Г. Х. Тез. докл. II Закавказ. съезда физиологов, биохимиков и фармакологов, 50, Тбилиси, 1956.
14. Бунятыян Г. Х. Известия АН АрмССР (биолог. и сельхоз. науки), 10, 43, 1957.
15. Мхехян Э. Е. Вопросы высшей нервной деятельности и компенсат. приспособлений. Вып. 2, 53, Изд. АН АрмССР, 1957.
16. Бунятыян Г. Х. Вопросы биохимии, 1, 5, Изд. АН АрмССР, 1960.
17. Есаян Н. А. Известия АН АрмССР (биолог. науки), том XIII, 10, 1960.
18. Есаян Н. А. Вопросы биохимии, том I, 81, Изд. АН АрмССР, 1960.
19. Бунятыян Г. Х. и Карагезян К. Г., ДАН СССР, 49, 831, 1954.
20. Карагезян К. Г. Совещание по проблемам азотистого обмена и нервной регул. обмена веществ. Тез. докл., 40, Ереван, 1954.
21. Карагезян К. Г. Диссертация, Ереван, 1951.
22. Бунятыян Г. Х. и Карагезян К. Г., Тез. докл. II Закавказ. съезда физиологов, биохимиков и фармакологов, 53, Тбилиси, 1956.
23. Карагезян К. Г. ДАН СССР, 118, 142, 1958.
24. Бунятыян Г. Х. и Кечек Ю. А. Изв. АН АрмССР (биолог. и сельхоз. науки), 9, 3, 1956.
25. Бунятыян Г. Х. Научн. тр. Ин-та физиологии АН АрмССР, 3, 5, 1950.
26. Адуц Г. Т., Егян В. Б. и Оганесян А. С. Вопросы высшей нервной деятельности. Вып. 1, 73, Изд. АН АрмССР, 1952.
27. Адуц Г. Т., Егян В. Б. и Оганесян А. С. Там же, 99, 1952.
28. Бунятыян Г. Х. и Оганесян А. С. Изв. АН АрмССР (биолог. и сельхоз. науки), 6, 73, 1953.
- 28a. Матинян Г. В. Научная сессия, посвящ. вопросам высшей нервной деятельности. Тез. докл., 47, Ереван, 1951.
29. Оганесян А. С. Совещание по проблемам азотистого обмена и нервной регуляции обмена веществ. Тез. докл. Ереван, 1954.
30. Оганесян А. С. Изв. АН АрмССР (биолог. и сельхоз. науки), 8, 89, 1955.
31. Оганесян А. С. Вопросы высшей нервной деятельности. Вып. 2, 33, Изд. АН АрмССР, 1957.
32. Бунятыян Г. Х. и Оганесян А. С. Тез. докл. II Закавказ. съезда физиологов, биохимиков и фармакологов, 55, Тбилиси, 1956.
33. Бунятыян Г. Х. и Оганесян А. С. Изв. АН АрмССР (биолог. и сельхоз. науки), 11, 55, 1958, 12, 7, 1959.
34. Хачатрян Г. С. Тр. Ерев. университета, Вып. 8, 323, 1956.
35. Хачатрян Г. С. Изв. АН АрмССР (биолог. и сельхоз. науки), 10, 25, 1957.
36. Бунятыян Г. Х. Вопросы биохимии нервной системы. Вып. 2, 93, Киев, 1957.
37. Хачатрян Г. С. Диссертация, Ереван, 1957.
38. Бунятыян Г. Х. Изв. АН АрмССР (биолог. науки), 12, 3, 1959.
39. Асратян Э. А. Совещание по проблемам азотистого обмена и нервной регуляции обмена веществ. Тез. докл., Ереван, 1954.
40. Vign J. H. a. Robinson J., Brit. J. Pharmacol., 7, 58, 19, 1952.
41. Atshin J., Grant R. G., Thompson R. H. S. a. Tickner A., J. Physiol., 121, 603, 1953.
42. Went I., XX Intern. Physiol. Congress, 960, 1956.
43. Бунятыян Г. Х., Урланджян М. Г. и Мовсесян С. Г., Вопросы биохимии, вып. 1, 63, Изд. АН АрмССР, 1960.
44. Robertis E. a. Franke I. S., J. Biol. Chem., 187, 55, 1950.
45. Awara J., Landua A. J., Fuerst R. a. Searle B., J. Biol. Chem., 187, 35, 1950.
46. Бунятыян Г. Х. ДАН СССР, 132, 1431, 1960.
47. Бунятыян Г. Х. Вопросы биохимии, том I, 183, Изд. АН АрмССР, 1960.
48. Адуц Г. Т., Оганесян А. С. и Егян В. Б. Совещание по проблемам азотистого обмена и нервной регуляции обмена веществ. Тез. докл., 3, Ереван, 1954.

49. Хачатрян Г. С. Совещание по проблемам азотистого обмена и нервной регуляции обмена веществ, 67, Тез. докл., Ереван, 1954.
50. Хачатрян Г. С. Известия АН АрмССР, биолог. и сельхоз. науки, 9, 13, 1956.
51. Бунятян Г. Х. IX съезд Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов, Тез. докл., том II, 61, Москва—Минск, 1959.
52. Бунятян Г. Х. Известия АН АрмССР (биолог. и сельхоз. науки), 12, 3, 1959.
53. Бунятян Г. Х. и Хачатрян Г. С. Вопросы биохимии, том I, Изд. АН АрмССР, 1960.
54. Асратян Э. А. Физиология центральной нервной системы, 58, М., 1953.
55. Geiger A., *Physiol. Rev.* 33, 1, 1958.