

И. А. А Р Ш А В С К И Й

**ФИЗИОЛОГИЯ
КРОВООБРАЩЕНИЯ
ВО ВНУТРИУТРОБНОМ
ПЕРИОДЕ**

*

акusher.ru

И. А. АРШАВСКИЙ

ФИЗИОЛОГИЯ
КРОВООБРАЩЕНИЯ
ВО ВНУТРИУТРОБНОМ
ПЕРИОДЕ



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МЕДГИЗ — 1960 — МОСКВА

Глава I

ЭТАПНОСТЬ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Внутриутробное, или антенатальное, развитие организма определяется временем, прошедшим с момента оплодотворения яйцеклетки до начала родовой деятельности. Промежуток от начала родовой деятельности до рождения соответствует интранатальному периоду. После перевязки пуповины и перехода с плацентарного на легочный газообмен начинается постнатальное развитие организма.

При характеристике внутриутробного развития человеческого организма наибольшей популярностью пользуются схемы деления на этапы, которые были предложены вначале Гисом (His, 1880, 1882), а затем Баллантином (Ballantyne 1902). Гис во внутриутробном развитии человека различает два периода: эмбриональный, охватывающий первые 2 месяца жизни зародыша, и фетальный, продолжающийся с III месяца и до рождения.

Согласно схеме, предложенной Баллантином, внутриутробное развитие делится на 4 периода: герминальный, эмбриональный, неофетальный и фетальный. Фетальный период сменяется неонатальным, или периодом новорожденности, за которым следуют периоды внеутробного развития.

Герминальный¹ период начинается с момента оплодотворения яйцеклетки и заканчивается имплантацией образовавшегося blastocysta, или, как приятно обозначать эту стадию у млекопитающих, стерробластулы, в слизистую оболочку матки.

По Баллантину герминальный период у человека длится 1 неделю, эмбриональный — 5 недель, после чего наступает неофетальный период. Подобно тому как период новорожденности характеризуется приспособлением к новым условиям среды в связи с переходом к легочному газообмену и желудочно-кишечному пищеварению, неофетальный период характеризуется приспособлением к тем условиям среды, которые создаются с установле-

¹ Герминальный — собственно зародышевый, от латинского слова «germen», что значит зародыш, почка.

нием плацентарной циркуляции. По схеме Баллантина неопатальный период продолжается 2 недели.

С момента, когда окончательно устанавливается связь развивающегося зародыша с матерью через плаценту, начинается фетальный период, который, согласно схеме, длится 32 недели. К. К. Скробанский (1936), В. Карпов (1929), как и многие другие, считают, что зародыш можно называть плодом после того, как образовались зачатки органов и в общих чертах сформировалось тело.

Необходимо указать, что противопоставление периодов эмбрионального и фетального с точки зрения эмбриологии и вообще морфологии звучит необоснованно. Латинское слово *foetus* означает то же, что и греческое *embryon*. Эмбриональным периодом в классической эмбриологии называется отрезок онтогенеза от момента оплодотворения до рождения у млекопитающих или вылупления из яйца у птиц.

Между тем указанное выше деление является настолько распространенным, что и в современных монографиях, посвященных физиологии внутриутробного периода, принято начинать изложение материала с фетального периода [Баркрофт (Barcroft, 1946)]. Физиологию этого периода обозначают как физиологию плода, а не эмбриона [Виндл (Windle, 1940), Фельдман (Feldman, 1920)]. Собственно эмбриональный период, по Гису и Баллантину, до настоящего времени остается вне внимания физиологов.

Если даже отвлечься от указанного терминологического недоразумения, то остается почти общепризнанным деление внутриутробного периода у млекопитающих на два крупных этапа. Первый соответствует периоду до установления связи развивающегося зародыша с матерью через плаценту, второй — периоду, при котором развитие зародыша находится в зависимости от условий плацентарного кровообращения.

Весьма популярно деление онтогенеза на отдельные периоды, которое было предложено Ру (Roux, 1881, 1885) и которое опирается на данные механики развития. В этом делении была сделана попытка охарактеризовать не столько сами периоды, сколько факторы, определяющие формообразование и рост зародыша на разных этапах индивидуального развития.

Первый период дофункциональный, самый ранний, характеризуется отсутствием органов с типичной для них дефинитивной функцией. Факторы, определяющие формообразование на этом этапе, могут быть обозначены как наследственные, или эндогенные; они лежат в самом зародыше или в самих зачатках развивающихся органов. Это — период независимой дифференцировки органов.

Второй период — функциональный. Он назван так потому, что дальнейшее формообразование на этом этапе определяется трофическим воздействием возникшей дефинитивной функции. Факторы формообразования на этом этапе могут быть обозна-

чены как экзогенные, или факторы раздражения, связанные с действием внешней (или внутренней) среды.

Между этими периодами можно выделить промежуточный, когда формообразование еще определяется генотипическими факторами, хотя оно уже находится в зависимости от экзогенных факторов раздражения. В отличие от первого промежуточный период является периодом частичной самодифференцировки. Второй период — период зависимой дифференцировки или, согласно смыслу, который вкладывает в него Ру, период функциональной жизни, состоящей в ответах на раздражение.

Схема деления, предложенная Ру, является не только естественным следствием, но и дальнейшим развитием, с одной стороны, идеалистических положений формальной вейсмановско-моргановской генетики, с другой — идеалистических положений зарубежной мюллеровской физиологии.

Пфаундлер (1923, 1926) полагает, что дать разграничение этих двух периодов во времени с более подробной их характеристикой у человека почти невозможно вследствие того, что эти периоды сильно перекрещиваются не только для различных систем органов, но и для различных органов в пределах одной и той же системы. По мнению Пфаундлера, предлагаемое Ру деление едва ли может иметь значение для клиники и понимания особенностей патологии в зависимости от возраста.

Мы полагаем, что деление онтогенеза, на периоды, предлагаемые Ру, вообще является принципиально неправильным как в методологическом отношении, так и фактически, на что мы уже неоднократно указывали (1947а, 1950б, 1956г).

Понятие этап, или возрастной период, в нашем представлении совпадает с понятием стадия в том смысле, как оно основано в теории стадийного развития, созданной Т. Д. Лысенко (1948а, 1948б), и как оно понимается в работах В. В. Васнецова (1946), посвященных изучению онтогенеза рыб.

Авторы эмбриологических руководств (морфологи) обычно пользуются понятием стадия для обозначения каждого момента в развитии организма, не считая нужным указывать при этом на ту форму взаимодействия с условиями среды, которой характеризуется зародыш в соответствующей стадии. Мы связываем с понятием этап такой возрастной период в индивидуальном развитии, в течение которого физиологические отправления организма характеризуются качественным своеобразием, вытекающим из того способа взаимодействия с условиями среды, который является специфическим для данного этапа.

Специфичность — качественное своеобразие физиологических отправлений на каждом этапе определяется теми условиями или раздражениями среды, с которыми организм взаимодействует в соответствующем возрасте. Специфическое содержание ответных реакций организма на каждом этапе по своему характеру не только соответствует качественным и количественным ха-

раактеристикам действующих раздражений среды, но и определяется ими.

Последовательная смена отдельных этапов, характерная для организмов того или иного вида, определяется прежде всего наследственностью, присущей представителям данного вида. В наследственном фундаменте оплодотворенной яйцеклетки представлены возможности реализовать последовательную смену отдельных этапов или периодов, образующих жизненный цикл или процесс индивидуального развития, при условии, однако, если для каждого этапа будут обеспечены те условия среды, которые являются для него специфическими и обязательными.

Наследственность организма проявляется в том, что без наличия необходимых условий, различных для разных этапов онтогенеза, организмы существовать не могут. «Наследственность — есть свойство живого тела требовать определенных условий для своей жизни, своего развития и определенно реагировать на те или иные условия» (Т. Д. Лысенко, 1948а, 1948б).

Для обоснования понятия этапности по отношению к индивидуальному развитию у рыб В. В. Васнецов (1946) использовал критерий соответствия специфических морфологических признаков определенным условиям среды. Мы используем в качестве критерия особенности физиологических функций и рассматриваем это как нечто принципиально близкое тому пониманию этапности индивидуального развития, которое по отношению к рыбам было сформулировано В. В. Васнецовым.

С самого начала наших исследований мы предпочитали обозначение «возрастной период». Этимологическое значение слова «этап» позволяет сохранить его скорее для переломных моментов в индивидуальном развитии организма, характеризующихся переходом от одних физиологических особенностей к другим, качественно отличным. Длительные отрезки времени, в течение которых организм в процессе развития характеризуется более или менее однозначной формой взаимодействия с условиями среды правильнее называть «возрастными периодами».

Какие критерии должны быть положены в основу деления индивидуального развития на отдельные возрастные периоды?

Данные, полученные в нашей лаборатории при изучении физиологии онтогенеза у млекопитающих животных и у человека, позволили прийти к заключению, что одним из существенных критериев для обоснования деления индивидуального развития на отдельные периоды должен служить характер питания в соответствии с особенностями обмена веществ в текущий период времени.

Необходимо отметить, что уже делались попытки охарактеризовать деление внутриутробного развития на отдельные этапы в зависимости от способа получения питательных веществ из материнского организма. Еще Бонне (Bonnet, 1907) предложил обозначать питательные вещества, утилизируемые зародышем

в ранних стадиях развития, понятием «эмбриотроф». Эмбриотроф включает как секрет слизистой матки, названный Бонне «маточным молоком», так и продукты распада слизистой матки, образующиеся в результате ее расплавления трофобластом зародыша. Гроссер (Grosser, 1909) противопоставил эмбриотрофному периоду развития гемотрофный, когда зародыш начинает получать питательные вещества из материнской крови через образовавшуюся плаценту. Мейер (Meyer, 1925) предложил термин «эмбриотрофный» заменить понятием «гистотрофный», поскольку до получения питательных веществ из материнской крови зародыш получает их из тканей слизистой матки.

Опираясь на сравнительный метод, Г. А. Шмидт (1951, 1954) предложил единый процесс внутриутробного развития плацентарных млекопитающих делить на три периода: 1) начальный — собственно зародышевый, 2) средний — предплодный, 3) конечный — плодный период, специфический для высших позвоночных (для *Sauropsida* и млекопитающих). Каждый период Г. А. Шмидт делит на стадии в зависимости от способа получения питательных веществ и кислорода.

При делении внутриутробного развития на периоды мы руководствуемся двумя критериями. Первый критерий — способ получения развивающимся зародышем питательных веществ и кислорода, второй критерий — степень устойчивости зародыша к различным изменениям оптимальных условий среды, необходимых ему в соответствующем периоде.

С этой точки зрения антенатальное развитие можно разделить на четыре возрастных периода: 1) герминальный (в смысле Баллантина), 2) эмбриональный, 3) эмбриофетальный (неофетальный) и 4) фетальный.

Прежде всего отметим, что организм даже в стадии яйцеклетки (до оплодотворения), так же как и во всех прочих стадиях онтогенеза, осуществляет функции питания, дыхания и выделения. Способ осуществления этих функций в ходе онтогенеза меняется и преобразуется в связи с изменением характера и форм взаимодействия организма с окружающей его средой.

У яйцеклетки указанные функции выполняются в порядке диффузии и осмоса (это относится не только к поступлению питательных веществ, но и к газообмену и выделению продуктов обмена). Способы снабжения яйца и развивающегося зародыша питательными материалами у различных животных значительно варьируют. В основном материнский организм обеспечивает яйцо и развивающийся зародыш питательными материалами путем создания специальных приспособлений в яичнике и половых путях. Яйца, развивающиеся вне материнского организма (телолецитальные), специально снабжаются питательными запасами (дейтоплазмой, или желтком). Эти запасы потребляются зародышем в течение эмбрионального периода развития. Яйца млекопитающих, лишенные питательных запасов (алецитальные),

получают материал, необходимый для нормального протекания процессов обмена веществ с помощью трофобласта (гистотрофный тип питания). Огромный интерес представляет тот факт, что у низших животных (некоторые губки и гидроиды), у которых отсутствуют специальные приспособления для снабжения яйца питательными материалами, питание ооцитов во время их роста, размножения и желткообразования происходит активным амебодным заглатыванием соседних клеток.

Согласно учению И. П. Павлова, обмен веществ организма с окружающей его средой, выражающийся в функциях питания, дыхания и выделения, осуществляется при посредстве нервной системы. Однако такой способ обмена веществ имеет место на более поздних и высоких ступенях развития организма, во всяком случае не ранее чем возникает нервная система.

В статье «Естествознание и мозг» И. П. Павлов (1909) писал: «На низших ступенях животного мира только непосредственное прикосновение пищи к животному организму или, наоборот, организма к пище — главнейшим образом ведет к пищевому обмену»¹.

Яйцеклетки млекопитающих относятся к типу изолецитальных, т. е. почти лишенных или лишь в малой степени снабженных специальными запасами питательного материала — желтка. Это обстоятельство объясняется тем, что зародыши млекопитающих с самого начала своего существования получают пищу из тела матери, в котором они развиваются².

Если считать начало индивидуального развития организма с момента оплодотворения яйцеклетки, то, очевидно, первый период во внутриутробном развитии должен соответствовать тому, который назван Баллантинном герминальным.

После оплодотворения яйцеклетки в образовавшейся зиготе начинается процесс дробления. В результате первых дроблений образующиеся blastomeres занимают все пространство зиготы. Они имеют неодинаковую форму и величину и делятся с различной скоростью. Хотя яйца млекопитающих являются голобластическими, т. е. характеризуются полным делением, эмбриональные процессы у них протекают так же, как и у птиц, т. е. по меробластическому типу. Так, например, у зародышей кроликов более мелкие и светлые blastomeres располагаются по периферии зиготы и образуют трофобласт — питающий листок. Более крупные и темные blastomeres располагаются в центральной части зиготы и образуют тот материал, из которого развиваются ткани и органы самого зародыша, т. е. эмбриобласт. Принято считать, что оплодотворение яйцеклетки у человека

¹ И. П. Павлов. Полное собрание трудов. Л., т. III, стр. 95.

² Результаты исследований, посвященных изучению метаболизма яйцеклетки и ее отдельных частей, подробно изложены в книгах J. Needham. Biochemistry and Morphogenesis, Кембридж, 1942; В. А. Дорфмана. Химическая эмбриология. М., 1945.

происходит в верхней ампулярной части трубы. В процессе дробления зигота передвигается по трубе в матку. Достигнув матки, зигота начинает имплантироваться в преобразованную слизистую оболочку (*decidua basalis s. serotina*), чем и заканчивается первый период.

Время передвижения зиготы от момента оплодотворения до начала имплантации у человека длится 7—8 дней, у белой мыши этот период равен 5—6 дням, у морской свинки — 7 дням, у собаки — 8—10 дням. Зигота во время передвижения по трубе, перед тем как имплантироваться, доходит до стадии бластоциста (стерробластулы). За период от начала оплодотворения яйцеклетки до стадии стерробластулы образующиеся в процессе дробления бластомеры не увеличиваются, вследствие чего вначале не увеличиваются и размеры зародыша.

Можно полагать, что в этот период питательные вещества из слизистой оболочки трубы поступают в зиготу в процессе ее дробления в весьма малом количестве либо вовсе не поступают, так как питание в данный период происходит за счет энергетических запасов протоплазмы самой яйцеклетки.

Уровень энергетических затрат в самых ранних стадиях может быть определен величиной кислородного потребления. Такое определение стало возможным благодаря методу, предложенному Линдерстрем—Лангом (Lindertsrom—Lang, 1937), с использованием так называемого поплавка Декарта в ультрамикроманометре. Точность этого метода настолько велика, что при его помощи удается уловить изменения объема газа, равные $0,002 \text{ мм}^3$, а это позволяет определить дыхание не только одной небольшой клетки, но и частей клетки.

Бел и Нихолас (Boel и J. S. Nicholas, 1939), пользуясь этим методом и определяя количество кислорода, поглощаемого зародышами крыс, обнаружили, что в оплодотворенном яйце в стадии дробления величина кислородного потребления составляет в среднем $0,00073 \text{ мм}^3$ на одно яйцо в час.

Приводимая цифра позволяет заключить, что потребность в кислороде в этот период еще слишком незначительна. По-видимому, она полностью удовлетворяется за счет кислорода, растворенного в секрете слизистой труб и матки.

Первый период внутриутробного развития заканчивается дифференцированием элементов зародыша на наружный слой клеток, образующих трофобласт, и на внутреннюю массу клеток, составляющих эмбриобласт.

Второй период внутриутробного развития мы ограничиваем временем от начала имплантации до возникновения первых признаков деятельности сердца и всей системы кровообращения. Этот период является исключительно гистотрофным, или эмбриональным, в истинном смысле, принимая во внимание то содержание, какое обычно пытались вкладывать в понятие «эмбрион» в отличие от понятия «плод».

Процесс имплантации, представляющий собой активное внедрение зародыша в слизистую матки, сопровождается гистологическим слизистой под влиянием ферментов, образуемых трофобластом. Как известно, процесс имплантации у человека длится около 3 дней; у морской свинки — 8 часов.

Начиная со стадии бластоциста (стерробластулы) зародыш питается веществами, получаемыми с помощью трофобласта из секрета слизистой матки, который, как указывалось выше, называется еще иначе — маточным молоком, или эмбриотрофом. Эмбриотроф — это не только секрет слизистой матки, но и продукт тканевого распада слизистой оболочки (*decidua basalis*). Секрет слизистой матки является также источником кислорода, который растворен в эмбриотрофе и необходим для окислительных процессов развивающегося зародыша.

В этом периоде питательные вещества эмбриотрофа, расщепленные ферментами трофобласта, поступают в полость бластоциста и в результате диффузии через студенистую массу, заполняющую его полость, так же как и кислород, непосредственно передаются внутренней массе клеток эмбриобласта.

Длительность второго периода до начала деятельности сердца и возникновения желточного кровообращения у крыс и кроликов составляет 9—10 дней. У человека она равна 20—21 дню, когда возникают первые сокращения сердца. Каковы же энергетические затраты во втором периоде внутриутробного развития? Потребление кислорода 8-дневным эмбрионом крысы составляет приблизительно $0,01 \text{ мм}^3$ в час (Бел и Николас, 1939). Следовательно, по сравнению с приведенными выше цифрами для самых ранних стадий во втором периоде потребление кислорода у развивающегося зародыша в целом значительно увеличено, примерно в 10 с лишним раз.

После имплантации наряду с дифференциацией клеточных элементов эмбриобласта происходит увеличение размеров развивающегося зародыша. По мере увеличения зародыша способ получения питательных веществ и кислорода изменяется. Простая диффузия из полости бластоциста уже не может удовлетворить потребности увеличивающегося числа клеток эмбриобласта.

К концу второго периода содержимое полости бластоциста, т. е. питательные вещества и кислород, делается содержимым желточного мешка. Желточный мешок возникает в результате того, что определенная группа клеток отщепляется от эмбриобласта и превращается в энтодерму, клеточные элементы которой огибают полость бластоциста. Так заканчивается второй период антенатального развития.

В третьем периоде внутриутробного развития питание зародыша обеспечивается поступлением питательных веществ и кислорода из желточного мешка. Вместе с тем в третьем периоде начинается образование аллантоидной плаценты. Таким обра-

зом, питание зародыша в этом периоде продолжает еще оставаться гистотрофным, так как оно все еще осуществляется за счет питательных веществ, образовавшихся из секрета и продуктов гистологического распада слизистой матки. Однако в этом же периоде питание зародыша является и частично гемотрофным, поскольку питательные вещества и кислород начинают поступать в кровь зародыша из материнской крови через образующуюся плаценту.

Если второй период обозначить как собственно эмбриональный, то естественно третий период назвать эмбриофетальным. Длительность третьего периода мы определяем временем от начала функции сердечно-сосудистой системы, т. е. от момента возникновения первых проявлений желточного кровообращения, до полного завершения плацентации. У кроликов третий период длится от 9—10-го до 19—20-го дня внутриутробного развития. У человека этот период начинается с 20—21-го дня антенатального развития. Принято считать, что у зародыша человека полный переход на плацентарное кровообращение происходит в конце II — в начале III месяца внутриутробного развития. Однако у человека к этому времени процесс плацентации еще вряд ли полностью завершается. Данные анализа нашего экспериментального материала побуждают считать, что процесс завершения плацентации происходит в тот период, когда дальнейший рост плаценты, а тем самым и дальнейшее развитие зародыша перестают находиться в зависимости от гормональной функции желтого тела.

Имеющиеся литературные данные позволяют полагать, что у человека утрата зависимости дальнейшего роста плаценты и развития зародыша от гормональной функции желтого тела происходит не ранее конца III—IV месяца беременности. В главе III мы остановимся на этом вопросе несколько подробнее.

Четвертый период внутриутробного развития — собственно фетальный — начинается с момента завершения плацентации. С этого времени зародыш полностью переключается на связь с матерью через плацентарное кровообращение, т. е. на гемотрофный характер питания. У кроликов он начинается с 19—20-го дня внутриутробного развития и длится до конца беременности (длительность беременности у крольчихи 30—32 дня).

Предлагаемое деление основано на том, что каждый период характеризуется качественно своеобразным соотношением зародыша и условий среды, определяющих способ питания зародыша в зависимости от его возраста во внутриутробном периоде. Кроме того, каждый из этих периодов характеризуется своими возможностями приспособления, т. е. степенью устойчивости к отклонениям от оптимальных условий среды, которые требуются для развивающегося зародыша в том или ином периоде.

В последнее время Тальхаммер (Thalhammer, 1954), анализируя в связи с вопросами патологии беременности антенатальное

развитие у человека, предлагает делить его на следующие периоды: бластоматозный, эмбриональный и фетальный. Длительность бластоматозного периода равна 3 неделям (до возникновения первых сокращений сердца). Эмбриональный период длится с 4-й недели до конца IV месяца. Продолжительность фетального периода — с V месяца до конца беременности.

Как называть развивающийся организм в том или ином периоде внутриутробного развития? Можно условно придерживаться принятой терминологии и называть его зародышем, эмбрионом или плодом в зависимости от соответствующего периода внутриутробного развития его. Мы предпочитаем пользоваться одним обозначением, а именно «зародыш», для всех перечисленных периодов.

Посредством каких факторов достигается создание тех специфических условий среды, которые обеспечивают соответствующий способ питания зародыша как в качественном, так и в количественном отношении в каждом из перечисленных периодов?

Естественно считать, что на ранних этапах необходимые условия среды будут определяться степенью выраженности пролиферативных изменений в слизистой матки, а на последующих этапах — созданием физиологически полноценной плаценты, что также находится в зависимости от выраженности пролиферативных изменений в слизистой матки.

Каковы причины образования плаценты той или иной величины, иногда очень малой, а потому ставящей под угрозу нормальное развитие плода или заведомо обуславливающей ненормальное развитие его? Ответ на этот вопрос пытается дать Ла-Вак (La-Vake, 1924). Ла-Вак полагает, что величина плаценты определяется прежде всего наследственными свойствами самого импрегнированного яйца. Если в силу наследственных свойств трофобласт яйца обладает большой протеолитической способностью, оно легче внедряется в слизистую матки и способствует развитию большей величины плаценты, которая способна доставить больше питательных веществ и кислорода зародышу. Если же в силу наследственных свойств трофобласт импрегнированного яйца будет обладать малой протеолитической способностью, размеры образующейся плаценты могут быть весьма незначительными. В результате имеет место рождение плода с признаками так называемой аномалии конституции или с признаками *debilitas vitae congenita*.

Хотя эта точка зрения является распространенной, с ней едва ли можно согласиться. Анализ наших экспериментальных данных позволяет сделать вывод, что величина образующейся плаценты находится в зависимости не столько от особых наследственных свойств импрегнированного яйца, сколько прежде всего и главным образом от функционального состояния слизистой матки, от степени тех пролиферативных изменений в ней, которые обеспечивают возможность на достаточном простран-

стве и на достаточной глубине осуществиться протеолитическим свойствам вначале трофобласта, а затем ворсинкам хориона.

Например, испытанная пара кроликов неизменно производит помет физиологически полноценных новорожденных кроликов. Если же у такой испытанной самки, покрываемой испытанным самцом, создать в определенные сроки беременности, особенно в ранние, соответствующую форму патологии, то, как правило, несмотря на наследственную доброкачественность зародышевой плазмы яйца, возникают типичные отклонения от нормы, которые обычно оцениваются как аномалия наследственной конституции. С нашей же точки зрения отклонения от нормального развития вызываются нарушением условий, необходимых для создания физиологически полноценной плаценты, вследствие возникновения у самки той или иной формы патологии, особенно в ранние сроки беременности.

Многочисленными работами А. Ю. Тарасевича (1936), В. А. Немилова (1938), Н. С. Зусмана (1947), Хэммонда (Hammond, 1934), Ньютона (Newton, 1938), Гамильтона, Бойда и Моссмана (Hamilton, Boyd и Mossman, 1952), Маршалла (Marshall, 1952), И. М. Эскина (1951) и ряда других авторов показана роль гормонов желтого тела вначале в качестве фактора, определяющего пролиферативные изменения в слизистой матки и тем самым возможность имплантации зародыша, а далее в качестве фактора, обеспечивающего реализацию физиологически полноценной плаценты. Хэммонд (1934) указывает, что материнская часть плаценты у кроликов образуется из слизистой матки под влиянием гормонов желтого тела. Максимум роста плаценты приходится на 12—16-й день беременности. Уменьшение скорости развития плаценты автор ставит в зависимость от снижения или прекращения гормональной функции желтого тела. Как известно, гормональная функция желтого тела находится в зависимости от гонадотропной функции передней доли гипофиза, а именно факторов А и В.

Чем же регулируется гонадотропная функция гипофиза, а через посредство ее гормональная функция желтого тела?

Производимый лабораторией в течение ряда лет экспериментальный анализ условий и механизмов, определяющих развитие зародыша во внутриутробном периоде как при нормальной беременности, так и при различных формах патологии ее, побуждает нас прийти к обоснованию понятия доминанты беременности (гестационной доминанты).

Доминанта беременности выражается в создании соответствующего очага возбуждения в центральной нервной системе, возникающего после оплодотворения яйцеклетки и ее имплантации в слизистую матки. Гестационная доминанта, отличная по своему физиологическому содержанию от половой доминанты, обеспечивает нормальное протекание во время беременности тех преобразований в организме матери, каждое из которых имеет

значение фактора среды для нормального развития зародыша (И. А. Аршавский, 1955а, 1956б).

Возникновение соответствующего доминантного очага возбуждения в центральной нервной системе можно представить — как следствие возникновения афферентной импульсации из хеморецепторов и механорецепторов матки. Вначале стимуляция этих рецепторов вызывается имплантацией зародыша в слизистую оболочку матки. Позднее, как показано исследованиями, выполненными в лаборатории, руководимой Н. Л. Гармашовой (1950, 1952, 1954), раздражение рецепторов матки достигается колебаниями давления в сосудистой системе фетальной части плаценты и увеличивающимися размерами плодного яйца. Как показано М. Разумовским (1881), в начале беременности значительно возрастает количество нервов в слизистой оболочке матки у млекопитающих. Гистологические исследования, выполненные Т. П. Баккал (1954) в лаборатории, руководимой Н. Л. Гармашовой, позволили, в частности, обнаружить наличие рецепторов в тех частях матки беременной кошки, которые имеют особенно большое значение в установлении ее контакта с зародышем. Этими исследованиями установлено далее, что обнаружить рецепторы матки методом импрегнации серебром у беременных животных оказалось легче, чем у небеременных. Соответственно морфологическим наблюдениям, свидетельствующим об изменении рецепторного аппарата матки в период беременности, экспериментальными исследованиями Н. Л. Гармашовой и ее сотрудников установлено также обострение рецепции матки в период беременности. Н. Л. Гармашова придает большое значение обострению рецепции слизистой оболочки и сосудов матки во время беременности как фактору, способствующему осуществлению связи материнского организма с развивающимся зародышем.

А. С. Гурвич, Е. К. Плечкова и Е. В. Хайсман (1956) установили наличие рецепторов как в небеременной, так и в беременной матке. В отличие от указаний Т. П. Баккал эти авторы обнаружили одинаковое распределение рецепторов как в месте прикрепления фетальной плаценты, так и в межплацентарных пространствах. По сравнению с небеременными у беременных поверхность распространения рецепторов, приобретающих спиралеобразную форму, значительно увеличивается.

К числу важнейших преобразований во время беременности, имеющих значение для нормального развития зародыша, следует отнести пролиферативные изменения в слизистой матки и создание физиологически полноценной плаценты. Развитие последней обеспечивается, как упоминалось выше, гормональной функцией желтого тела, которая в свою очередь находится в зависимости от гонадотропной гормональной функции гипофиза, с самого начала беременности подчиняющейся регулирующему влиянию возникающего доминантного очага возбуждения.

Для доминанты характерны следующие черты: а) способность суммировать и инерционно удерживать возбуждение в совокупности нервных центров, образующих доминантный очаг, б) одновременное сопряженное торможение других нервных центров (А. А. Ухтомский, 1950а, 1950б, 1950в).

Сопряженное торможение, сопровождающее доминантный очаг возбуждения, возникающий во время беременности, позволяет понять ряд явлений, не находящихся до сего времени объяснения, в частности повышение порога раздражения беременного организма по отношению к ряду раздражителей, особенно патогенных. С другой стороны, когда во время беременности в результате действия патогенных раздражителей все же создается новый достаточно сильный доминантный очаг, лежащий в основе возникшего заболевания, тогда сопряженно тормозится гестационная доминанта, вследствие чего подавляется гонадотропная функция гипофиза, а тем самым и гормональная функция желтого тела. В зависимости от срока, когда происходит сопряженное торможение гестационной доминанты, имеет место либо нарушение пролиферативных изменений в слизистой матки (в начале беременности), либо нарушение плацентации.

Придавая существенное значение пролиферативным изменениям в слизистой матки в качестве фактора, определяющего имплантацию, мы вместе с тем не отрицаем огромной роли, которую играет в этом акте и сам зародыш. В этом смысле важное значение имеют исследования П. Г. Светлова и его сотрудников (1954а, 1954б, 1955, 1956, 1957). П. Г. Светлов считает, что роль зародыша в имплантации заключается в том, что он является раздражителем, вызывающим морфогенетическую реакцию в слизистой оболочке матки. Однако имплантация становится возможной только после того, как закончатся соответствующие прегравидные изменения в матке. На таком подготовленном фоне процесс имплантации выражается в определенных локальных изменениях, возникающих в слизистой матки. Этой реакцией матки прежде всего и обеспечивается питание зародыша до образования плаценты. Литические явления, обуславливаемые элементами трофобласта, могут осуществиться лишь на фоне описываемой реакции со стороны слизистой матки. Весьма существенно то, что реакция эта может полноценно осуществиться лишь при сохраненной иннервации матки (П. Г. Светлов, 1956, 1957). Денервированная матка не реагирует на раздражение, исходящее от зародыша, или реагирует несовершенно, вследствие чего дальнейшее развитие зародыша уклоняется от нормы.

Данные П. Г. Светлова и его сотрудников позволяют предполагать, что гестационная доминанта обуславливает гравидарные изменения стенок матки не только через гипофиз и желтое тело, но и непосредственно через соответствующую иннервацию.

Глава II

ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТАЦИИ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ФАКТОРА, ОПРЕДЕЛЯЮЩЕГО РОСТ И РАЗВИТИЕ ЗАРОДЫША

С переходом развивающегося зародыша на плацентарное кровообращение питательные вещества и кислород поступают из материнской крови в кровь плода. Условием, обеспечивающим это поступление, является величина площади пограничной плацентарной поверхности. Помимо площади плацентарной поверхности, обмен веществ между материнской кровью и кровью плода определяется градиентом диффузии. Скорость перехода веществ зависит от количества тканевых слоев, отделяющих материнскую кровь от крови плода.

Процесс образования плаценты, обеспечивающий развивающийся зародыш питательными веществами и кислородом, начинается с момента имплантации. Зачаток плаценты образуется из трофобласта (Гроссер, 1927). По наблюдениям Буркхарда (Burckhardt, 1901) и Снелла (Snell, 1941), зачаток плаценты образуется из экстраэмбриональной эктодермы. Зачаток плаценты до момента образования в нем сосудистой сети называют эктоплацентой. Эктоплацента состоит в основном из цитотрофобласта; слой, граничащий со слизистой, имеет синцитиальное строение. Подробное описание особенностей плаценты у человека дано в книге К. П. Улезко-Строгановой (1939). Степень интимности, характеризующая связь плода с матерью у различных млекопитающих, не одинакова (Гроссер, 1927).

Так, у низших млекопитающих — у сумчатых (опоссум, кенгуру) — внешняя поверхность совершенно гладкого хориона тесно прилегает к неповрежденной слизистой оболочке матки. Утолщенная в месте прилегания стенка матки выделяет вместе с кровью много белковой слизи. Жидкая часть этих выделений всасывается непосредственно стенкой хориона, а твердые частицы усваиваются путем фагоцитоза. Этот способ параплацентарного питания обозначается как гистотрофное питание зародыша

(Гроссер, 1927, 1933). Таким образом, у сумчатых плацента не образуется; они являются животными аплацентарными.

У остальных млекопитающих, называемых высшими, или истинно плацентарными, различные виды плацентации можно свести к четырем основным типам (Гроссер, 1927). При первом типе плацентации ворсинки, рассеянные по всей поверхности хориона, соприкасаются со слизистой оболочкой матки таким образом, что она совершенно не повреждается. Этот тип плацентации обозначается ворсинчато-эпителиальным (*placenta epithelio-chorialis*). Образующаяся при этом наиболее примитивная форма плаценты носит название разлитой, или диффузной (*placenta diffusa*). Этот тип плацентации имеет место у таких животных, как свинья и лошадь. Способ питания при нем является также гистотрофным. Питательным материалом для плода служит при этом специальный секрет, сецернируемый железами слизистой оболочки матки (маточное молоко, или эмбриотроф).

При втором типе плацентации ворсинки хориона в отдельных местах разрушают эпителий слизистой оболочки матки и приходят в контакт с соединительной тканью слизистой оболочки. В хориальной ворсинке принято различать два слоя. Один слой состоит из округлых, или полигональных, тесно прилегающих друг к другу клеток. Второй слой — сплошной протоплазматический, в котором располагаются округлые ядра. Клеточный слой хориальной ворсинки называется цитотрофобластом. Протоплазматический слой называется синцитиотрофобластом, или синцитием. Второй тип плацентации называется ворсинчато-соединительнотканым (*placenta syndesmochorialis*). Форма образующейся при этом плаценты носит название множественной, так как она состоит из многих отдельных бляшек, или котиледонов. Последние представляют собой отдельные группы сложно разветвленных ворсинок, внедряющихся в отдельных местах через эпителий слизистой оболочки матки и касающихся ее основной соединительной ткани или даже прирастающих к ней (*placenta multiplex s. placenta cotyledonica*). Этот тип плацентации имеет место у большинства жвачных животных, а именно у крупного рогатого скота и у овец. Способ питания и при этом типе плацентации является в значительной мере гистотрофным. Вместе с тем, кроме использования маточного молока, которое у овцы богато белком, солями, жиром и распадающимися лейкоцитами, трофобласт яйца уже в заметной мере способен проявлять ферментативную, цитолитическую деятельность (в отношении эпителия слизистой). Следовательно, способ питания плода у этого вида животных является и гемотрофным, так как осуществляется и за счет веществ, поступающих непосредственно из материнской крови через несколько разделяющих слоев в кровь плода.

Хотя у этих животных яйцо уже частично имплантируется в слизистую матки, но, так же как и у копытных млекопитаю-

щих, упомянутых выше, выхождение плода при родах связано лишь с очень незначительным отделением слизистой матки. В соответствии с этим названные животные относятся к группе млекопитающих с неотпадающей слизистой матки (*indeciduata*) в отличие от той группы животных, которые характеризуются отпадающей слизистой (*deciduata*).

У животных с отпадающей слизистой имеется два типа плацентации, при которой характерна так называемая интерстициальная имплантация зародыша. При плацентации третьего типа ворсинки хориона разрушают не только эпителий, но и соединительнотканную основу слизистой, прилегая непосредственно к стенке материнских сосудов — к эндотелию капилляров. Этот тип плацентации называется ворсинчато-эндотелиальным (*placenta endothelio-chorialis s. angiothelio-chorialis*). Образующаяся при этом плацента чаще всего имеет форму пояса; отсюда название «поясная плацента» (*placenta zonaris s. annularis*). Этот тип плацентации имеет место у хищных животных, в частности у кошек и собак. Способ питания при этом типе плацентации называется гемотрофным. Питательные вещества заимствуются зародышем непосредственно из материнской крови, но предварительно они проходят через эндотелиальную стенку материнских капилляров.

При четвертом типе плацентации ворсинки хориона разрушают не только эпителий и соединительнотканную основу слизистой, но и эндотелий материнских капилляров. Вследствие разрушения эндотелия капилляров в *decidua basalis* образуются лакуны, в которые поступает артериальная кровь матери. Ворсинки хориона непосредственно омываются материнской кровью. Способ питания, как и при третьем типе плацентации, гемотрофный. Этот тип плацентации называется ворсинчато-кровяным (*placenta haemo-chorialis*). Образующаяся плацента имеет форму диска; отсюда название «дисковидная плацента» (*placenta discoidalis*). Данный тип плаценты имеет место у человека и у обезьян, а также у грызунов, в частности у кроликов, морских свинок, крыс, и мышей. Гроссер (1927) считает, что гемохориальный тип выражает конец филогенетической эволюции плаценты. Речь идет о филогенетической эволюции самой плаценты.

У кроликов во второй половине беременности цитотрофобласт и синцитий подвергаются постепенной атрофии, вследствие чего кровь плода начинает отделяться от крови матери только эндотелием капилляров [Моссман (Mossmann, 1926, 1937)]. Принимая во внимание процесс атрофии синцития и полного исчезновения его в некоторых местах, Моссман предложил называть плаценту кролика гемоэндотелиальной и дополнить, таким образом, существующую классификацию типов плацентации еще одним типом. Естественно считать, что обмен веществ между материнской кровью и кровью плода при гемоэндотелиальном

типе плаценты является еще более совершенным по сравнению с гемохориальным типом.

Установлено, что плацентарные сосуды в плаценте человека теряют мышечную оболочку недалеко от их перехода в капиллярную сеть, расположенную в хориальных ворсинках. Раскрытые капилляры ворсинок имеют диаметр в 30—40 μ [Рунге (Runge, 1936), Рунге и Хартман (Runge и Hartmann, 1929)]. Еще П. Ясинский (1868) обратил внимание на то, что необходимо различать два рода хориальных ворсинок: 1) свободные, или простые, плавающие в кровяном межворсинчатом пространстве, и 2) ворсинки сложные, или «якорные», врастающие в стенку матки. Сложные, или «якорные», ворсинки прочно скрепляют плодное яйцо с материнским организмом.

Необходимо обратить внимание на своеобразие направления тока крови, с одной стороны, в сосудах материнской части плаценты, с другой — в капиллярах пупочных сосудов плодовой части плаценты. Это своеобразие выражается в том, что оба потока крови имеют противоположное направление [Моссман, 1926, 1937, и Баррон (Baron, 1945)]. Навстречу венозной материнской крови, оттекающей по маточным венам, течет венозная кровь пупочных артерий. Легко понять, что вследствие описанного своеобразия двух потоков крови увеличивается градиент диффузии и облегчается обмен веществ между материнской кровью и кровью плода.

У кролика к 15-му дню беременности происходит полное завершение процессов, связанных с образованием плаценты. На 9-й день беременности в эктоплаценту начинает расти эмбриональная соединительная ткань. Из аллантаидных сосудов, располагающихся на плодовой поверхности эктоплаценты, в последнюю на 10-й день беременности начинают внедряться эмбриональные капилляры (из аа. umbilicalis). Пучки эмбриональной соединительной ткани, проникающие все глубже в плаценту, делают ее на дольки. В междольковую соединительную ткань проникают ветви сосудов пуповины, от которых отходят капилляры, врастающие в слой цитотрофобласта. Сеть эмбриональных капилляров от пупочных сосудов на 11—12-й день беременности является еще слаборазвитой и располагается лишь в поверхностном слое эктоплазмы. В этом периоде в базальной части эктоплаценты, граничащей со слизистой матки (*decidua basalis*), эмбриональные капилляры пупочных сосудов еще отсутствуют. Лишь к 15-му дню беременности эмбриональные капилляры пупочных сосудов прорастают и до базального отдела плодовой части плаценты. С этого момента впервые начинается осуществляться процесс обмена веществ непосредственно с материнской кровью. До 15-го дня беременности развитие материнской части плаценты из *decidua basalis* или *decidua serotina*, кроме децидуального превращения стромы, характеризуется появлением сети широких тонкостенных сосудов *us. a. uterina*, в результате разрыва

которых образуются кровяные лакуны. Так, в период с 10-го по 15-й день беременности происходит превращение эктоплаценты в истинную плаценту. Начиная с 15-го дня эмбрион кролика переключается на плацентарное кровообращение и тем самым переходит на новый гемотрофный тип питания. В последующие дни беременности, до 19—20-го дня включительно, происходит увеличение размеров плаценты за счет разрастания сосудистой сети.

У человека, прежде чем установится гемохориальный тип плаценты, можно проследить каждый из предыдущих типов питания в отдельности. Так, после проникновения в полость матки зародыш лишь прилежит к ее измененной слизистой оболочке и некоторое, очень короткое, время питается за счет ее секреции. В следующей стадии трофобласт разрушает эпителий слизистой оболочки, вследствие чего устанавливается контакт с ее соединительнотканной основой. Затем разрушается и эта основа, в результате чего уже образующиеся ворсинки приближаются к стенкам кровеносных сосудов. Однако очень скоро они проникают и через эндотелий капилляров, и, таким образом, ворсинки оказываются погруженными непосредственно в материнскую кровь. В процессе имплантации человеческий зародыш проходит каждую из стадий плацентации сравнительно быстро. У человеческого зародыша в возрасте около 2 недель, описанного Меллендорфом (W. Möllendorff, 1921a, 1921b), было обнаружено погружение ворсинок трофобласта в материнскую кровь; последняя заполняла межворсинчатое пространство.

У человека с конца III месяца беременности плацента уже не подвергается существенным изменениям; она только увеличивается в размерах и одновременно как бы «стареет». Это находит свое выражение, в частности, в том, что из образующих ворсинку хорiona двух слоев — наружного синцитиального (плазматический трофобласт) — и внутреннего слоя Лангханса (клеточный трофобласт) — последний постепенно исчезает. Ворсинка остается покрытой одним лишь синцитием.

Знание типов плацентации является чрезвычайно важным для понимания различных особенностей физиологии плода в зависимости от вида животного.

Число тканевых слоев, отделяющих материнский ток крови от крови плода, у разных животных неодинаково, что, естественно, должно сказаться на скорости диффузии веществ из материнской крови в кровь плода и обратно.

Даже в пределах одной и той же группы животных, объединенных названием «*deciduata*», скорость перехода тех или иных веществ является заметно различной в зависимости от типа плацентации. Так, при изучении перехода радиоактивного натрия Флекснер и Гельхорн (Flexner и Gellhorn, 1942a, 1942b), Гельхорн, Флекснер и Хельман (Gellhorn, Flexner и Hellman, 1943) обнаружили, что у кроликов с ворсинчато-кровяной пла-

центов скорость перехода примерно в 10 раз больше по сравнению с таковой у кошек с ворсинчато-эндотелиальной плацентой. Авторы установили также, что скорость перехода является неодинаковой в зависимости от срока беременности. Так, в человеческой плаценте после 19-й недели беременности, когда почти полностью исчезает слой клеточного трофобласта хориальной ворсинки, скорость перехода радиоактивного натрия значительно увеличивается [Флекснер, Ковье, Вилд и Вошбер (Flexner, Cowie, Wilde и Wosburgh, 1948)]. Подобное же увеличение скорости перехода было обнаружено в плаценте кролика около 25-го дня беременности, что можно понять в связи с указанной выше атрофией, особенно к концу беременности, не только цитотрофобластического, но и синцитиального слоя хориальной ворсинки.

Мы имели возможность наблюдать некоторую разницу в скорости перехода сахара из материнской крови в кровь плода у беременных крольчих с гемохориальной плацентой и у беременных кошек и собак с эндотелиохориальной плацентой (И. А. Аршавский и А. Л. Падучева, 1952). Определение сахара по методу Хагедорна-Иенсена производилось через интервалы в 15, 20 и 30 минут как в крови беременного животного, так и в крови плодов, извлеченных из полости матки при помощи кесарева сечения и сохранявших связь с матерью через пуповину. У беременных животных кровь брали из наружной яремной вены, у плодов — либо из наружной яремной вены, либо из сонной артерии.

Определение сахара производилось на 50 плодах кроликов между 23-м и 27-м днем беременности, на 22 плодах кошек и 9 плодах собак — у разных плодов примерно за 4—10 дней до конца беременности. Было обнаружено, что содержание сахара в крови плода всегда несколько ниже, чем в крови матери. Этот факт хорошо известен. Соответствующая сводка работ представлена в статье Шлоссмана (Schlossmann, 1932). Вместе с тем мы установили, что при увеличении содержания сахара в крови беременного животного соответствующее увеличение содержания сахара в фетальной крови происходит значительно быстрее у плодов кроликов, чем у плодов кошек и собак.

Известно, что у взрослых кроликов, так же как у взрослых кошек и собак, в случае ноцицептивного, т. е. так называемого болевого, раздражения или при «эмоциональных реакциях» (В. Кеннон, 1926) содержание сахара в крови постепенно повышается с 80—100 до 200 мг% и выше.

У беременных крольчих, кошек и собак при операции кесарева сечения содержание сахара в крови постепенно увеличивается с 60 до 200 мг% и у некоторых животных много выше.

На 3 беременных крольчихах нами было установлено, что если тотчас после лапаротомии извлечь плоды из полости матки и последовательно брать у них кровь в течение 10 минут, то

при этом у всех плодов от одной и той же матери содержание сахара в крови примерно одинаково. Колебания ограничиваются пределами 5—15 мг% в одну и другую сторону. При этом содержание сахара в крови плодов на 10—30 мг% ниже, чем в крови матери. Опыты на кроликах ставились без наркоза, на кошках и собаках — при неглубоком наркозе, на кошках — при эфирном, на собаках — при морфинно-эфирном (И. А. Аршавский и А. Л. Падучева, 1952).

При увеличении содержания сахара в крови беременных крольчих содержание сахара в крови плодов увеличивается параллельно и примерно с такой же скоростью, как у матери. Напротив, при увеличении содержания сахара в крови беременных кошек и собак содержание сахара в крови их плодов увеличивается гораздо медленнее по сравнению с плодами кроликов. Скорость диффузии сахара из материнской крови в фетальную у плодов кошек и собак является значительно более медленной, вследствие этого разница в концентрации у них может достигать 60 мг% и выше. Эта значительная разница концентрации, обусловленная сравнительно быстрым увеличением содержания сахара в крови матери, может, по-видимому, держаться лишь известный период, в течение которого происходит постепенное выравнивание. В этих опытах мы имели возможность убедиться, что содержание сахара в крови плодов, вернее разность концентраций между материнской и фетальной кровью, находится в значительной зависимости от степени двигательной активности плодов, о чем речь будет идти ниже (см. главу VIII). Обнаруженная разница в скорости диффузии сахара, по-видимому, обусловлена наличием дополнительного слоя в эндотелио-хориальной плаценте кошек и собак.

Разница в числе тканевых слоев, отделяющих материнскую кровь от фетальной, определяет также различие в скорости перехода кислорода от матери к плоду и двуокиси углерода от плода к матери, что было выявлено в исследовании, произведенном на овцах и кроликах Барроном и Месхия (Barroon и Meschia, 1954). У кроликов скорость перехода этих газов через плацентарный барьер намного выше, чем у овец.

Кроме того, было обнаружено, что диффузия кислорода через покровный эпителий ворсин и стенки капилляров происходит значительно медленнее, чем через однослойный альвеолярный эпителий в условиях легочного газообмена. Дыхательная поверхность зрелой плаценты составляет половину поверхности легких плода (Виндл, 1940).

Учет разницы строения плаценты имеет существенное значение в связи с анализом возможности перехода различных антигенов и антител из материнской крови в кровь плода. У животных, имеющих гемохориальную плаценту, доказан переход не только антигенов, но и в особенности антител, обеспечивающих пассивную иммунизацию потомства еще до рождения. У живот-

ных, имеющих эпителиохориальную или синдесмохориальную плаценту, особенно у копытных, передача различных иммунобиологических веществ потомству в порядке пассивной иммунизации происходит не через плаценту, а в основном через молоко при грудном вскармливании. Соответствующая сводка работ по этому вопросу дана в книге Перла и Мармостона (Perla и Marmoston, 1941), в книге Нидхема (1942) и в статье Хаггета и Хэммонда (Hugget и Hammond), напечатанной в книге Маршалла (Marshall, 1952).

Возвращаясь к вопросу о переходе сахара через плаценту, необходимо вспомнить опыты Блэр-Белла (Blair-Bell, 1928) и сотрудников (1928, 1932), в которых определялось содержание сахара в артерии и в вене матки, а также в пупочной вене и в пупочной артерии. Согласно исследованиям Блэр-Белла и его сотрудников, среднее значение сахара в крови маточной артерии равно 112 мг%, в крови маточной вены — 106 мг%, в крови пупочной вены — 84 мг% и в крови пупочной артерии — 75 мг%. Аналогичные данные были получены и Шлоссманом (1932).

На основании этих данных авторы делают заключение, что углеводы доставляются плоду из материнской крови в форме виноградного сахара в порядке простой диффузии.

В последнее время Е. М. Беркович (1948) с сотрудниками установил, что переход глюкозы через плаценту происходит даже тогда, когда концентрация глюкозы в материнской крови может быть значительно ниже (на 30—40 мг%), чем в крови пупочной артерии. С другой стороны, И. Б. Гуревич (1948) отмечает, что при гипергликемии у матери содержание сахара в крови может не изменяться. Е. М. Беркович (1948) считает, что говорить о диффузии сахара из крови матери в кровь плода можно лишь в тех случаях, когда концентрация сахара в материнской крови нарастает весьма быстро. На основании этих фактов Е. М. Беркович приходит к заключению, что, по-видимому, обогащение крови плода глюкозой через плаценту подчиняется иным, более сложным закономерностям, чем обычная диффузия. Хаггет (1954) также считает, что переход глюкозы через плаценту осуществляется активно с помощью особой системы плацентарных клеток, а не пассивно путем диффузии. Таким образом, вновь возобновляется точка зрения Эттингена (Oettingen, 1925, 1927), Дитриха (Dietrich, 1925) и Майера (A. Mayer, 1929) о значении жизнедеятельности самого эпителия хориона в регуляции перехода сахара из материнской крови в кровь плода.

Необходимо, однако, отметить, что вопрос о переходе сахара из материнской крови в кровь плода осложняется наличием автономного механизма регуляции углеводного обмена у плода, что может обусловить более высокое содержание сахара в крови плода при малом содержании сахара в крови матери.

Особенности, характеризующие переход веществ из материнской крови, циркулирующей в межворсинчатом пространстве, в кровь плода, циркулирующую в капиллярах пупочных сосудов, не позволяют полностью объяснить этот процесс физическими законами осмоса и диффузии через простую перепончатую перегородку. На этом основании некоторые авторы полагают, что мембрана, отделяющая фетальную кровь от материнской, обладает сложными функциями со строго дифференцированным избирательным отношением к отдельным веществам, циркулирующим как в крови матери, так и в крови плода. Считается, что плацента (хорионэпителий) как сложная биологическая мембрана выполняет не только ферментативную функцию переработки веществ (белков, углеводов и жиров), циркулирующих в материнской крови, прежде чем они попадут в кровь плода (пищеварительная функция хорионэпителия), но и секреторную функцию. Последняя выражается в концентрационной работе, направленной на перевод веществ, находящихся в меньшей концентрации в материнской крови, в кровь плода, в которой соответствующие вещества могут находиться в большей концентрации.

Однако, продолжает оставаться более распространенной точка зрения, согласно которой обмен веществ между материнской кровью и кровью плода происходит исключительно путем диффузии и осмоса (Д. О. Отт, 1885; Баркрофт, 1938, и др.).

Вещества, молекулярный вес которых 600 и выше, не поступают из материнской крови к плоду и обратно. Молекулы белка материнской крови, прежде чем перейти в кровь плода, должны предварительно подвергнуться гидролизу ферментами хорионэпителия. Через плацентарную мембрану диффундируют кислород, углекислота, вода, соли, сахар и т. д., т. е. все те вещества, величина молекулы которых не выше 600 [Шимидзи (Shimidzy, 1922)].

Ансельмино (Anselmino, 1929) считает, что плацента проницаема для веществ, молекулярный вес которых не превышает 340.

Известно, что в отношении плода плацента выполняет одновременно функцию легких, пищеварительного аппарата и его желез, в особенности печени, а также выделительную функцию. В настоящей книге мы не ставим задачи подробно характеризовать эти и другие многообразные функции плаценты, как-то: гормональную, функцию депонирования витаминов и медиаторов, барьерную функцию защиты плода от вредных веществ, циркулирующих в крови матери, и т. д.

Баркрофт (1946) обращает внимание на зависимость между функциональной зрелостью новорожденных различных животных и числом слоев в плаценте, отделяющих материнскую кровь от фетальной. Чем больше слоев отделяет материнскую кровь от фетальной, как это имеет место у большинства копытных

млекопитающих, тем значительнее функциональная зрелость новорожденного. В качестве исключения Баркрофт указывает на морскую свинку, у которой материнская кровь отделяется от фетальной одним слоем (гемохориальная плацента). Мы можем привести в качестве примера дополнительное исключения зайца, чтобы подчеркнуть несколько механистический характер той схематической зависимости, которую пытается обосновать Баркрофт.

Степень функциональной зрелости рождающегося организма находится в зависимости не столько от числа слоев, сколько от экологических условий среды. В этом отношении представляет несомненный интерес сопоставление таких родственных и близких друг другу животных, как кролик и заяц. В отличие от зайца кролик является норным животным. Заяц рождается зрячим, способным слышать и очень быстро приобретает локомоцию, типичную для взрослых. Резким контрастом по сравнению с новорожденным зайцем является функционально незрелый новорожденный кролик. Функциональная зрелость новорожденного зайца и его сравнительно быстрая эмансипация от матери достигаются за счет удлинения внутриутробного развития (52 дня у зайца и 30—32 дня у кролика).

Мы кратко охарактеризовали основные черты функционирования плаценты в той мере, в какой это необходимо для дальнейшего анализа и понимания функций развивающегося плода. Следует еще отметить, что плацента как орган характеризуется собственными энергетическими затратами, величина которых, однако, заметно ниже по сравнению с энергетическими затратами других органов. В последнее время Уонг и Хельман (Wang и Hellman, 1943), определяя с помощью аппарата Варбурга потребление кислорода тканями человеческой плаценты, обнаружили, что оно прогрессивно снижается с $5,3 \text{ см}^3$ на 1 мг сухой ткани в 1 час в ранних стадиях беременности (III, IV месяц) до $1,7 \text{ см}^3$ в конце беременности. Установленная величина потребления кислорода исключает возможность рассматривать плаценту как инертную мембрану. Вместе с тем представляет интерес, что постепенное снижение величины потребления кислорода совпадает с теми изменениями, которые в особенности испытывает эпителий ворсинок хориона, — слой Лангханса, почти полностью дегенерирующий к концу беременности.

Селективную проницаемость пограничной плацентарной мембраны (Л. С. Штерн, 1927), определяющую переход веществ от матери к плоду и обратно, по-видимому, нельзя не признавать в качестве одного из существеннейших факторов, способствующих нормальному росту и развитию плода.

Наряду с селективной проницаемостью, градиентом диффузии и скоростью перехода веществ в зависимости от числа слоев, отделяющих материнскую кровь от крови плода, необходимо подчеркнуть еще один фактор, определяющий количество ве-

ществ (питательных и кислорода), переходящих от матери к плоду. Этим фактором, как указывалось выше, является величина площади, пограничной плацентарной поверхности.

У человека к концу беременности общая поверхность всех ворсинок, образующих плаценту, исчисляется в пределах от 6000 до 10 000 см² (общая длина всех ворсинок составляет около 50 км), что соответствует весу плаценты от 500 до 600 г [Доддс (Dodds, 1923)]. Мы не знаем, чему равна величина пограничной плацентарной поверхности в разные сроки развития плода человека, начиная с III месяца беременности. Об этом мы можем судить лишь примерно по величине веса плаценты, поскольку вес ее определяется количеством хориальных ворсинок, т. е. основным веществом плаценты.

Сопоставляя рост пограничной плацентарной поверхности, с одной стороны, и рост увеличивающегося в своих размерах плода — с другой, необходимо обратить внимание на поразжающее несоответствие в смысле значительного отставания в росте пограничной плацентарной поверхности по сравнению с ростом плода. Это несоответствие является типичным правилом не только для млекопитающих, но и для человека.

Из млекопитающих в качестве примера приведем кроликов. У них на 10-м дне беременности вес начинающей оформляться плаценты (материнской и фетальной части) колеблется в пределах 220—300 мг; вес зародыша при этом равен 30—50 мг. К 20-му дню беременности вес увеличивающейся в размерах плаценты становится равным 3—4 г; к этому же времени вес плода также равен 3—4 г. К концу беременности, длительность которой у крольчихи равна 30—32 дням, вес плаценты либо совсем не увеличивается, либо увеличивается в 1,2 раза, между тем как вес плода за этот период увеличивается в 12—15 раз.

В табл. 1 приведены средние арифметические данные, характеризующие по отдельным дням беременности (начиная с 12-го дня) вес плода, общий вес плаценты и отдельно вес фетальной и материнской части плаценты.

Из табл. 1 можно видеть, что вес фетальной части плаценты с каждым днем беременности все более увеличивается, вес же материнской части плаценты увеличивается лишь до 20-го дня беременности, затем начинается постепенное уменьшение ее веса. Постоянство общего веса плаценты сохраняется за счет увеличения фетальной части.

Нами были проведены на плодах кроликов, морских свинок и кошек специальные наблюдения для сопоставления размеров развивающегося плода и плаценты в разные дни, начиная с периода плацентации. Число сделанных измерений равно 420 (Л. С. Галева).

В табл. 2 приведены отдельные измерения размеров плаценты (поясной) для плодов кошки со средним весом 12—15 г

Таблица 1

Вес плода и плаценты с 12-го по 30-й день беременности крольчихи

День беременности	Вес плаценты в г		общий вес	Вес плода в г
	фетальная часть	материнская часть		
12-й	0,3	0,9	1,2	0,1
13-й	0,38	0,95	1,33	0,18
14-й	0,5	1,0	1,5	0,3
15-й	0,55	1,4	1,95	0,45
16-й	0,65	1,6	2,25	0,8
17-й	0,8	1,7	2,5	1,2
18-й	1,1	1,8	2,9	1,8
19-й	1,4	1,9	3,3	2,4
20-й	1,6	2,0	3,6	3,2
21-й	1,9	1,9	3,8	4,2
22-й	2,0	1,6	3,6	5,4
23-й	2,1	1,5	3,6	12,0
24-й	2,6	1,3	3,9	16,0
25-й	2,7	1,1	3,8	19,0
26-й	2,8	1,1	3,9	22,0
27-й	2,8	1,0	3,8	26,0
28-й	2,9	0,9	3,8	32,0
29-й	2,9	0,8	3,7	38,0
30-й	2,9	0,7	3,6	44,0

(первая группа) и для плодов к концу беременности со средним весом 60—90 г (вторая группа).

Из табл. 2 можно видеть, что хотя во второй группе плодов к концу беременности вес в 5—6 раз больше, чем в первой, размеры плаценты во второй группе лишь незначительно увеличиваются по сравнению с первой, не обнаруживая при этом никаких признаков пропорционального роста.

У морских свинок до 25-го дня беременности вес плаценты превосходит примерно в 2 раза вес плода. К 30-му дню беременности вес зародыша морской свинки становится равным весу соответствующей ему плаценты. В периоде с 30-го и примерно до 45-го дня вес плода увеличивается в среднем в 10 раз, а вес плаценты — в 2—2¹/₂ раза. С 46—48-го дня и до конца беременности вес плода морских свинок увеличивается в среднем в 3 раза, а вес плаценты почти не изменяется. Полученные

нами данные о весе плодов морской свинки в общих чертах совпадают с данными Ибсена (Ibsen, 1928). К концу беременности в колебаниях веса для различных плацент можно обнаружить некоторую закономерность. Плаценте больших размеров соответствует плод большего веса и, наоборот, малому плоду соответствует плацента несколько меньших размеров, однако эта закономерность имеет немало исключений.

Таблица 2

Размеры и вес плаценты плодов кошек

Вес плода в г	Длина плода в мм	Вес плаценты в г	Длина плаценты в мм	Ширина плаценты в мм	Толщина плаценты в мм
Первая группа					
12,4	70,0	13,65	125,0	34,0	3,0
12,8	71,0	15,35	127,0	32,0	3,0
13,7	70,0	14,60	126,0	36,0	3,0
15,0	71,0	15,40	129,0	42,0	3,0
15,0	72,0	14,55	128,0	40,0	3,0
Вторая группа					
58,90	130,0	15,82	114,5	42,0	3,0
60,80	128,0	15,30	128,0	36,0	3,0
65,25	125,0	12,82	129,0	40,0	3,0
65,44	131,0	17,40	142,0	46,0	4,0
67,55	123,0	13,77	107,0	38,0	3,0
73,70	125,0	15,17	117,0	36,0	3,0
75,50	125,0	12,75	125,0	37,0	3,5
78,9	135,0	12,05	141,0	31,5	3,0
92,4	130,0	14,75	135,0	35,0	3,0

Плод человека в начале III месяца беременности имеет вес, равный 4 г. Вес плаценты в это время равен 20—30 г. Величина пограничной плацентарной поверхности в это время более чем достаточна для удовлетворения обменных и энергетических потребностей плода. С конца III месяца вес плаценты увеличивается каждый месяц следующим образом: 40 г, 70 г, 120 г, 200 г, 275 г, 350 г, 450 г и к концу X месяца может колебаться в пределах от 450 до 600 г. Таким образом, можно полагать, что с постепенным увеличением размеров плаценты увеличивает-

ся поверхность соприкосновения крови плода с материнской кровью. Вследствие этого повышается возможность доставки питательных веществ и кислорода соответственно с ростом массы развивающегося плода. Однако в то время как с конца II месяца и до конца беременности вес плаценты увеличивается в 15—20 раз, вес развивающегося плода за этот же период увеличивается в 800 с лишним раз (рис. 1).

Необходимо отметить, что в литературе уже указывалось на факт несоответствия между ростом плаценты, с одной стороны, и развивающегося плода — с другой. Соответствующие данные имеются в книге Баркрофта (1946) и в книге Маршалла (1952) (см. статью Хаггета и Хэммонда). Факт этот, однако, не обратил на себя достаточного внимания.

Как указывалось выше, поверхность соприкосновения крови плода с материнской кровью определяется в основном при прочих равных условиях размерами плаценты. Если принять во внимание, что во второй половине беременности у большинства млекопитающих размер этой поверхности увеличивается, по-видимому, незначительно, то естественно поставить следующий вопрос: как можно представить столь значительное увеличение массы развивающегося плода во второй

половине беременности, если величина площади пограничной поверхности, через которую должны проходить питательные вещества и кислород, за этот же период испытывает значительно меньшие изменения? Насколько нам известно, вопрос этот не только не решался, но даже не ставился ни в акушерстве, ни в эмбриофизиологии.

Быть может, с определенного периода беременности ограниченные возможности плацентарной поверхности компенсируются увеличением скорости тока материнской крови через плаценту?

Однако исследования Баркрофта и Баррона (1946), также проведенные на кроликах, исключают такое предположение. Так, у небеременной крольчихи количество крови, протекающее через сосуды небеременной матки, равно 2 мл в минуту. Начиная с первых дней беременности, это количество крови увеличивает-

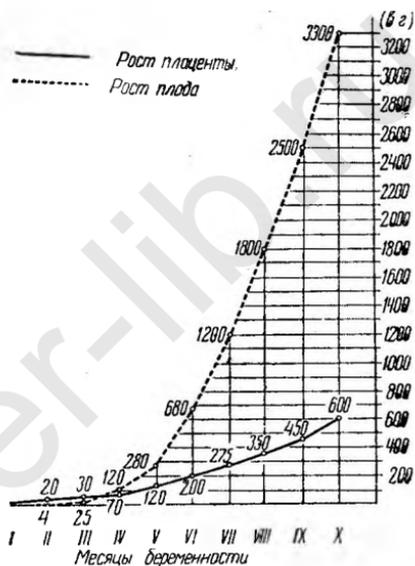


Рис. 1. Кривые изменений веса (в г) плаценты и плода человека в течение беременности.

ся, достигая к 20-му дню 30 мл в минуту, а дальше не увеличивается, подобно тому как размеры плаценты с 20-го дня беременности также не увеличиваются

Изучая изменение кровоснабжения и емкости сосудистого русла беременной матки крольчихи в разные сроки беременности, Баркрофт выделяет три периода: первую треть беременности, когда зародыши еще малы, а количество крови в сосудах матки и в межворсинчатых пространствах возрастает весьма быстро; вторую треть беременности, когда рост зародыша значительно увеличивается, а емкость сосудистой системы матки возрастает относительно медленно, и третью треть беременности, когда увеличение количества крови, содержащейся в материнской части плаценты, прекращается.

Получить ответ на поставленный выше вопрос мы смогли тогда, когда обнаружили, что количество питательных веществ и кислорода, переходящее от матери к плоду, определяется не только размерами площади пограничной плацентарной поверхности и градиентом диффузии, но и скоростью кровообращения у самого плода, т. е. количеством фетальной крови, протекающей через капилляры плаценты в единицу времени. Скорость кровообращения у плода может колебаться в значительных пределах в зависимости от потребностей развивающегося плода в текущий интервал времени. В то время как скорость течения крови в материнской части плаценты во второй половине беременности постепенно снижается, скорость течения крови в почечных сосудах в этот же период, как показали еще наблюдения Конштейна и Цунца (Constein и Zuntz, 1884), неуклонно увеличивается. Так, согласно наблюдениям этих авторов, объем крови, протекающей в 1 минуту через сосуды фетальной части плаценты у плода овцы, на 89-й день беременности равен 11,4 мл, а к 150-му дню, т. е. к концу беременности, он равен примерно 150 мл. Увеличение объемной скорости течения фетальной крови через капилляры плаценты может быть достигнуто при условии одновременного увеличения линейной скорости.

Какими механизмами определяется скорость циркуляции крови у плода и, в частности, возможность изменения этой скорости?

Ответ на этот вопрос дается в последующих главах.

Глава III

ЭТАП ЖЕЛТОЧНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

С момента образования у зародыша сердечно-сосудистой системы возникает внутренняя среда в том смысле, как ее понимал Клод Бернар (Claud Bernard, 1859), т. е. появляется кровь и лимфа, в которой живут элементарные частицы организма.

В самых ранних стадиях, когда зародыш представляет еще сравнительно небольшую массу, состоящую из относительно малого числа клеток, нет необходимости в существовании специального аппарата кровообращения, обеспечивающего доставку питательных веществ и кислорода клеточным элементам зародыша.

Потребности текущего метаболизма в самых ранних стадиях, как указывалось выше, поддерживаются диффузией через трофобласт питательных веществ и кислорода, получаемых из секрета слизистой матки, в которую погружен имплантированный зародыш.

По мере увеличения массы развивающегося зародыша доставка питательных веществ и кислорода всем клеточным элементам делается невозможной без наличия специального аппарата циркуляции. Сердечно-сосудистая система возникает в определенной стадии онтогенеза в связи с необходимостью дальнейшего поддержания функции питания, дыхания и выделения развивающегося зародыша. В этом смысле аппарат кровообращения не имеет значения самостоятельной системы органов. Частные физиологические функции сердечно-сосудистой системы при возникновении ее на определенном этапе имеют непосредственное отношение к выполнению общих органических функций питания, дыхания и выделения. Ее функции обеспечивают, с одной стороны, доставку питательных веществ, с другой — удаление образующихся продуктов обмена.

Развивая взгляды Вейсмана, Ру считал, что изменение и преобразование структур и функций в процессе онтогенеза происходит не в связи с определяющим действием условий среды, а в результате борьбы, конкуренции между частями организма — конкуренции за пищу и физиологическое пространство. Разви-

вая далее эту точку зрения, Гексли и де Бер (1936) считали, что возникновение в онтогенезе аппарата кровообращения «делает возможной конкуренцию между органами и областями за имеющийся питательный материал, а это в свою очередь может оказывать влияние на развитие». В действительности же возникновение и развитие сердечно-сосудистой системы, так же как возникновение и развитие прочих систем органов, протекают при решающем влиянии среды, в частности под влиянием изменений форм взаимодействия с условиями среды, в которых развивается организм.

В упомянутой выше работе Бел и Николас (1939) установили, что потребление кислорода изолированным эмбрионом крысы 8-дневного возраста составляет приблизительно $0,01 \text{ мм}^3$ в 1 час. В течение 2 ближайших дней потребление кислорода увеличивается в 20 раз. Это увеличение параллельно увеличению массы эмбриона. Небезынтересно то, что в пределах этих 2 дней возникают первые сердечные сокращения и внутриэмбриональная циркуляция. У кролика на 9-й день эмбрионального развития появляется нервная пластинка, переходящая через некоторое время в нервный желобок, а затем в нервную трубку. На 10-й день (по-видимому, к концу 10-го дня) возникают первые сердечные сокращения и устанавливается желточное кровообращение. У эмбриона крысы первые сердечные сокращения возникают также на 10-й день. Как указывалось выше, у эмбриона человека первые сердечные сокращения возникают на 20—21-й день.

У млекопитающих и у человека (у эмбриона 1,5 мм длины) сердце закладывается еще тогда, когда зародыш не отделен от желточного пузыря, т. е. когда кишка и желточный мешок представляют одно целое, а зародыш как бы распластан на поверхности желточного пузыря. В это время в шейной области из клеток мезенхимы образуются две трубки — парные зачатки сердца (Н. Афанасьев, 1868; А. А. Заварзин, 1939; П. П. Иванов, 1937, 1945; В. П. Воробьев, 1936; В. И. Пузик и А. А. Харьков, 1948; В. Н. Жеденов, 1941, 1943а, 1943б, 1946, 1954; Гамильтон, Бойд и Моссман, 1952, и др.).

Одна трубка — внутренняя, тонкая, эндокардиальная, развивающаяся из мезенхимных клеток. Вторая — наружная; толстостенная, представляющая собой закладку самого миокарда, его соединительнотканного остова и эпикарда. Далее обе трубки, наружная и внутренняя, сливаются, образуя трехслойную стенку сердца. Наружная, миоэпикардиальная, трубка происходит не из клеток мезенхимы, как эндокардиальная трубка, а из клеток мезодермы. Н. Г. Хлопин (1946), ссылаясь на данные А. Д. Максимова, указывает, что миокард и эпикард сердца развиваются из висцерального листка мезодермы и в этом смысле не имеют аналогов в остальных участках сосудистой системы.

Таким образом, сердце является сложным мезенхимно-мезодермальным образованием.

В настоящей главе мы не ставим задачу характеризовать более подробно морфологические особенности развития сердечно-сосудистой системы в эмбриональном периоде.

Из парной закладки образуется одна непарная сердечная трубка. Когда непарная сердечная трубка, дифференцируясь, оказывается заложеной во всех своих главных частях (эндокард, миокард, эпикард), она превращается в следующие 4 отдела: 1) *sinus venosus*, расположенный на заднем конце сердечной трубки и принимающий в себя желточно-кишечные венозные сосуды; 2) *atrium* с его двумя ушками; 3) *ventriculus*; 4) *truncus arteriosus*. У человека дифференцировка сердца на венозный и артериальный отделы происходит на 3-й неделе эмбриональной жизни, значительно раньше того, как сформировались сосуды зародыша. В этой стадии четыре отдела непарной сердечной трубки представляют собой двухкамерное сердце (одно предсердие и один желудочек). Устройство сердца на данном этапе развития в основном соответствует устройству сердца у рыб, которое также двухкамерное и имеет *sinus venosus* и *truncus arteriosus*. Подобно рыбам, у зародыша на этом этапе развития имеется лишь один большой круг кровообращения и сходное расположение главнейших сосудов.

На данном этапе двухкамерное сердце — не только выражение рекапитуляции, но и форма адаптации к соответствующим потребностям эмбриона в этом периоде. Существование малого круга кровообращения не соответствовало бы не только физиологическим потребностям, но и структурным возможностям эмбриона в этом периоде. Именно на данном этапе начинается дифференциация отростков будущих легких из передней стенки пищевода. В ходе дальнейшего развития двухкамерное сердце преобразуется в четырехкамерное, типичное для млекопитающих и для человека. У человека развитие сердца заканчивается к концу III месяца эмбриональной жизни, т. е. тогда, когда окончательно устанавливается связь зародыша с матерью через плаценту.

Исследованиями, посвященными анализу последовательного становления отдельных структур, образующих сердце у эмбрионов млекопитающих, птиц и амфибий, выявлена одна общая закономерность [Девис (Davis, 1927) у зародыша человека; Шульте (Schulte, 1916) у зародышей кошки; Ванг Чунг-Чинг (Wang Shung-Ching, 1917) у зародышей хорька; Йошинага (Ioshinaga, 1921) у зародышей морской свинки; Паттен (Patten, 1931) у зародышей свиньи; Гиргис (Girgis, 1930, 1933) у зародышей кроликов; Госс (Goss, 1938) у зародышей крыс; Паттен (1922) у зародышей кур; Йошида (Ioshida, 1932) у зародышей утки и Копенгавер (Copenhaver, 1939a) у зародышей амблостомы]. В перечисленных работах установлено, что процесс наслаения клеточ-

ных элементов миокарда на эндотелиальные трубки и последующее их слияние происходит в определенной последовательности. Вначале процесс слияния трубок осуществляется в области желудочка. Уже после того как желудочки оформились, предсердия и синус морфологически еще не обнаруживаются и представляют собой еще недифференцированные зачатки ткани, расположенные каудальнее желудочка. Морфологическое оформление предсердий происходит после того, как в основном завершено морфологическое оформление желудочков. После образования предсердий морфологически оформляется синус. Соответственно указанной последовательности происходит и перемещение места возникновения ритмических возбуждений сердца.

До последнего времени едва ли кому-либо из исследователей довелось наблюдать самые начальные сокращения сердца млекопитающих, хотя сокращения сердца у инкубируемого эмбриона цыпленка в самых ранних стадиях наблюдали многие авторы [соответствующие литературные ссылки приведены у Тигерштедта (Tigerstedt, 1923) и у Паттена, 1949]. Сабин (Sabin, 1920) и Джонстон (Johnstone, 1924, 1925) были, по-видимому, первыми исследователями, наблюдавшими самые начальные сокращения сердца куриного эмбриона в стадии 10 сомитов. Эти исследователи обнаружили, что первые сокращения сердца куриного эмбриона имеют ритмический характер и начинаются с правого желудочка. Несколько позднее В. Паттен и Крамер (Patten и Kramer, 1933) для изучения первых сокращений куриного эмбриона использовали кинематографическую регистрацию. Авторы обнаружили, что первые сокращения представляют собой аритмическую фибрилляцию немногих клеток, локализованных в бульбовентрикулярной области у эмбриона в стадии 9 сомитов. Важным в этом исследовании является указание, что первые сокращения возникают в желудочках, затем позднее к ним присоединяются сокращения предсердий и еще позднее начинаются сокращения венозного синуса. Эта последовательность является понятной, если принять во внимание указанную выше последовательность морфологического оформления различных отделов сердца. Самостоятельный ритм возбуждений желудочков реже возникающего ритма возбуждений в предсердиях.

Таким образом, начальный атриовентрикулярный ритм сердца сменяется через некоторый период времени на синоаурикулярный. Начальный редкий ритм желудочков перестраивается, подчиняясь в порядке усвоения ритма импульсам возбуждений, идущих с предсердия.

Нам представилась возможность наблюдать первые возбуждения и первые сокращения сердца у эмбрионов кроликов на 10-й день беременности. Сокращения сердца регистрировались электрографически. Первые сокращения миокарда у эмбриона кролика появляются в левой половине желудочка. Представляет большой интерес то обстоятельство, что первые возбуждения

в желудочке, когда еще почти незаметны его сокращения, характеризуются медленным развитием электроположительных потенциалов. Через 3—4 часа после появления первых электроположительных потенциалов, когда можно наблюдать одновременные сокращения правой и левой половины желудочка, сокращения эти сопровождаются развитием обычных, более быстро протекающих электроотрицательных потенциалов.

Этот факт смены первоначальных электроположительных потенциалов последующими электроотрицательными впервые наблюдали на куриных эмбрионах Гофф, Крамер, Дюбуа и Паттен (Hoff, Kramer, Dubois и Patten, 1939).



Рис. 2. Электрокардиограмма эмбриона кролика на 10-м дне внутриутробного развития. Регистрация на шлейфном осциллографе: $80 \mu V$ на 1 см. Вертикальные линии — отметка времени. Интервал между линиями равен $\frac{1}{20}$ секунды.

Факт этот представляет принципиальный интерес в связи с учением Н. Е. Введенского о двухфазной природе процесса возбуждения, по-видимому, не только стационарного, но и распространяющегося в виде волны. Л. В. Латманисова (1949) на нервном проводнике и В. С. Русинов (1950) на желудочке сердца наблюдали, что предспайковый потенциал является позитивным.

На рис. 2 приведена электрокардиограмма эмбриона кролика на 10-й день беременности через 3 часа после того как установились отчетливые сокращения желудочка.

На электрокардиограмме можно видеть отсутствие зубцов *P*. В наших опытах потенциалы сердца усиливались 4-каскадным усилителем. Максимальная чувствительность блока усиления $30 \mu V$ на 1 см.

Наблюдение самых ранних сокращений сердца у млекопитающих, по-видимому, принадлежит Госсу (1938, 1940, 1942). Автор наблюдал начало сократительной деятельности сердца эмбриона крыс в висячей капле культуры целого эмбрионального пузырька. За состоянием сердечных трубок — левой и правой — автор наблюдал за полчаса до начала сокращения и до полного установления сердечной деятельности (возраст эмбриона примерно 9 дней 14 часов, в стадии 3 сомитов). Госс обнаружил, что ритм первых сокращений имеет регулярный характер и колеблется в пределах от 37 до 42 сокращений в ми-

нугу. Первые сокращения начинаются в левой первичной сердечной трубке, затем в правой. Таким образом, сокращения начинаются в сердечных трубках еще до того, как они соединяются в один непарный мешкообразный желудочек. В то время как желудочек обнаруживает отчетливо выраженный ритм последовательных сокращений, предсердия еще не сокращаются. Так же, как и у куриного эмбриона, сократительная активность предсердия эмбриона крысы возникает после того, как устанавливается сократительная активность в желудочке.

Сердечная деятельность у крыс устанавливается в онтогенезе раньше, чем у эмбриона курицы. У последнего первые сокра-

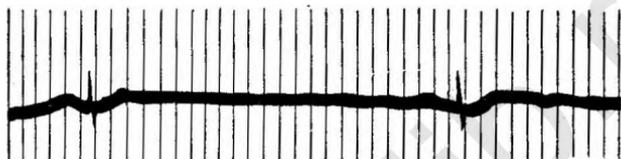


Рис. 3. Электрокардиограмма эмбриона крысы на 12-м дне внутриутробного развития. 2-е отведение. Шлейфовый осциллограф, $80 \mu V$ на 1 см. Вертикальные линии — отметка времени. Интервал между линиями равен $\frac{1}{20}$ секунды.

щения появляются лишь после того, как первичные трубки образуют непарное сердце, в стадии 10 сомитов, а у крыс первые сокращения появляются в отдельных сердечных трубках еще до их соединения, в стадии 3 сомитов. Говоря о том, что у эмбриона крысы сердечная деятельность начинается раньше, чем у куриного эмбриона, мы имеем при этом в виду не астрономическое, а физиологическое время, так как у куриного эмбриона первые сокращения сердца возникают через сутки после инкубации. В свете сказанного представляет интерес то, что у амфибий (зародыши амблостом) первые сокращения сердца возникают в стадии 18—20 сомитов (Копенгавер, 1939а), а у зародышей рыб — в стадии 20—24 сомитов [Армстронг (Armstrong, 1931)].

На рис. 3 приведена полученная нами электрокардиограмма сердца эмбриона крысы на 12-м дне внутриутробного развития.

Можно видеть, что в этом возрасте сердце работает уже в отчетливо выраженном синоаурикулярном ритме. Необходимо обратить внимание на то, что у эмбрионов млекопитающих первые сокращения сердца возникают тогда, когда гистологически обнаруживается появление не только ткани миокарда, но и атипичной ткани атриовентрикулярного узла. По данным гистологов, атипичная ткань как атриовентрикулярного, так и синоаури-

кулярного узлов в морфологическом отношении с момента своего возникновения резко отличается от обычных элементов сердечной мышцы [Гис младший (His, 1893), Тавара (Tawara, 1906)]. Переход с атриовентрикулярного на синоаурикулярный ритм осуществляется с момента, когда в соответствующем участке предсердия образуется атипичная ткань, известная под названием узла Кейт-Фляка.

В литературе имеются неоднократные указания на необходимость появления структурной, а тем самым и физиологической гетерогенности в качестве условия, определяющего возникновение и осуществление ритмического возбуждения в сердце. Первые высказывания в этом смысле мы находим в работе Когхилла и Мура (Coghill и Moore, 1924). В большинстве работ перечисленных выше авторов, исследовавших первые сокращения сердца у зародышей птиц и млекопитающих, указывается, что для возникновения ритмического возбуждения вначале в желудочке, затем в предсердии и в синусе достаточно создания уже той формы гетерогенности, которая осуществляется при контакте сливающихся друг с другом эндотелиальных элементов эндокардиальной трубки с элементами миокарда. В литературе имеются указания, что между эндотелиальными элементами эндокарда и элементами миокарда располагается недифференцированный слой «сердечного желе» [(«cardiac jelly») Девис, 1924, Бэрри (Barry, 1942, 1948, и др.)]. Важно отметить, что «сердечное желе» совершенно отсутствует в области ведущих узлов сердца, а именно атриовентрикулярного и синоаурикулярного узлов.

Известно, что ритмические сокращения сердца в начале возникновения его деятельности имеют миогенное происхождение и автоматическую, или, правильнее, автоколебательную, природу. Как было показано Вагнером (Wagner, 1850), на сердце теплокровных, ритмические сокращения в начале их возникновения отмечаются при отсутствии каких-либо нервных элементов в сердечной трубке. Гисом (1891) было установлено, что первая закладка ганглиозных клеток в сердце куриного эмбриона имеет место на 6-й день инкубации. К этому времени сердце представляет собой уже готовую четырехкамерную структуру. Начало развития нервных элементов в сердце человеческого эмбриона приходится на конец 4-й начала 5-й недели беременности (Гис, 1891). Еще Шенк (Schenk, 1867) подчеркивал, что эмбриональное сердце в начальные периоды своего развития совершенно не зависит от каких-либо регулирующих влияний центральной нервной системы.

У эмбрионов млекопитающих отдельные участки сердца — желудочки и предсердия — способны продолжать в течение некоторого времени свою автоматическую деятельность и после того, как они изолируются друг от друга полным поперечным разрезом.

Если у эмбрионов кроликов, крыс, кошек и собак по атрио-вентрикулярной борозде полным поперечным разрезом отделить желудочки от предсердий, то при этом можно наблюдать, что желудочки хотя и урежают свой ритм, но не столь резко, как это имеет место при полной блокаде на более поздних этапах онтогенеза. У эмбрионов ритм предсердий и желудочков после их отделения друг от друга характеризуется отношением 1,5 : 1 или в некоторых случаях даже 1,2 : 1 вместо отношения 2 : 1 или 3 : 1, как это отмечается на сердце взрослых животных при полной блокаде.

Приводя этот пример, мы хотим обратить внимание на следующее. С того момента, когда деятельность желудочка начинает подчиняться автоматическому ритму возбуждений из синоаурикулярного узла, собственный автоматизм желудочка исчезает. Вся дальнейшая работа желудочка осуществляется по принципу усвоения ритма, сформулированному А. А. Ухтомским (1951). Однако более существенными следует считать факты, наблюдаемые у эмбрионов и плодов на предсердии. Вырезая участок стенки предсердия даже величиной в 3—4 мм², мы наблюдаем продолжающуюся ритмическую работу этого участка, но лишь при условии, если в его пределах сохраняется так называемая атипичная ткань синусного узла. Вся остальная масса предсердий при этом прекращает свою работу.

Если, однако, в месте нахождения атипичной ткани вырезать участок меньше указанного с таким расчетом, чтобы он представлял собой только ткань синусного узла, то при этом никаких ритмических сокращений не наблюдается. Мышечная ткань предсердий, взятая отдельно, как и атипичная ткань синусного узла, также взятая отдельно, сами по себе никаких ритмических сокращений осуществлять не могут. Способность к автоматической периодичности возникает и может наблюдаться лишь тогда, когда оба тканевых участка, различных по своей морфологии, связаны друг с другом некоторым взаимодействием.

Данные специального исследования, выполненного нами (1956а, б), в особенности на изолированной верхушке сердца, позволяя прийти к заключению, что для возникновения автоматической деятельности сердца необходимо наличие физиологической гетерогенности. Гетерогенность эта должна выражаться в различном уровне лабильности между атипичной тканью ведущего узла, естественно или искусственно создаваемого на изолированной верхушке сердца, и всей остальной тканью миокарда.

В 1936 г. мы опубликовали данные, позволившие визуально увидеть явления периелектротона на желудочке сердца лягушки при локальной альтерации его катодом или анодом постоянного тока. Тогда же мы обратили внимание на то, что локальная альтерация изолированной верхушки желудочка катодом постоянного тока воспроизводит в ней ритмические сокращения.

В последнее время мы вновь обратились к этим наблюдениям. Соответствующие опыты ставились И. И. Гохблит и И. А. Корниенко. Обстановка эксперимента следующая. На чашку Петри, залитую парафином и покрытую круглым листком фильтровальной бумаги, смоченной физиологическим раствором, кладется изолированная вархушка сердца лягушки. Фитилек одного неполяризующегося электрода — индифферентного — осуществляет контакт с одним из участков фильтровальной бумаги где-либо сбоку от изолированной верхушки. Фитилек другого электрода локально контактирует с одним из участков верхушки сердца. Вдоль оси верхушки в соответствующие участки фильтровальной бумаги вкладывается 2 иглы для отведения потенциалов действия. Последние регистрировались с помощью двухканального осциллографа.

Как показали наблюдения, создание локального участка альтерации не только катодом, но и анодом постоянного тока возвращает верхушке сердца способность осуществлять автоматический ритм возбуждений. Для возникновения этой способности требуется определенная интенсивность поляризующего тока. Вначале достигается порог интенсивности, при котором верхушка сердца отвечает лишь одиночным сокращением на замыкание или размыкание постоянного тока. Это длительно действующее раздражение пороговой интенсивности является еще недостаточным, чтобы вызвать повторяющуюся автоматическую периодичность. При дальнейшем увеличении интенсивности раздражения верхушка приобретает способность отвечать уже не одиночным, а ритмическим рядом возбуждений. Однако автоматическое воспроизведение возбуждений длится лишь некоторое время, несмотря на продолжающееся действие тока. Правильнее сказать: вследствие продолжающегося альтерирующего действия тока возникшая способность к автоматизму сокращений вновь блокируется.

Если для экспериментального воспроизведения автоматизма достаточно создания локального участка альтерации где-либо в гомогенной ткани верхушки сердца, то, очевидно, для этой цели не обязателен катод или анод постоянного тока. Апплицируя на вырезанную верхушку сердца лягушки, ближе к основанию, кристаллик поваренной соли, мы, как правило, наблюдали через некоторый скрытый период времени возникновение автоматического ряда возбуждений. Возникший ритм возбуждений держится от 1 до 3—4 минут. Вследствие продолжающегося альтерирующего действия кристаллика соли возникшая способность к автоматизму далее блокируется так же, как и в случае действия постоянного тока.

На рис. 4 приведена кривая двухфазных потенциалов действия, регистрируемых на изолированном желудочке сердца лягушки в случае, если при желудочке сохраняется атипичная ткань воронки.

На рис. 5 изображена кривая двухфазных потенциалов действия с примыкающими к ним следовыми потенциалами, регистрируемыми на изолированной верхушке в случае, если на основании ее апплицируется кристаллик поваренной соли.

При регистрации потенциалов действия фитилек одного отводящего электрода контактирует непосредственно с кристалликом, т. е. через кристаллик с искусственно созданным ведущим узлом, фитилек другого отводящего электрода располагается на середине или на конце изолированной верхушки.



Рис. 4. Осциллограмма потенциалов действия изолированного желудочка сердца лягушки при сохранении атипичной ткани воронки. Отметка времени в секундах.

Итак, в естественных условиях для осуществления автоматического ритма возбуждений требуется возникновение морфологической, а тем самым и функциональной гетерогенности между участком атипичной ткани и всем остальным протяжением миокарда.



Рис. 5. Осциллограмма токов действия изолированной верхушки сердца лягушки при аппликации кристаллика поваренной соли на основание ее. Отметка времени в секундах.

В экспериментальных условиях для осуществления автоматического ритма возбуждений необходимо создание функциональной гетерогенности между локальным участком альтерации и остальным протяжением миокарда. Каким же механизмом обеспечивается деятельность сердца как автоколебательной системы? Чтобы ответить на этот вопрос, обратимся к следующей серии наших наблюдений.

Определяя хронаксию сердца лягушки, мы обнаруживаем, что величина ее является более или менее однозначной, колеблющейся в пределах 2,8—3,2 м/сек независимо от того, в каком месте желудочка ведется определение. Если переднюю поверхность стенки желудочка подвергать локальной катодической альтерации через неполяризующиеся электроды, то при разности потенциалов на выходе у электродов около 1 V можно наблюдать следующие явления. Непосредственно под электродом и строго в соответствии с формой его образуется состояние деполяризации, обуславливающее расслабление альтерируемого

участка миокарда и выключение его из систолической активности (рис. 6).

Выражением деполяризации этого участка является удлинение хронаксии до 5—6 м/сек. Рядом с электродом состояние поляризации или лабильности миокарда повышается. Это находит свое выражение в некотором побледнении желудочка и укорочении хронаксии до 2—1,8 м/сек. Перед нами явление, которое Н. Е. Введенский по отношению к нерву в 1901 г. назвал «сопряженным изменением возбудимости и припарабнотической области», а в 1920 г. это же явление было им названо периэлектротонном. При локальной анодической поляризации той же интенсивности мы также наблюдаем явления сопряженного периэлектротонического контраста, но обратного характера.

При указываемой интенсивности, а именно примерно в пределах около 1V на выходе у электродов, возникают условия для автоматического ритма возбуждений в изолированной верхушке. Уже из описанной картины изменений можно понять, почему автоматический ритм возбуждений возникает как при катодической, так и при анодической альтерации. Создавая стационарный биопотенциал катодом или анодом постоянного тока, мы отнюдь не получаем однозначного состояния, как это было принято считать в электрофизиологии едва ли не до последнего времени. Возникающее состояние включает в себе пространственно расположенные рядом и контрастно сопряженные друг с другом как компонент электронегативности, так и компонент электропозитивности, т. е. и катэлектротонический и анэлектротонический компоненты одновременно. Автоматически возникающие потенциалы действия как при катодической, так и при анодической поляризации могут отличаться друг от друга по форме в зависимости от способа отведения, но они не отличаются по способу происхождения.

Сказанное о гальванической альтерации сохраняет свое значение и для случая химической альтерации. Данные школы Введенского—Ухтомского позволяют считать, что при аппликации кристаллика поваренной соли на изолированную верхушку непосредственно под кристалликом создается деполяризация и сопряженная с ней повышенная поляризация рядом с кристалликом. Таким образом, и в случае химической альтерации возникает состояние, включающее в себе и катэлектротонические и анэлектротонические компоненты, одновременно расположенные

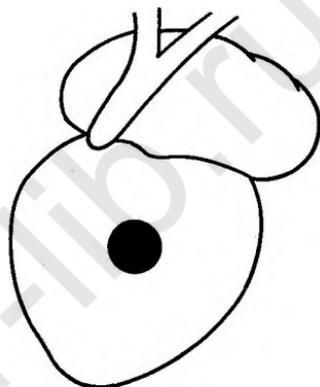


Рис. 6. Сердце лягушки. Локальная катодическая альтерация.

в пространстве. Возникающий и развивающийся под влиянием альтерации сопряженный периелектротонический контраст обязательно должен достигнуть некоторого уровня, при котором верхушка сердца приобретает способность осуществлять автоматический ритм возбуждений. Если требуемый уровень сопряженного контраста не достигнут или превзойден, то автоматическая периодичность не осуществляется.

Нами (1956а) найдена форма опыта, позволяющая видеть в электрографическом выражении тот сопряженный периелектротонический контраст, который лежит в основе осуществления автоматического ритма возбуждений сердца. Опыт ставится следующим образом. На лист фильтровальной бумаги кладется ме-

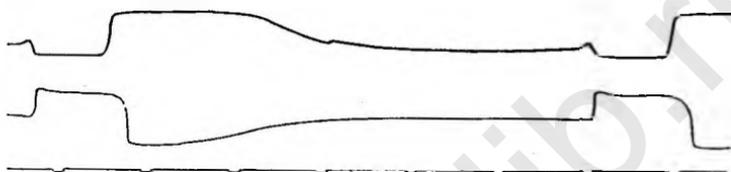


Рис. 7. Осциллограмма потенциалов действия сердца лягушки. Верхняя линия — потенциалы действия искусственно созданного ведущего узла, средняя линия — потенциалы миокарда. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

таллическое кольцо, используемое в качестве индифферентного электрода. Дифферентные электроды располагаются один на кристаллике, т. е. на искусственно создаваемом ведущем узле, второй — в том или ином месте миокарда изолированной верхушки. Дифференциальная регистрация потенциалов, развивающихся в одном и другом элементах, производится с помощью двухканального осциллографа. На рис. 7 приведены кривые регистрируемых при этом потенциалов действия.

Можно видеть, что в то время как в узле развивается негативность, в миокарде развивается позитивность, и, наоборот, когда в узле развивается позитивность, в миокарде одновременно развивается негативность. Одна кривая представляет собой как бы зеркальное отображение другой. В настоящем сообщении мы лишены возможности остановиться на весьма важных и существенных подробностях, раскрываемых электрографической регистрацией сопряженного периелектротонического контраста в двух взаимодействующих элементах. На демонстрируемой кривой можно видеть две фазы, или два уровня сопряженного контраста. При первом, менее резко выраженном, уровне сопряженного контраста система открывается, возбуждение осуществляется. При втором, более резко выраженном, уровне сопряженного контраста система делается рефрактерной, она запирается. Демонстрация этой впервые полученной электрографической ха-

рактистики сопряженного периелектротонического контраста является наглядным выражением понимания специфичности физиологического механизма, лежащего в основе автоколебательной периодической генерации возбуждения в сердце. Не имея возможности более подробно останавливаться на данных нашего анализа, посвященных специальному вопросу о механизме осуществления автоматической деятельности сердца, мы ограничимся основным заключением.

Автоматически возникающая периодическая деятельность сердца является следствием сопряженного взаимодействия, имеющего периелектротонический характер между двумя физиологически гетерогенными элементами. Известная степень периелектротона, т. е. сопряженного контраста между атипичной тканью ведущего узла и тканью всего остального протяжения миокарда, является основанием для возникновения автоматического ритма сокращений сердца. Углубление периелектротона, т. е. степени выраженности сопряженного контраста, является основанием для блокирования или торможения — задержки деятельности сердца, что можно видеть при анализе механизма осуществления вагусного торможения на сердце (И. А. Аршавский, 19416, 19486, 1956а).

Необходимо отметить имеющиеся в литературе попытки понять ритмически повторяющееся возбуждение в сердце как следствие взаимодействия между элементами атипичной ткани ведущего узла и элементами миокарда. Ротшу (Rothschuh, 1952) считает, что возникновение возбуждения в области ведущего узла нужно рассматривать как следствие возникновения локального тока, обусловленного разницей потенциалов, существующей между элементами атипичной ткани и элементами миокарда. Наличие такой разности потенциалов зарегистрировано многими авторами [Корабелф и Вейдман (Coraboeuf и Weidmann, 1949; Дрейпер и Вейдман (Draper и Weidmann, 1951); А. Вудбари и С. Вудбари и Хехт (A. Woodbury, S. W. Woodbury и Hecht, 1950); Вейдман (1952); Гоффман и Суклинг (Hoffmann и Suckling, 1952); М. Г. Удельнов, 1955]. К сожалению, авторы, регистрируя разность потенциалов между элементами ведущих узлов и проводящей системы, с одной стороны, и элементами миокарда — с другой, не указывают, каким механизмом обеспечивается та форма взаимодействия, при которой делается возможным возникновение и осуществление автоматического ритма возбуждений в сердце.

Возвращаясь к характеристике деятельности сердца в эмбриональном периоде, мы должны отметить, что деятельность эта возникает как типичная автоколебательная. Условия для спонтанного возникновения автоматизма лежат в самом сердце и обеспечиваются образованием атипичной ткани ведущего узла. Последний, вступая в сопряженное взаимно периелектротоническое взаимодействие с миокардом, обуславливает автоматиче-

ское возникновение того устойчивого незатухающего ритма возбуждений, который длится в течение всей жизни индивида, подвергаясь с определенных этапов онтогенеза воздействию новых форм регулирующих влияний центральной нервной системы.

Каков ритм первых сокращений сердца у эмбрионов млекопитающих? Указанный ритм у эмбриона крысы, согласно данным Госса (1938), составляет в среднем 40 в минуту. Это весьма редкий ритм по сравнению с таковым у взрослого животного. Является ли он естественным, если принять во внимание, что он был обнаружен на изолированном эмбрионе вне связи с матерью?

С понятием «эмбриональный ритм» принято связывать представление о высоком ритме.

Данные, полученные в нашей лаборатории, позволяют считать, что действительный эмбриональный, а не фетальный ритм сердца является редким по сравнению с таковым на последующих этапах индивидуального развития.

Наши наблюдения были сделаны на эмбрионах кроликов, морской свинки, крыс и мышей. Эмбрион, извлеченный из полости матки кесаревым сечением, сохранял связь с матерью через пуповину. Ритм сердца сосчитывался тотчас же по извлечении. У эмбрионов сокращения сердца отчетливо видны через стенку грудной клетки. Дальнейшие наблюдения над эмбрионом велись при постоянном смачивании его физиологическим раствором температуры 38° или при погружении в ванну с физиологическим раствором, нагретым до температуры тела, в зависимости от манипуляций, производимых над плодом. Этими методическими приемами мы пользовались во всех случаях кесарева сечения независимо от животного, у которого оно производилось. Во всех опытах, в которых было осуществлено кесарево сечение, обязательно сохранялась связь плода с матерью через пуповину.

В большинстве опытов беременное животное наркозу не подвергалось. Общее торможение фиксированной на вивисекционном столе беременной крольчихи, морской свинки или крысы достигалось применением используемой в практике ветеринарных операций «закрутки». Для этого достаточно плотно обмотать животное бинтом в области верхних конечностей, тем самым дополнительно фиксируя его к вивисекционному столу. В некоторых опытах мы пользовались наркотизацией беременного животного.

Для наблюдения за сердечным ритмом эмбрионы извлекались из полости матки так, чтобы не нарушить целостности зародышевых оболочек. Осторожно, во избежание ранения амниотической оболочки, надрезалась хориальная оболочка. После удаления последней тонким пинцетом через прозрачную стенку амниона можно видеть не только расположение эмбриона, пупочные сосуды (иногда с выраженной пульсацией), но и сокращения

сердца. Такую методическую форму наблюдения следует считать наиболее естественной для эмбриона и наименее нарушающей связь с матерью.

У эмбрионов кроликов в возрасте от 10 до 14—15 дней беременности сердечный ритм колеблется в пределах 75—110 в минуту (И. А. Аршавский, 1951а), сердечный ритм матери — в пределах 250—280. После вскрытия амниональной оболочки сердечный ритм делается переменным, учащаясь в некоторых случаях до 130 в 1 минуту. В среднем, однако, сердечный ритм сохраняется в пределах 80—100 в минуту (С. И. Еникеева, и С. М. Штамлер, 1954).

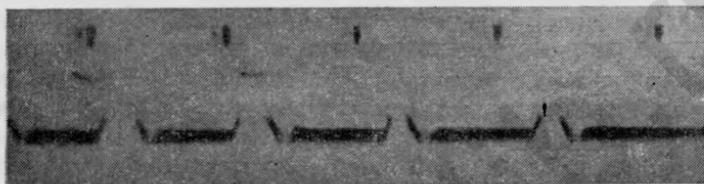


Рис. 8. Фотограмма сокращений сердца эмбриона морской свинки на 24-й день внутриутробного развития (нижняя линия). Верхняя линия — отметка времени в секундах.

У эмбрионов белой крысы в периоде от 10 до 14 дней естественный ритм сердца колеблется в пределах от 45 до 70 в минуту, ритм сердца матери — от 280 до 300.

Осторожное вскрытие грудной клетки при условии сохраняющейся полноценной связи эмбриона с матерью не отражается на ритме сердца, до этого сосчитанном через стенку грудной клетки. Легкий стеклянный рычажок соответствующей конструкции с фиксированным на нем зеркальцем, опущенный на желудочек сердца, позволяет осуществить оптическую регистрацию сокращений сердца.

На рис. 8 приведена фотограмма сокращений сердца у эмбриона морской свинки в возрасте 24 дней.

У эмбрионов морской свинки в возрасте до 28—30 дней триутробного развития естественный ритм сердца колеблется в пределах от 40 до 80 в минуту, сердечный ритм матери — в пределах 350—450 в минуту (С. И. Еникеева и А. А. Оганисян, 1951).

У эмбрионов мышей в возрасте до 13—14 дней внутриутробного развития естественный ритм сердца колеблется в пределах 60—80 в минуту, сердечный ритм матери — в пределах 400—500 в минуту (С. И. Еникеева).

У эмбриона человека прослушать сердечный ритм через стенку живота матери до конца IV месяца не представляется воз-

возможным. Вследствие этого нельзя точно установить ритм сердца у эмбриона *in situ* в самых ранних стадиях его развития.

Пфлюгер (Pflüger, 1877) наблюдал у человеческого эмбриона, возраст которого равнялся приблизительно 20 дням, сокращения сердца при комнатной температуре в течение многих часов; интервал между отдельными сокращениями составлял 20—30 секунд. В этом возрасте, т. е. к концу 3-й недели, сердце человеческого эмбриона представляет собой уже непарную сердечную трубку S-образной формы.

Случай автоматического сердечного ритма у человеческого плода 14-недельного возраста описан Нейгебауэром (Neugebauer, 1898). Операция была сделана по поводу внематочной беременности. Во время операции при извлечении плода у него были удалены голова, руки, ноги и спинной мозг. По извлечении у плода сохранилось только туловище. Тотчас после извлечения ритм сердца плода равнялся 30 в минуту, постепенно снизившись до 14 в минуту. В таком автоматическом ритме сердце продолжало сокращаться около 3 часов.

Баллантин (1902) подчеркивает как одну из особенностей деятельности сердца плода человека во внутриутробном периоде высокий ритм сокращений. Однако этот автор склонен полагать, что в первые месяцы существования человеческого плода сердечный ритм должен быть, по-видимому, редким.

Сравнительно редкий ритм у эмбрионов мы можем оценить как выражение низкой лабильности сердца в этом возрастном периоде.

Н. Е. Введенский (1892), создавая учение о физиологической лабильности, предложил принимать за меру лабильности то самое высокое число электрических осцилляций (возбуждений), которое данный физиологический аппарат может воспроизвести в единицу времени без трансформации, находясь в точном соответствии с ритмом наносимого раздражения.

Исследования нашей лаборатории, посвященные физиологической характеристике изменений, которые претерпевают различные органы в ходе их индивидуального развития, привели нас к выводу, что основным критерием лабильности должен служить естественный ритм возбуждения, воспроизводимый тем или иным органом в меру его функциональной подвижности. Меняющаяся лабильность (функциональная подвижность) того или иного органа в ходе онтогенеза находит свое отражение в меняющемся естественном ритме возбуждений, воспроизводимом этим органом в единицу времени (1938, 19516). Предлагая в качестве меры лабильности учет естественного ритма возбуждений, мы полагаем, что не вносим никаких принципиальных изменений в то первоначальное содержание, которое вкладывалось Н. Е. Введенским в предложенное им понятие лабильности.

С тех пор как А. А. Ухтомский (1928) сформулировал учение об усвоении ритма, являющееся непосредственным следствием

учения о физиологической лабильности, мы, очевидно, должны видеть в возможном максимальном числе возбуждений, воспроизводимых органом в единицу времени, выражение способности к усвоению ритма и, в частности, предел усвоения ритма.

В то время как естественный ритм следует считать выражением текущей лабильности органа, разницу между естественным ритмом и максимальным числом возбуждений, которое способен воспроизвести орган в ритм навязываемых ему раздражений, следует считать выражением его потенциальной лабильности. В связи с оценкой приспособительных возможностей организма в каждом возрастном периоде мы рассматриваем потенциальную лабильность сердца как самую существенную характеристику его деятельности.

Чему равен предел усвоения ритма, или то максимальное число сокращений, которое может воспроизвести сердце в единицу времени у эмбрионов в рассматриваемом нами возрасте?

Наблюдения были сделаны на эмбрионах кроликов и морских свинок. Для определения предела усвоения ритма вскрывалась грудная клетка эмбриона, связанного с матерью через пуповину, и на желудочки сердца с помощью соответствующего винта сверху осторожно опускались серебряные раздражающие электроды. Раздражение производилось индукционным током от катушки Дюбуа-Раймона. В цепь первичной спирали включался прерыватель нашей конструкции (1939) или метроном. Эффективными являлись только размыкательные индукционные удары.

У эмбрионов кроликов в возрасте от 10 до 14—15 дней максимальное число сокращений, которое сердце способно воспроизвести, равно 160—180 в минуту. При частоте стимулов свыше 180 в минуту сердце отвечает трансформацией ритма. Для сердца взрослого кролика или взрослой морской свинки критерием предела усвоения ритма является переход в фибрилляцию. У эмбрионов кроликов фибрилляция сердца на данном этапе отсутствует; при дальнейшем увеличении частоты и интенсивности стимулов сердце отвечает обратимой остановкой. Эту остановку мы оцениваем как выражение пессимального торможения в ведущем узле сердца.

Максимальное число сокращений, которое способно воспроизвести сердце в минуту у эмбрионов морской свинки, равно 120—140. При частоте стимулов свыше 140—150 в минуту сердце отвечает трансформацией ритма. Так же, как и у эмбрионов кроликов, при дальнейшем увеличении частоты и интенсивности стимулов сердце (желудочки и предсердия) отвечает обратимой остановкой. Ни при каких вариациях интенсивности и частоты раздражения сердце не отвечает фибрилляцией, имеющей место на более поздних этапах.

Необходимо отметить сравнительно низкую устойчивость сердца к действию фарадической стимуляции на данном этапе. После нескольких проб раздражения сердце прекращает свою

деятельность, невзирая на продолжающуюся ничем не нарушенную связь с матерью.

С. И. Еникеевой было установлено, что сердце эмбрионов крысы и мыши в возрасте до 15-го дня беременности в ответ на фарадическую стимуляцию также отвечает не фибрилляцией, а обратимой остановкой. Как и сердце эмбрионов морских свинок и кроликов, сердце эмбрионов крыс и мышей до 15-го дня беременности обнаруживает низкую устойчивость к действию электрического раздражения. После нескольких раздражений сердце прекращает свою деятельность.

Для получения остановки сердца у эмбрионов исследованных нами животных нет необходимости прикладывать электроды непосредственно к сердцу. Остановка отчетливо видна, когда электроды своими остриями слегка погружаются в тело плода недалеко от сердца. Если длительность раздражения не превышает 5—10 секунд, то возобновление сердечного ритма происходит почти тотчас же после прекращения раздражения. Если же раздражение длится 30—40 секунд, то сердце продолжает находиться в состоянии остановки от 5 до 30 секунд и после прекращения раздражения. Длительность последствия находится в прямой зависимости от длительности раздражения.

Преьер (Preyer, 1885) наблюдал остановку сердца в систоле у куриного эмбриона при сильном электрическом раздражении и назвал ее «тетанусом сердца».

Сопоставляя, с одной стороны, естественный ритм, а с другой, тот максимальный ритм сокращений, который способно воспроизвести сердце в единицу времени («потолок» частоты), мы тем самым устанавливаем диапазон усвоения ритма. У эмбрионов перечисленных животных он составляет от 40—80 сокращений в минуту. Так как диапазон усвоения ритма характеризует потенциальные возможности сердца на соответствующем этапе онтогенеза, мы можем сказать, что потенциальная лабильность сердца в эмбриофетальном периоде еще невысока.

При вскрытии грудной клетки и раздражении желудочков сердца отдельными индукционными ударами или конденсаторными разрядами можно наблюдать отчетливо выраженную экстрасистолу. Экстрасистолу в ответ на одиночные индукционные удары наблюдал еще Пиккеринг (Pickering, 1893, 1895) на эмбрионах крыс, собак и кроликов. Возможность получения экстрасистолы послужила для нас поводом для попытки определения хронаксии сердца на данном этапе.

Для определения хронаксии служил конденсаторный хронаксиметр, в котором вместо системы сопротивления по Бургиньону была смонтирована система сопротивления по Лапику. Одна хлорированная серебряная проволока диаметром в 0,2 мм, служившая индифферентным электродом, вкалывалась в область головы. В качестве дифферентного электрода использовалась хлорированная серебряная игла диаметром в 0,1 мм, которая

касалась левого желудочка близко около верхушки. Мы старались наносить электрический стимул всегда в одной и той же фазе сердечного цикла, а именно в начале диастолы.

В отличие от величин, характеризующих хронаксию сердца на более поздних этапах, хронаксия сердца у эмбрионов кроликов в возрасте от 10 до 14 дней беременности так же, как и у эмбрионов собак, является сравнительно длительной и колеблется в пределах от 0,5 до 3—4 м/сек.

Необходимо отметить исключительные трудности определения хронаксии на данном этапе. При определении хронаксии на более поздних этапах однажды установленная величина повторяется при каждом пробном раздражении в течение часа и больше, пока длится экспериментальное наблюдение. У эмбрионов кроликов рассматриваемого нами возраста каждое пробное раздражение, предпринимаемое в целях определения реобазы или пороговой емкости, оставляет после себя следовую реакцию, выражающуюся в глубоком и длительном изменении функционального состояния. Это изменение выражается в тормозном депрессивном последствии, что сказывается в постепенном урежении сердечного ритма и в понижении возбудимости. При последующих определениях наряду с увеличением реобазы удлиняется и хронаксия, доходя до 5—6 м/сек.

Таким образом, на данном этапе сердце характеризуется низкой лабильностью. Это находит свое выражение не только в редком ритме (по сравнению с последующими этапами), малой величине потенциальной лабильности, но и в длительной хронаксии. Обусловлена ли низкая лабильность сердца на данном этапе какими-то определенными физико-химическими характеристиками этого органа? Дать ответ на поставленный вопрос в настоящее время невозможно. Однако для получения ответа на него в будущем необходимо уже в настоящее время собирать и проводить (там, где это возможно) соответствующие сопоставления и параллели между физиологическими и физико-химическими характеристиками определенных органов на разных этапах индивидуального развития.

Известно, что коллоиды в ранних стадиях онтогенеза представляют собой высокогидратизированные золи, которые с возрастом постепенно теряют свои первоначальные избытки воды [Шаде (Schade, 1923)]. Состояние коллоидов в тканях на ранних этапах характеризуется высокой степенью дисперсности и гидрофильности коллоидов. Возрастным изменениям якобы присущ переход от жидкого и мелкодисперсного состояния к более плотному или грубодисперсному коллоидальному состоянию (Д. Л. Рубинштейн, 1932; А. В. Нагорный, 1940).

Из многочисленных работ, трактующих об изменении содержания различных химических веществ в организме в ходе онтогенеза, большинство посвящено изменению содержания воды в зависимости от возраста. С несомненностью установлено, что со-

держание воды в тканях организма с возрастом уменьшается. Определение воды в сердце эмбриона кролика в рассматриваемом возрасте представляет большие трудности. Можно иметь лишь приблизительное представление о возможном содержании воды в сердце на данном этапе, определяя ее у целого эмбриона. По определениям, сделанным в нашей лаборатории Л. С. Галеевой и согласующимся с данными других авторов, содержание воды у эмбрионов кроликов в возрасте 11—14 дней колеблется в пределах 90—92%.

Согласно определениям Фелинга (Fehling, 1877), у плода кролика в возрасте 15 дней содержание воды в сердце равно 91,5%, а содержание золы — 1,56%. У новорожденного кролика, по определениям этого же автора, содержание воды в сердце равно 77,8%, а золы — 2,8%. В сводке Мултона (Moulton, 1923) мы находим указание, что содержание воды в сердце у эмбриона крольчих в возрасте 13 дней равно 88,17%, содержание золы — 1,43%, содержание азота — 1,38%. У новорожденного кролика содержание воды в сердце составляет 83,24%, золы — 2,94%, азота — 2,16%.

Согласно определениям Л. С. Галеевой, содержание воды в сердце плодов кроликов, начиная с 15—16-го дня и до конца беременности, равно 86—88%, содержание воды в сердце взрослых кроликов — 76—78%. Для сердца плодов собак Л. С. Галеева установила содержание воды, равное 83—84%, для сердца взрослой собаки — 78—80%.

По Давидсону и Веймауту (Davidson и Waymouth, 1944), содержание воды в сердце плода овцы на 63—70-м дне беременности равно 87%, а в сердце взрослой овцы — 78%.

Тенес (Thoepes, 1924—1925, 1925), исследуя количество свободной и связанной воды в мускулатуре животных разного возраста, обнаружил, что с возрастом уменьшается не только общее количество воды, но и воды, связанной коллоидами.

Принято считать, что изменения в количестве и качестве воды, имеющие место в ходе индивидуального развития, находятся в теснейшей связи с изменениями функционального состояния отдельных органов и организма в целом. На этом основании полагают, что между энергией жизненного процесса и содержанием воды имеется известный параллелизм, а именно, более энергично работающие органы содержат и большее количество воды (А. В. Нагорный, 1940).

Необходимо отметить, что высокое содержание воды, по-видимому, достигается в онтогенезе лишь на определенном этапе. Яйцеклетка и зародыш в самых ранних стадиях (в первые дни после оплодотворения) характеризуются, напротив, сравнительно малым содержанием воды. Так, Биалашевич (Bialaszewicz, 1908) обнаружил, что яйца лягушки содержат около 56% воды, головастик — около 90—93%, взрослая лягушка — около 77%. Шапер (Schaper, 1902) в своих исследованиях обнаружил,

что на 6-й день после оплодотворения содержание воды у головастика равняется 66,67%, а на 40-й день — 95,08%, после чего содержание воды вновь начинает падать.

Можем ли мы считать, что обнаруженные нами низкая лабильность и низкая резистентность сердца у эмбрионов морской свинки и у эмбрионов кролика в период желточного кровообращения определяются высоким содержанием воды в сердце, т. е. высокой гидрофильностью и низкой степенью дисперсности составляющих его коллоидов?

Имеющиеся данные исключают пока возможность каких-либо заключений в этом отношении. Дальнейшие исследования, посвященные параллельному сопоставлению физико-химических и физиологических характеристик различных органов в ходе их индивидуального развития, позволят пролить свет на понимание тех условий, которые определяют текущую функциональную подвижность того или иного органа. В настоящее время мы можем лишь ограничиться заключением, что низкая лабильность, какой характеризуется сердце в эмбриофетальном периоде, сочетается с высоким содержанием воды в ткани миокарда.

Подчинено ли сердце какой-либо нервной регуляции его деятельности на данном этапе? Важность такой регуляции очевидна в связи с необходимостью подчинения деятельности сердца определенным потребностям организма в текущий период времени. Основные потребности на данном этапе определяются теми энергетическими затратами зародыша, которые лежат в основе его функционирования (развитие и рост). Потребность эта может быть покрыта доставкой определенного количества питательных веществ и кислорода. Эта доставка может быть достигнута определенной величиной минутной отдачи сердца, а последняя определяется рядом факторов, в частности объемом циркулирующей крови. Совершенно очевидно, что с увеличением массы развивающегося зародыша величина минутной отдачи сердца должна также увеличиваться. Данные, характеризующие величину минутной отдачи сердца, относятся главным образом к плоду на более поздних этапах его развития.

На вопрос о нервной регуляции деятельности сердца или его минутной отдачи на данном этапе можно ответить соответствующими экспериментами. Выполнение их в этом периоде является слишком сложным. На данном этапе невозможно определить влияние раздражения вагуса, а тем более симпатических нервов на изменение деятельности сердца. О влиянии симпатической иннервации мы могли бы судить, прибегая к разрушению нервной трубки. В той мере, в какой это может быть достигнуто с помощью тонкой иглы, мы могли убедиться (на эмбрионах кроликов 12—14 дней внутриутробного развития), что погружение иглы в массу нервной трубки сопровождается учащением сердечного ритма до 160—180 в минуту. Это учащение может длиться от 1 до 3 минут, после чего сердце возвра-

щается к прежнему ритму (80—100 в минуту) или даже более редкому (40—60 в минуту). Делать какие-либо заключения на основании этих наблюдений не представляется возможным.

В существовании и функционировании в сердце нервных элементов и в их возможном влиянии на его деятельность мы могли бы убедиться испытанием действия фармакологических агентов — ваготропных и симпатикотропных.

В специальной серии опытов на эмбрионах кроликов мы поставили перед собой задачу установить влияние ацетилхолина на сердечный ритм. В условиях связи эмбриона с матерью через пуповину при вскрытой грудной клетке раствор ацетилхолина в различных концентрациях в виде капель из пипетки непосредственно апплицировался на сердце. У эмбрионов кроликов в возрасте от 10 до 14 дней беременности испытание концентраций от 1 : 1 000 000 до 1 : 1000 не вызывает в сердечном ритме каких-либо изменений, столь типичных для более поздних этапов онтогенеза.

Отсутствие типичного ацетилхолинового эффекта на сердце в первые дни возникновения его деятельности побуждает предполагать, что в эти дни еще не проросли в сердечную мышцу окончания парасимпатической вагусной иннервации.

Можно ли считать, что отсутствие эффекта от ацетилхолина на данном этапе зависит от того, что к этому времени еще не успела функционально созреть соответствующая рецептивная субстанция? Мы не располагаем данными, которые позволили бы делать какие-либо предположения в этом направлении.

Отсутствие эффекта ацетилхолина при действии на сердце эмбрионов лягушки описывает также В. А. Шидловский (1946, 1947). Предлагаемая автором концепция основана на допущении, что отсутствие эффекта ацетилхолина в ранних стадиях онтогенеза обусловлено отсутствием в ткани сердца необходимого реализующего фактора химической природы.

На данном этапе испытание действия адреналина в наших опытах также не дало положительных результатов. В. А. Шидловский считает, что для действия адреналина присутствие симпатических нервных элементов не является необходимым условием в отличие от ацетилхолина, который становится физиологически активным только тогда, когда сердце приобретает вагусную иннервацию.

Мы склонны полагать, что в эмбриональном периоде, о котором идет речь, деятельность сердца не подчинена регулирующему влиянию иннервационных механизмов. Этот период мы обозначаем как доиннервационный период в деятельности сердца. Принято считать, что сердце начинает сокращаться до того, как кровеносные сосуды образуют полную систему кровообращения. Так, например, сердце куриного эмбриона начинает сокращаться приблизительно через 29 часов после начала инкубации и лишь через 38 часов устанавливается ток крови через замкнув-

шуюся сосудистую систему кровообращения. Начало деятельности сердца совпадает с оформлением области передней и средней кишки, остающейся открытой и широко сообщающейся с полостью желточного мешка. Энтодерма, образующая внутренний листок желточного мешка, как указывалось выше, является продолжением энтодермы полости средней кишки, точно так же, как и мезодерма, образующая наружный листок желточного мешка, является продолжением мезодермы кишечника.

Сердце устанавливает связь с желточным мешком через посредство двух желточно-кишечных артерий (aa. omphalomesentericae), отходящих от дорсальных аорт.

У млекопитающих, так же как и у низших позвоночных, питательный материал из желточной массы подвергается ферментативному расщеплению энтодермальным листком желточного пузыря и, поступая через капилляры в желточно-кишечную вену (v. omphalo-mesentericae), впадающую в венозную пазуху, переходит далее через желудочек в общую циркуляцию.

Согласно указаниям И. И. Гутнера и В. Б. Файнберга (1950, 1954), у человеческого эмбриона кровь оттекает от желточного мешка лишь по одной желточной вене. В период желточного кровообращения эмбрион сообщается с желточным мешком через посредство трех сосудов, так же как и в периоде плацентарного кровообращения плод сообщается с плацентой через посредство трех сосудов, проходящих в пуповине. И. И. Гутнер и В. Б. Файнберг предлагают сохранить название «желточный мешок» за соответствующим образованием у человеческого эмбриона в первые 2—3 недели его внутриутробной жизни. В дальнейшем это образование, согласно И. И. Гутнеру и В. Б. Файнбергу, должно носить название «желточного пузыря».

Мы не располагаем литературными данными относительно дыхательной функции желточного кровообращения у эмбрионов млекопитающих. Можно лишь предполагать, что она имеется и у них.

Переносчиками кислорода в периоде желточного кровообращения являются большие ядросодержащие красные кровяные тельца — мегалобласты. Мегалобласт имеет большое светлое сетчатое ядро и полихроматофильную протоплазму с весьма малым еще содержанием гемоглобина. Можно полагать, что в этом периоде гемоглобин характеризуется своими специфическими особенностями, отличными от особенностей гемоглобина в последующие периоды индивидуального развития. Мегалобласты образуются из мезенхимных клеток зародыша, расположенных в мезодерме желточного мешка и образующих в нем кровяные островки.

Мезенхимные клетки, выделяющиеся еще в периоде до возникновения желточного кровообращения, осуществляют трофические функции, связанные с переносом питательных веществ,

поступающих из клеток трофобласта в студенистую массу к клеткам самого зародыша (эмбриобласта).

Согласно А. А. Максимуму (1924), мезенхимные клетки, образующие кровяные островки в мезодерме желточного мешка, дифференцируются в двух направлениях. Клетки, расположенные по периферии кровяного островка, уплощаются, соединяются друг с другом протоплазматическими отростками и образуют эндотелиальную трубку — первичный кровеносный сосуд. Расположенные в центре кровяного островка мезенхимные клетки — первичные эритробласты — округляются и превращаются в мегалобласты. В то же время между клетками, расположенными внутри островка, накапливается жидкость (плазма), вследствие чего клетки оказываются взвешенными в жидкости.

Данные, характеризующие развитие кровяных тельц в эмбриональном периоде, достаточно полно представлены у А. А. Максимова (1924), А. А. Заварзина (1938, 1941), Ю. А. Котикова (1946) Е. И. Фрейфельда (1947), Дауней (Downey, 1938) и др. Поскольку в период желточного кровообращения процесс кровотока осуществляется вне тела зародыша, этот период называется еще периодом внеэмбрионального кровотока, или мезобластическим периодом эритропоэза. Мегалобласты являются переносчиками кислорода в течение всего периода желточного кровообращения. У человеческого зародыша кровяные тельца (мегалобласты), продуцируемые в период желточного кровообращения, постепенно исчезают к III месяцу беременности, что совпадает с переходом на плацентарное кровообращение.

Некоторые авторы склонны рассматривать желточный пузырь у млекопитающих как рудиментарный орган или эмбриональный атавизм. Создается ли у эмбриона млекопитающих желточный пузырь только лишь для того, чтобы «обмануть» его, как выражается Т. Ф. Морган (1937), не используя его для соответствующей функции? Исходя из данных нашей лаборатории относительно адаптивности функций в эмбриональном периоде (1955д), мы отвергаем эту мысль, в частности потому, что до возникновения плацентарного кровообращения желточное кровообращение является единственной формой осуществления функций питания и дыхания.

И. И. Гутнер и В. Б. Файнберг (1950, 1954) на основании своих исследований эмбрионов человека считают, что желточный мешок, превращающийся с 2—3 недель жизни в желточный пузырек, энергично функционирует до 8 недель жизни зародыша. Начиная с 9—10-й недели развития функциональная значимость желточного пузырька исчезает. Согласно авторам, желточный пузырек, кроме функции кровотока, осуществляет весьма важную функцию по обмену веществ. И. И. Гутнер и В. Б. Файнберг указывают, что желточный пузырек, имея шарообразную форму в первые 8—10 недель зародышевой жизни,

в дальнейшем уплощается. До 8—10 недель желточный пузырек свободно плавает в хориональной жидкости, в дальнейшем он прилегает к амниону и с 15 недель плотно соединяется с амнионом.

Небезынтересным является то, что конец утилизации белковой жидкости из желточного пузырька и начало редуцирования последнего у человеческого зародыша происходят к концу II месяца; это совпадает с началом перехода на плацентарное кровообращение.

Желточно-кишечные сосуды редуцируются, связь с матерью через плаценту устанавливается с помощью пупочных сосудов (aa. umbilicales и v. umbilicalis), идущих вдоль аллантаиса, который представляет собой вентральный вырост энтодермы задней кишки. Прежде чем перейти к характеристике деятельности сердечно-сосудистой системы в фетальном периоде, остановимся предварительно на описании некоторых особенностей плацентации в связи с вопросами, освещаемыми и решаемыми в настоящей работе.

Первое наиболее точное описание зародышевого кровообращения было дано Гарвеем (Harvey, 1628). Первый исторический очерк учения о зародышевом кровообращении написан Прейером (1885). В прошлом наши знания о зародышевом кровообращении базировались главным образом на изучении данных описательной анатомии в различные периоды беременности. Не говоря о физиологии, даже особенности анатомии зародышевого кровообращения продолжают быть предметом дискуссии еще и по сию пору. История изучения этого предмета дана в подробном обзоре Польшмана (Pohlman, 1909).

Барклей, Франклин и Причард (Barcley, Franklin и Prichard, 1946) делят историю изучения зародышевого кровообращения на четыре периода.

Первый период — чисто анатомический, догарвеевский — берет свое начало от работ Клавдия Галена, давшего первое описание овального отверстия и его клапана, а также описание ductus arteriosus¹. Второй период связан с работами Гарвея (W. Harvey, 1628). Третий период — период анатомических и физиологических гипотез, основанных главным образом на данных анатомических наблюдений. Окончание этого периода приурочивается к 1907 г., когда Польшман опубликовал свои предварительные выводы, базирующиеся на экспериментальных данных. В четвертом периоде проводились уже собственно экспериментальные исследования. Большой материал был получен в течение последних двух десятилетий благодаря работам лабора-

¹ Необходимо отметить, что Леонардо Боталло (Bottallo, 1564) никогда не описывал ductus arteriosus, который в учебники вошел под названием боталлова протока. Боталло принадлежит небольшая работа, где он описал путь, по которому проходит кровь из правой половины сердца в левую.

тории Барклея в Оксфорде и лаборатории Баркрофта в Кембридже. Старая проблема — кровообращения плода — получила новое освещение благодаря применению усовершенствованных методов.

Работы лаборатории Баркрофта посвящены в основном изучению содержания кислорода в крови зародыша. Барклей усовершенствовал метод кинематографической регистрации при помощи X-лучей. Этот метод позволил ему и его сотрудникам получить полную картину движения в крови таких контрастных веществ, как торотраст, урозеликтан-В и липиодол, после введения этих веществ в кровоток плода. Опыты ставились на плодах овец.

Применение этих методов расширило наши представления о кровообращении плода. Однако даже и они не разрешают задачи изучения интактного кровообращения в утробе матери и при нормальных родах. При пользовании этим методом зародыш необходимо извлекать путем кесарева сечения. Даже при наиболее благоприятных условиях матка после извлечения плода начинает сокращаться и нарушает, по-видимому, в какой-то мере кровообращение между зародышем и материнской частью плаценты. Применяя, однако, известные меры предосторожности, экспериментатор все же имеет возможность получить представление об основных формах деятельности аппарата кровообращения.

В третий период истории изучения зародышевого кровообращения были установлены основные представления о циркуляции крови во внутриутробном периоде. Представления эти берут свое начало со времени Галена и связаны с именами ряда авторов, а в особенности с именем Сабатье (Sabatier, 1778). Кровь, артериализованная и снабженная питательными веществами в плаценте, покидает последнюю через *v. umbilicalis*. Пройдя пупочное кольцо, окисленная кровь пупочной вены вливается в нижнюю полую вену плода двумя путями. Один путь проходит в нижнюю полую вену плода частью прямо через печень, частью через *v. portae* и ее капилляры в печени. Этим путем поступает большая часть крови пупочной вены; другой путь, по которому поступает меньшая часть крови, проходит через *ductus venosus*, открытый Аранци (Aranzi) в XVI столетии, еще задолго до Гарвея¹. Согласно старым анатомическим представлениям, диаметр *ductus venosus* человеческого зародыша равен всего лишь $\frac{1}{7}$ части диаметра пупочной вены. Смешавшись с венозной кровью *v. cava inferior*, вместе с последней кровь пупочной вены направляется дальше в правое предсердие, откуда благодаря существованию особого клапана (*valvulae Eustachii*) и

¹ Подробное исследование этого протока принадлежит А. А. Никитину (1901).

овального отверстия кровь из нижней полой вены переходит почти целиком в левое предсердие¹.

Valvula Eustachii представляет собой как бы продолжение стенки правой половины *v. cava inferior*. Обратный ток крови невозможен вследствие того, что нижний край овального отверстия преобразуется в клапан, запирающий это отверстие со стороны левого предсердия. Смешавшись первый раз в нижней полой вене, плацентарная кровь пупочной вены вторично смешивается в левом предсердии с венозной кровью, притекающей по легочным венам из легких.

Таким образом, смешанная, но все еще достаточно артериализованная кровь поступает из левого предсердия в левый желудочек, а из последнего — в аорту. Из аорты кровь идет двумя потоками. Один направляется в верхнюю часть тела (включая и сердце) через каротидные и подключичные артерии, другой — в нижнюю часть тела через нисходящую аорту. Венозная кровь из головы и верхних конечностей доставляется верхней полой веной в правое предсердие, а отсюда, не смешиваясь с кровью нижней полой вены, направляется в правый желудочек, который нагнетает ее в легочную артерию. *Septum secundum* (верхняя часть будущей межпредсердной перегородки) исключает возможность попадания крови из *v. cava superior* через овальное отверстие в левое предсердие. В первые две трети беременности только небольшая часть крови из *a. pulmonalis* направляется в легкие, главная же масса проходит через открытый *ductus arteriosus* и изливается в аорту ниже аортальной дуги, т. е. ниже места отхождения от дуги аорты сонных и подключичных артерий.

Став еще менее артериализованной вследствие смешивания в третий раз, кровь по нисходящей аорте направляется частью к нижним конечностям и туловищу, но в значительной мере к плаценте через пупочные артерии, отходящие от *aa. hypogastricae*. Неодинаковое распределение окисленной крови между верхней и нижней частью туловища обуславливает в первой половине беременности более быстрый рост головы и передних конечностей.

Таким образом, у плода деятельность аппарата кровообращения совершается в значительной мере правым желудочком. Типичная для взрослого разница в толщине стенок между левым и правым желудочком у плода отсутствует. Согласно излагаемым представлениям, особенности зародышевого кровообращения определяются особенностями анатомии сердечно-сосудистой системы. Эта точка зрения стала подвергаться ревизии начиная с физиологических исследований Польшмана (1909), произведенных на плодах свиней. К этой ревизии присоединился Келлог (Kellog, 1928, 1930), исследовавший плоды собаки. Возражения этих авторов сводятся к тому, что два потока крови, направля-

¹ Подробное исследование анатомических особенностей овального отверстия принадлежит А. И. Алексееву (1901).

ющихся в полость правого предсердия с противоположных направлений, смешиваются между собой. С этой точки зрения окисленная кровь пупочной вены, уже однажды разбавленная при вхождении в нижнюю полую вену, снова смешивается с венозной кровью, притекающей из верхней полой вены. В результате полного смешения кровь одинакового состава направляется с одной стороны через правое атриовентрикулярное отверстие в правый желудочек и с другой стороны — через foramen ovale в левое предсердие, левый желудочек и далее. Соответственно этой точке зрения содержание кислорода в крови, направляющейся как в верхнюю, так и в нижнюю часть тела, одинаковое. Эти представления нашли поддержку в работах Паттена (V. Patten, 1930), являющегося авторитетным исследователем в области изучения фетального кровообращения.

Исследования Барклея и его сотрудников (1939, 1940, 1941, 1942) решают спор в пользу представлений, сложившихся в третьем периоде истории изучения кровообращения плода. Регистрация движения контрастных веществ, введенных в пупочную вену, позволяет видеть, что кровь из нижней полой вены направляется преимущественно в левое сердце. Дальнейшее движение контрастных веществ можно наблюдать преимущественно в каротидных и подключичных артериях. Лишь небольшая часть крови из нижней полой вены направляется в правый желудочек и далее в легочную артерию. Регистрация движения контрастных веществ, введенных в верхнюю полую вену, позволяет видеть, что кровь почти полностью направляется в правый желудочек, далее в легочную артерию через ductus arteriosus в нисходящую аорту.

Примерно 180 лет назад Вольф (Wolff, 1776) высказал взгляд, согласно которому кровь из нижней полой вены поступает в оба предсердия: $\frac{1}{3}$ крови поступает в правое предсердие и $\frac{2}{3}$ — в левое. Согласно данным лаборатории Барклея, это мнение можно считать правильным лишь для последних стадий внутриутробного развития. С данными этой лаборатории совпадают исследования лаборатории Баркрофта (1946). В противоположность данным Келлога, обнаружившего одинаковое содержание кислорода в правом и левом желудочках сердца, Баркрофт с сотрудниками установили, что кровь, притекающая к голове, содержит больше кислорода по сравнению с кровью, направляющейся в нижние отделы тела. У плода овцы степень насыщения крови кислородом в пупочной вене равна 90%, в нижней полой вене — около 10%, в левом желудочке — 50% и в пупочных артериях — 30%. Кровь, оттекающая из левого желудочка, содержит 50% кислорода, она и снабжает следующие сосуды: коронарные, сосуды головы, верхних конечностей, грудной клетки (но не легких), а также сосуды оболочек спинного мозга, вплоть до пояснично-крестцовой части. Эту часть системы кровообращения плода принято называть «верхним

кругом кровообращения». Кровь, оттекающая ниже места впадения ductus arteriosus в аорту и содержащая 30% кислорода, снабжает сосуды органов брюшной полости и нижних конечностей (нижний круг кровообращения).

Баррон (1944) в своем обзоре указывает, что наряду с анатомическими особенностями окончания полых вен в сердце и особенностями структуры последнего, ответственными за судьбу крови в обоих желудочках, немалая роль в поддержании кровообращения плода принадлежит динамическим факторам.

Баррон приводит схему Уайтеда (Whitehead, 1942), полученную на основании исследования плода кошки, умерщвленного в матке. Было обнаружено, что если пропускать через нижнюю полую вену красную жидкость под давлением 75 мм ртутного столба и в то же время через верхнюю полую вену синюю жидкость под давлением 67 мм, то жидкость, которая вытекает из foramen ovale, содержит 92% красной жидкости и 8% синей, а жидкость, вытекающая из атриовентрикулярного отверстия, — 87% синей жидкости и 13% красной. Если давление снизить, то оба потока из верхней и нижней полых вен смешиваются еще до того, как они достигают foramen ovale и атриовентрикулярного отверстия. Баррон полагает, что и в живом сердце, хотя экспериментальные данные в этом направлении отсутствуют, так же как и в модели Уайтеда, давление в нижней полую вену должно превышать давление в верхней полую вену для того, чтобы мог иметь место нормальный приток крови к предсердиям.

Виндл и Беккер (Windle и Becker, 1940) наблюдали, что оба потока из верхней и нижней полых вен легче смешиваются в предсердиях кошки и морской свинки, если деятельность сердца замедлена, а артериальное давление снижено. Понижение артериального давления, которое наблюдали эти авторы, может быть основной причиной смешения потоков крови из верхней и нижней полых вен в правом предсердии, как это наблюдал Пальман у свиньи и Келлог у собаки.

На основании сказанного можно заключить, что кровообращение плода зависит не только от особенностей анатомического строения аппарата кровообращения, но и от динамических, т. е. физиологических, факторов. Эти факторы могут меняться от момента к моменту, особенно в течение последних дней беременности. Как известно, в последние дни беременности сокращения матки, ранее более редкие, учащаются. В связи с этим величина артериального давления у плода меняется.

Весьма важное значение имеют исследования В. Н. Жеденова (1941, 1943а, 1943б, 1946, 1954), посвященные изучению тока крови при плацентарном кровообращении через овальное отверстие и артериальный проток в соответствии с их функциональной архитектурой у высших млекопитающих животных и человека. Анализируя форму и положение овального отверстия и вспомогательных образований, способствующих направлению в

него тока крови из нижней полой вены, В. Н. Жеденов отмечает резкие отличия среди разных групп плацентарных животных. Наиболее резкие отличия обнаруживают в этом отношении два крайних типа плаценты — у копытных и у человека. Другие группы млекопитающих животных занимают промежуточное положение. У копытных животных, помимо тока по направлению к овальному отверстию, значительная часть крови из нижней полой вены попадает в правое предсердие и смешивается с венозной кровью из верхней полой вены. У человека, напротив, весьма малая доля крови попадает в правое предсердие и значительная часть крови из нижней полой вены поступает через овальное отверстие в левое предсердие. При анализе тока крови через артериальный проток (*ductus arteriosus*) В. Н. Жеденов также отмечает различия у копытных и у человека. При этом функциональная значимость артериального протока намного выше у копытных и менее значима у человека. Автор указывает на исторически сложившуюся взаимную обусловленность в особенностях морфологии овального отверстия и артериального протока как результата развития коммуникации между правой и левой половинами общего круга кровообращения. Сопоставление различных млекопитающих позволяет В. Н. Жеденову прийти к заключению, что разделение обоих потоков крови из верхней и нижней полых вен является наиболее совершенным у человека. Автор полагает, что прохождение у человека через овальное отверстие, а следовательно, и через всю левую половину сердца большого потока крови, насыщенной кислородом в плаценте, вызывается отчасти необходимостью усиленного питания передней, более сильно растущей у плода человека половины тела, в особенности головы. Согласно В. Н. Жеденову, этот факт имеет огромное значение с эволюционной точки зрения, так как более высокое совершенство внутриутробного кровообращения у человека, естественно, объясняет нам более высокую ступень исторического развития организма человека вообще.

Борьба мнений, возникшая в связи с изучением механизмов, определяющих особенности кровообращения плода, едва ли может считаться законченной. Однако, оценивая состояние этой проблемы в настоящее время, можно полагать, что представления, сложившиеся в третий, анатомический, период истории изучения зародышевого кровообращения, нашедшие свое наиболее четкое выражение в высказываниях Сабатье (1791), являются, по-видимому, наиболее близкими к действительности.

Глава IV

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ФЕТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

У зародышей кроликов к 14—15-му дню заканчивается этап желточного кровообращения, после чего связь с матерью устанавливается через плацентарное кровообращение. Мы не знаем точно этих сроков у других животных. Для человека принято считать, что связь с матерью через плацентарное кровообращение устанавливается в конце II — в начале III месяца внутриутробного периода.

Мы не знаем величины потребления кислорода у зародыша в период до перехода на плацентарное кровообращение. Однако в литературе имеются указания относительно величины поглощения кислорода плодом после перехода на плацентарное кровообращение. Так, согласно Баркрофту (1935), потребление кислорода на 1 г веса тела в минуту у плода во внутриутробном периоде в 3—4 раза ниже по сравнению с количеством поглощаемого кислорода во внеутробном периоде. Определяя коэффициент окисления, выражающийся числом кубических сантиметров кислорода, потребляемого на 1 г веса в минуту, Баркрофт обнаружил, что у плода козы он равен $0,0025 \text{ см}^3$, в то время как у взрослой козы в состоянии покоя он равен в среднем $0,0085 \text{ см}^3$, а у новорожденных козлят — $0,01 \text{ см}^3$.

Однако в более поздних работах Баркрофт (1939, 1946) пересматривает эти цифры и считает, что в последней трети беременности у плода овцы окислительный коэффициент может быть равным нижней границе нормы окислительного коэффициента у новорожденных ягнят первых недель жизни. Эти данные свидетельствуют о том, что потребность плода в кислороде не так уж незначительна.

Для человеческого плода к концу беременности Газельхорст и Стромбергер (G. Haselhorst и K. Stromberger, 1930) обнаружили потребление кислорода, равное $1,25 \text{ см}^3$ на 1 кг в минуту. Эта цифра примерно в 3 раза меньше по сравнению с величиной потребления кислорода у взрослого человека. И. М. Нейман

(1947) приводит данные, согласно которым ткани плода кролика в середине беременности характеризуются значительно более высоким дыханием и анаэробным гликолизом по сравнению с внеутробным периодом. После рождения интенсивность тканевого обмена печени, почек, сердца и легких якобы значительно уменьшается. Так или иначе, при переходе на плацентарное кровообращение в связи с увеличением размеров развивающегося зародыша потребность в кислороде значительно возрастает.

При переходе на плацентарное кровообращение внешней средой для развивающегося зародыша является, с одной стороны, кровь его матери, а с другой, — околоплодная жидкость. Материнская кровь как внешняя среда по отношению к развивающемуся зародышу имеет для него значение прежде всего как источник питания и кислорода. Удовлетворение возрастающей потребности плода в питательных веществах и в кислороде возможно благодаря увеличению количества крови, протекающей через капилляры плаценты в единицу времени. Чем большее количество крови в единицу времени пройдет через плаценту, тем соответственно большее количество кислорода и питательных веществ будет поглощено из материнской крови. Увеличение количества крови, протекающей через плаценту, может быть достигнуто увеличением скорости кровообращения, как объемной, так и линейной. То и другое может быть достигнуто увеличением минутной отдачи сердца плода. В свою очередь величина минутной отдачи сердца определяется величиной систолического объема и частотой сердечных сокращений.

Как меняется частота сердечных сокращений при переходе с желточного кровообращения на плацентарное? После 14—15-го дня беременности деятельность сердца зародышей кроликов преобразуется на более частый естественный ритм, равный 130—140 в минуту. После 20-го дня, когда у кроликов полностью завершается оформление плаценты, естественный ритм сокращений сердца вновь повышается, достигая 180 в минуту, и остается таковым до конца беременности. Наряду с изменением сердечного ритма происходит преобразование и других физиологических характеристик сердца, описание которых будет дано ниже. Кроме того, сердце, начиная с 14-го дня, приобретает способность отвечать типичными эффектами на действие ацетилхолина. У эмбрионов крыс более частый сердечный ритм, равный 150—170 в минуту, появляется на 14—15-й день внутриутробного развития. У эмбрионов морской свинки сердце приобретает новый ритм, равный 130—150 в минуту, начиная с возраста около 30 дней.

В фетальном периоде у плодов кроликов ритм сердца 160—180 в минуту, устанавливающийся после 20-го дня, держится в течение всей последней трети беременности. То же имеет место у плодов крысы, у которых с 14—15-го дня и до конца беременности естественный ритм сердца колеблется в пре-

делах 150—180 в минуту. Корей (Corey, 1932) указывает, что сердечный ритм у плодов белых крыс в последней трети беременности колеблется в пределах 160—195 в минуту. Согласно нашим данным, у плодов собаки в течение всей второй половины беременности естественный ритм сердца колеблется в пределах 180—200 в минуту, у плодов кошки в течение всей второй половины беременности естественный ритм сердца колеблется в пределах 180—200 в минуту. У плодов морской свинки ритм сердца 130—150 в минуту, устанавливающийся в возрасте около 30 дней беременности, держится до 50—52-го дня беременности. Начиная с 50—52-го дня фетальной жизни естественный

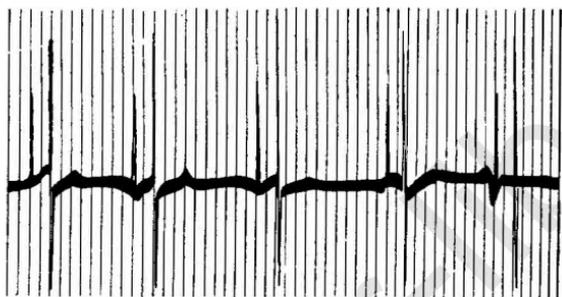


Рис. 9. Электрокардиограмма плода крысы на 15—16-й день внутриутробного развития. Шлейфный осциллограф, 80 μ V на 1 см. Вертикальные линии — отметка времени. Интервал между линиями равен $\frac{1}{20}$ секунды.

ритм сердца делается равным 160—180 в минуту. На этом уровне ритм сердца держится почти до конца беременности. За 3—5 дней до естественных родов можно вновь наблюдать урежение сердечного ритма до 150—140 в минуту. На причинах, обуславливающих это урежение, мы остановимся ниже.

Указанные выше сроки для зародышей крысы и морской свинки более или менее приближенно характеризуют переход развивающегося зародыша на связь с матерью через плацентарную циркуляцию. В обычном, распространенном понимании с переходом на плацентарную циркуляцию, как указывалось в I главе, кончается собственно эмбриональный период и начинается фетальный (эмбрион делается плодом). С переходом на плацентарное кровообращение естественный ритм сокращений сердца преобразуется с более редкого эмбрионального на более высокий фетальный (рис. 9).

На рис. 9 при сопоставлении его с рис. 3 можно видеть наряду с учащением сердечного ритма (160 в минуту) не только увеличение амплитуды желудочкового комплекса, но и увеличение амплитуды зубца P.

Нами был прослежен ритм сердца человеческих плодов больше чем у 200 женщин начиная с V месяца и до конца беременности (наблюдения проводились совместно с Е. И. Булановой). В условиях нормальной, ничем не осложненной беременности ритм сердца человеческого плода в течение всей второй половины беременности до начала родовой деятельности колеблется в пределах 125—130 в минуту. У одной и той же женщины ритм сердца плода в течение всей второй половины беременности характеризуется чрезвычайным постоянством, колеблясь в весьма узких пределах.

Первые систематические наблюдения над сердцебиениями плода человека были начаты еще в конце первой четверти прошлого столетия. Соответствующая литература приведена у И. П. Лазаревича¹.

Д. Д. Туберовский (1931), изучая в свете вариационной статистики частоту сердцебиений у человеческого плода в конце беременности и в различные фазы родовой деятельности, пришел к выводу, что ритм сердечных сокращений у плода не зависит от его размеров, возраста матери, порядкового номера родов и стояния или отхождения вод. Д. Д. Туберовский установил, что половое различие почти не влияет на частоту сердечных сокращений и не может поэтому служить практическим целям предсказания пола плода.

По Виндлу (1940), ритм сердца человеческого плода в начале второй половины беременности равен 156 в минуту, а в конце беременности колеблется в пределах 130—150 в минуту.

Виллиамс (Williams, 1912) и Корфильд (Corfield, 1930) на основании своих исследований указывают, что сердечный ритм для человеческого плода колеблется в пределах 120—140 в минуту. По Зонтагу, Ричардсу и Ньюбери (Sontag и Richards, 1938; Sontag и Newberg, 1940), в середине беременности пульс характеризуется более высокой частотой, снижаясь к концу беременности со 156 до 142 в минуту. Баркрофт (1946) в связи с указаниями подобного рода предполагает, что такое постепенное урежение может быть объяснено возможным включением в функцию вагусного механизма регуляции деятельности сердца еще во внутриутробном периоде.

Согласно нашим данным, в условиях нормальной беременности частота сердцебиений у плода, зарегистрированная в пределах от VI до X лунного месяца беременности, характеризуется поразительным постоянством в течение всего этого периода.

Устанавливая ритм сердца у человеческого плода в условиях нормального развития, весьма важно исключить случаи беременности, осложненные патологией. Мы имели возможность наблюдать колебание сердечного ритма у разных плодов в пределах от 110 до 180 в минуту. Е. И. Булановой было обнаруже-

¹ И. П. Лазаревич. Курс акушерства. СПб, 1892, стр. 258.

но, что при той форме токсикоза беременности, которая известна под диагнозом «hydrops gravidarum», ритм сердца у плода может колебаться в пределах от 160 до 180 в минуту. По исчезновении признаков токсикоза беременности в связи с лечением ритм сердца становится равным 130—140. Обычно столь высокий ритм сердца, как 160—180 в минуту, для акушера является грозным признаком, сигнализирующим о начинающейся асфиксии плода. Между тем при hydrops gravidarum этот ритм сердца может держаться несколько месяцев. Нашим сотрудником Л. С. Галевой также было обнаружено, что при легких формах токсикоза беременности (первая степень) ритм сокращений у плода достигает 160—170 в минуту, а при тяжелых формах токсикоза (третья степень) снижается до 120 и даже 110. На анализе этих явлений мы остановимся ниже.

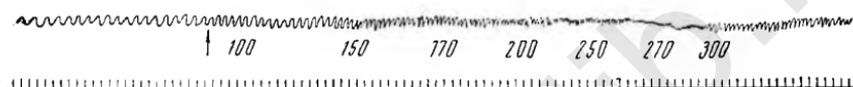


Рис. 10. Кимограммы сокращений сердца *in situ* плода морской свинки на 52-й день внутриутробного развития (верхняя линия). Слева — естественный ритм сердца, справа после стрелки — при стимуляции желудочков прерывистым гальваническим током с частотой от 100 до 300 в минуту. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

Как указывалось выше, предел усвоения ритма для сердца у эмбрионов кроликов равен 160—180 в минуту, а у эмбрионов морской свинки — 120—140 в минуту. Нельзя не обратить внимания, что этот предел близок к той частоте ритма, которую сердце приобретает в качестве естественного ритма при преобразовании на новый уровень лабильности, — у эмбрионов кроликов с 20-го дня беременности, а у эмбрионов морской свинки — около 30-го дня беременности.

В специальной серии опытов исследовалось максимальное число сокращений, которое способно воспроизвести сердце в минуту у плодов морской свинки в течение второй половины беременности (методика та же, что и выше). У плодов в возрасте до 50—52 дней беременности предел усвоения ритма равен 220—225 сокращениям в минуту. Начиная с 50—52-го дня фетального периода и до конца беременности наряду с повышением естественной частоты (до 160—180 в минуту) увеличивается также предел усвоения ритма до 300—320 в минуту (рис. 10). Следует отметить, что регистрация сокращений сердца осуществлялась с помощью весьма облегченного рычажка Энгельмана, соединенного через маленький блок с верхушкой сердца. Плод со вскрытой грудной клеткой было связан с матерью через пуповину.

На кривой можно видеть усвоение ритма раздражений при частоте 150, 170, 200, 250 и 270 в минуту. Повышение частоты раздражений до 300 в минуту вызывает трансформацию ритма. Как правило, усвоение частых ритмов раздражений сопровождается уменьшением амплитуды сердечных сокращений. Сокращение сердца при этом приобретает черты тетанического сокращения. В то время как у эмбриона морской свинки диапазон усвоения ритма равен 60—80 в минуту, в течение всей второй половины беременности этот диапазон вырастает в 2 раза — до 130—160 в минуту. Таким образом, в конце эмбрионального и в начале фетального периода преобразование деятельности сердца на новый, более высокий уровень лабильности находит свое выражение не только в увеличении естественного ритма, но и в увеличении предела усвоения ритма, т. е. в повышении потенциальной лабильности сердца (диапазона усвоения ритма).

При определении максимального числа сокращений, которое способно воспроизвести сердце в минуту во внеутробном периоде (при ритмической стимуляции желудочков индукционным или прерывистым гальваническим током соответствующей силы), мы в качестве критерия предела усвоения ритма пользовались моментом наступления фибрилляции желудочков.

У взрослых собак естественный ритм сердца колеблется в пределах 80—100 в минуту, предел усвоения ритма равен 310—320 в минуту. Если ритм стимулов выходит за пределы способности сердца воспроизводить присущее ему максимальное число сокращений, желудочки сердца начинают фибриллировать. Фибрилляция сердца и у взрослых собак является, как правило, необратимой. На рис. 11 можно видеть усвоение ритма при частоте стимулов 280 в минуту. При частоте стимулов 320 в минуту фибрилляция желудочков становится необратимой.

Выше мы указывали, что сердце эмбрионов кроликов, морских свинок и крыс не способно отвечать фибрилляцией, как бы мы ни варьировали частоту и силу электрической стимуляции. Факт этот является в высшей степени важным с точки зрения общей физиологии сердечной мышцы.

В период плацентарного кровообращения, после того как деятельность сердца преобразуется на новый, более высокий уровень лабильности, отчетливо выраженную фибрилляцию можно наблюдать у плодов собаки и кошки. Максимальное число сокращений, которое способно воспроизвести сердце плода собаки, равно 350—400 в минуту. Оно выше предела усвоения ритма для сердца взрослой собаки. Если ритм стимулов выходит за пределы способности сердца следовать ритму наносимого раздражения, желудочки сердца впадают в фибрилляцию. В отличие от взрослой собаки фибрилляция сердца у плодов является, как правило, обратимой. Она продолжается столько времени, сколько длится раздражение. С прекращением последнего тот-

час возобновляется первоначальный ритм сердца. То же имеет место и при опытах на сердце плодов кошки.

На рис. 12 приведены данные одного из опытов на плоде собаки (172 г). Грудная клетка вскрыта, связь с матерью сохраняется. Верхушка сердца через блок связана с коротким плечом рычажка, как и в опыте, отраженном на рис. 11.

На рис. 12 можно видеть, что при частоте стимулов 400 в минуту желудочки отвечают фибрилляцией, продолжающейся

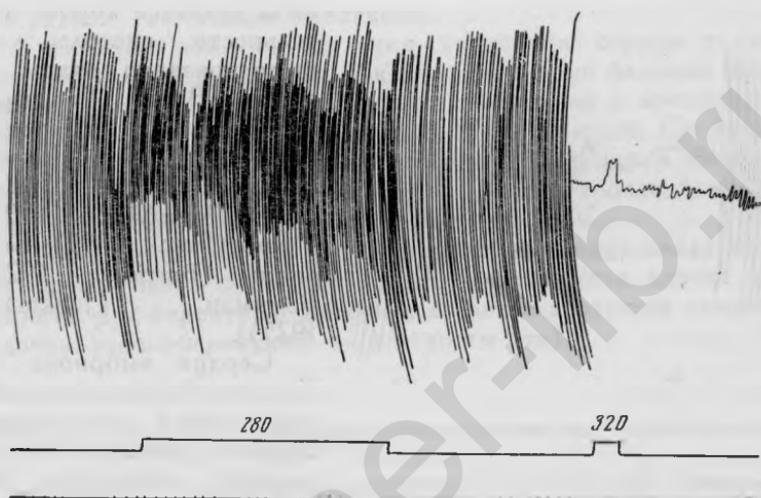


Рис. 11. Верхняя линия — кимограмма сокращений сердца *in situ* взрослой собаки. Средняя линия — отметка раздражения желудочков индукционным током с частотой 280 и 320 в минуту. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

столько времени, сколько длится раздражение. С прекращением раздражения сердце почти тотчас же возобновляет первоначальный ритм. Возобновлению сердечного ритма предшествует предсистолическая пауза.

У плодов кроликов, морских свинок и крыс, когда ритм стимулов выходит за пределы способности сердца следовать ритму наносимого раздражения, желудочки сердца отвечают трансформацией ритма или своеобразным сокращением, имеющим характер волнения или перистальтического движения (или состояния, близкого к тому, которое описано под название «Wollen und Wogen» (Тигерштед, 1921).

При максимальном числе сокращений, которое сердце плода способно воспроизвести в единицу времени, характер сокращения имеет отчетливо выраженные черты зубчатого тетануса. Эти черты тетанического сокращения сердце сохраняет и на ранних этапах постнатального онтогенеза при воспроизведении

максимального числа сокращений, соответствующего пределу усвоения ритма стимулов (И. А. Аршавский, 1936, С. И. Еникеева, 1941а, 1941б).

Хорошо известно, что на сердце взрослой собаки и вообще на сердце взрослых позвоночных животных получение тетануса невозможно. Это находит свое объяснение в том, что длительность рефрактерной фазы совпадает с длительностью систолы, вследствие чего исключается возможность суперпозиции и тетануса. Суперпозиция и тетанус возможны, когда рефрактерная

фаза делается короче длительности систолы, что было показано рядом авторов [В. В. Болдырев, 1937; Л. М. Шерешевский и Н. А. Шошина, 1939; Вальтер (Walter, 1900); Роде (Rhode, 1905); Франк (Frank, 1899); Бюрридж (Burrige, 1920); Юнкман (Junkmann, 1925)].

Сердце эмбриона исключает возможность миографической регистрации. Однако оценка на глаз позволяет заключить, что при воспроизведении ритма навязываемых стимулов до 100 и выше в минуту сердце дает отчетливый последовательный ряд учащаемых систол без каких-либо признаков тетануса. Как указывалось выше, если ритм стимулов выходит за пределы потенциальной лабильности эмбрионального сердца, то последнее отвечает трансформацией ритма или даже остановкой.

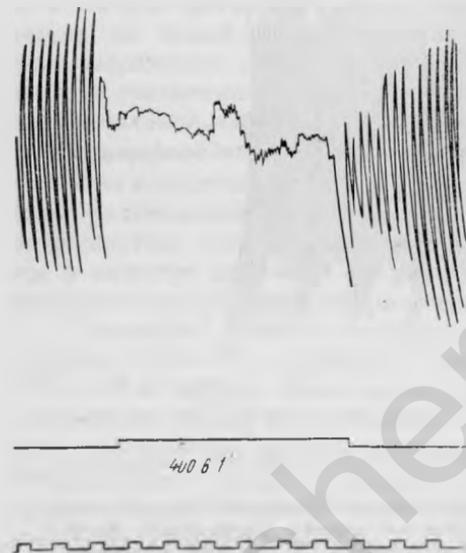


Рис. 12. Кимограмма сокращений сердца *in situ* плода собаки. Верхняя линия — естественный ритм сердца и при раздражении индукционным током с частотой 400 в минуту. Средняя линия — отметка раздражения. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

Возможность получения тетануса на неальтерированном сердце на следующем этапе, т. е. в фетальном периоде, свидетельствует не только о краткой длительности рефрактерной фазы, но и том, что длительность эта несомненно меньше длительности систолического сокращения, которым характеризуется сердце плода.

Сам по себе факт редкого сердечного ритма в эмбриональном периоде и более частого — в фетальном говорит о том, что рефрактерная фаза в первом случае является более длительной,

чем во втором. Хорошо известна зависимость частоты сердечных сокращений от продолжительности абсолютной рефрактерной фазы — прежде всего в синоаурикулярном узле, в котором в естественных условиях возникает автоматический ритм возбуждения.

Таким образом, преобразование деятельности эмбрионального сердца на новый, более высокий, уровень лабильности характеризуется, в частности, укорочением рефрактерной фазы.

Подъем лабильности находит свое выражение, кроме того, и в резком укорочении хронаксии.

Сделанные нами определения хронаксии сердца у плодов кроликов и у плодов собак показали примерно близкие величины. Хронаксия желудочков сердца плодов как у кроликов, так и у собак колеблется в пределах 0,03—0,06 м/сек. Сравнительно с эмбриональным периодом хронаксия сердца в фетальном периоде укорачивается в среднем в 10 раз. Реобазы для сердца плодов колеблется в пределах от 0,8 до 1,5 V.

В табл. 3 приводятся данные опыта на сердце плода собаки, связанного через пуповину с матерью (грудная клетка плода вскрыта, дифференциальный электрод касается верхушки левого желудочка, индифферентный — в полости рта).

Т а б л и ц а 3

Реобазы, хронаксия и ритм сердца плода собаки до и после перерезки вагусов

Время	Реобазы в V	Хронаксия в м/сек	Ритм сердца в минуту	Примечание
14 час. 55 мин.	1,1	0,036	186	
15 „ 05 „	1,0	0,04	184	
15 „ 10 „	1,1	0,04	186	
15 „ 20 „	1,1	0,036	182	
15 „ 30 „	1,0	0,04	180	
15 „ 35 „	—	—	—	Перерезаны оба вагуса на шее
15 „ 40 „	1,1	0,036	184	
15 „ 45 „	1,2	0,032	180	
15 „ 55 „	1,0	0,04	188	
16 „ 05 „	1,1	0,04	182	

У взрослых собак при естественном ритме сердца, колеблющемся в пределах 80—120 в минуту, хронаксия желудочков сердца колеблется в пределах 1—2 м/сек (И. А. Аршавский и С. И. Еникеева, 1940).

Из табл. 3 видно, что перерезка блуждающих нервов не сказывается ни на сердечном ритме, ни на хронаксии сердца.

Мы отмечаем, что при определении хронаксии на сердце эмбриона получаемые величины характеризуются значительными колебаниями и непостоянством. Электрические раздражения, наносимые на сердце эмбриона, оставляют длительную следовую реакцию, выражающуюся в снижении лабильности сердечной мышцы.

Напротив, при определении хронаксии сердца в фетальном периоде поражает исключительное постоянство обнаруженной в начале опыта величины, которая почти не меняется в течение опыта, длящегося 1—1½ часа. При определении хронаксии сердца плода, характеризующегося столь высоким ритмом, отчетливым критерием реакции на действие электрического стимула является компенсаторная пауза, устанавливаемая при выпадении очередной систолы желудочка. Условием постоянства получаемых величин, кроме того, является такое нанесение электрических стимулов, при котором последние действуют по возможности в одну и ту же фазу деятельности сердца. При частом ритме абсолютная точность попадания стимулов в одну и ту же фазу, конечно, невозможна. Мы старались наносить стимул в конце систолы или в самом начале диастолы.

В отличие от сердца эмбриона, обнаруживающего весьма низкую устойчивость к действию электрических стимулов, сердце плода проявляет высокую устойчивость к действию тех же электрических стимулов. Высокая резистентность к действию электрической стимуляции имеет свое частное выражение в факте обратимой фибрилляции желудочков сердца плода собаки по сравнению с сердцем взрослой собаки.

* * *

Чему обязано преобразование деятельности сердца эмбриона на новый более высокий уровень лабильности? Обязано ли это преобразование началу нервной регуляции деятельности сердца? Далее, что привносится в автоматическую деятельность сердца, возникающую в эмбриональном периоде, позднее появляющимися иннервационными влияниями?

У плодов кроликов до 16—18 дней внутриутробного периода раздражение периферического отрезка вагуса представляет большие трудности. Перерезка вагусов на шее в этом возрасте никак не отражается на сердечном ритме. Начиная с 18—20-го дня, когда возможно раздражение периферического отрезка блуждающего нерва, тормозящее влияние последнего отсутствует до 23—24-го дня внутриутробного развития. Влияние раздражения блуждающего нерва на сердечный ритм отсутствует также у плодов кошки (12—20 г) и собаки (50—100 г) более раннего возраста. У плодов этих животных тормозящее влияние при раздражении периферического отрезка вагуса можно наблюдать лишь в последней трети беременности.

С. И. Еникеева установила, что у плодов крыс влияние раздражения вагуса на сердечный ритм отсутствует в течение всего внутриутробного развития.

Выше мы указывали, что сердце зародышей кроликов после 15-го дня внутриутробного развития наряду с преобразованием его деятельности на новый, более высокий, ритм приобретает способность отвечать типичными эффектами на ацетилхолин. Несмотря на возникшую способность отвечать на ацетилхолин реакцией урежения и даже остановки сердца, способность отвечать

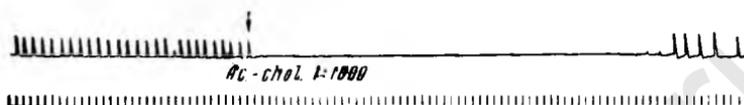


Рис. 13. Кимограмма сокращений сердца *in situ* плода кошки, 25 г. Стрелкой обозначено начало введения в вену 0,01 мл ацетилхолина 1 : 1000. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

этой же реакцией на раздражение периферического отрезка вагуса возникает значительно позднее. Это было обнаружено нами не только для плодов кроликов, но и для плодов других исследованных нами млекопитающих.

На рис. 13 приведена кривая, полученная в опыте на плоде кошки весом 25 г. В возрасте, который характеризуется этим весом, раздражение периферического отрезка вагуса не оказы-



Рис. 14. Кимограмма сокращений сердца *in situ* плода кошки, 56 г. Стрелками обозначено начало и конец раздражения периферического отрезка вагуса индукционным током с частотой 15 в секунду. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

вает никакого влияния ни на ритм, ни на силу сердечных сокращений. Вместе с тем, как видно на кривой, ацетилхолин оказывает обычное для него действие. На инъекцию в наружную яремную вену 0,01 мл ацетилхолина в концентрации 1 : 1000 сердце ответило остановкой почти на целую минуту.

Такой же результат имеет место и при непосредственной аппликации 1 капли раствора ацетилхолина в концентрации 1 : 100 000. При аппликации раствора 1 : 1 000 000 и 1 : 10 000 000 сердце отвечает урежением ритма.

На рис. 14 приведена кривая, полученная в опыте на плоде кошки весом 56 г. В этом возрасте плоды уже способны отвечать на раздражение периферического отрезка вагуса уреже-

нием сердца. Однако ни при каких вариациях силы и частоты раздражения периферического отрезка вагуса сердце в этом возрасте не отвечает полной остановкой, какую можно получить

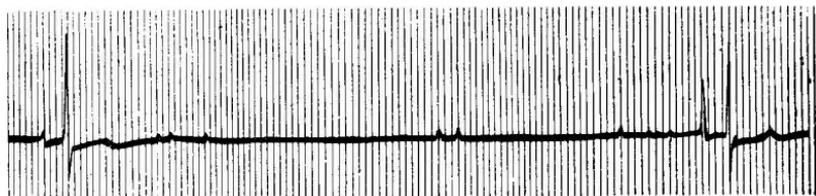


Рис. 15. Электрокардиограмма плода крысы на 18-й день внутриутробного развития через 58 секунд после аппликации на сердце 1 капли ацетилхолина 1:1 000 000. Шлейфный осциллограф, $80 \mu V$ — 1 см. Вертикальные линии — отметка времени. Интервал между линиями — $\frac{1}{20}$ секунды.

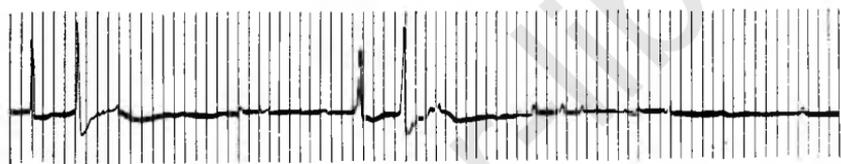


Рис. 16. Электрокардиограмма плода крысы на 18—19-й день внутриутробного развития через 10 секунд после аппликации на сердце ацетилхолина 1:100 000. Шлейфный осциллограф, $80 \mu V$ — 1 см. Вертикальные линии — отметка времени. Интервал между линиями — $\frac{1}{20}$ секунды.

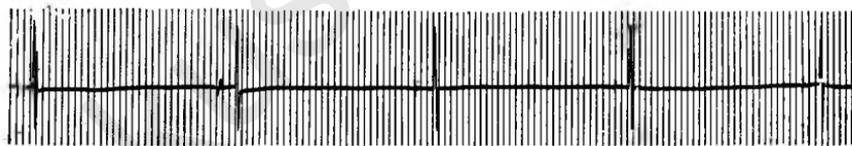


Рис. 17. Электрокардиограмма плода крысы на 18—19-й день внутриутробного развития. Через 80 секунд после аппликации ацетилхолина 1:100 000. Вертикальные линии — отметка времени. Интервал между линиями — $\frac{1}{20}$ секунды.

действием ацетилхолина. В опыте, представленном на рис. 14, периферический отрезок вагуса раздражался индукционным током частотой 15 в секунду, при расстоянии между катушками 12 см.

Как указывалось выше, у плодов крыс раздражение периферического отрезка вагуса не оказывает никакого влияния ни на ритм, ни на силу сердечных сокращений. Между тем аппликация

раствора ацетилхолина непосредственно на сердце оказывает в этом возрасте обычное для ацетилхолина действие.

На рас. 15 приведена электрокардиограмма, демонстрирующая урежение сердца у плода крысы на 18-й день беременности после аппликации 1 капли раствора ацетилхолина в концентрации 10^{-6} .

Урежение может перейти в остановку сердца в случае аппликации раствора ацетилхолина в концентрации 10^{-5} , что можно видеть на рис. 16 у плода на 18—19-м дне внутриутробного развития.

После остановки сердца, которая может длиться до 1 минуты, ритм сердца возобновляется, но не первоначальный синоаурикулярный ритм, а атриовентрикулярный с отсутствием зубца *P* или ритм с крайне редуцированным зубцом *P* (рис. 17).

Через 10—30 секунд после работы в атриовентрикулярном ритме возобновляется первоначальная деятельность сердца. Наряду с урежением сердечной деятельности мы имели возможность наблюдать много раз при нанесении на сердце ацетилхолина в концентрации 10^{-9} и 10^{-7} некоторое учащение сердечного ритма на 20—40 в минуту. Этому факту мы придаем большое значение в связи с нашим анализом и пониманием механизма вагусного торможения на сердце (1941б, 1948б, 1950а, 1956а). В малых концентрациях ацетилхолин способен повышать лабильность синоаурикулярного узла и тем самым возможность произвести большее число автоматических возбуждений в единицу времени. Более высокие концентрации ацетилхолина понижают лабильность синоаурикулярного узла, чем и достигается торможение сердечной деятельности.

Таким образом, ацетилхолин оказывает типичное для него действие сравнительно задолго до того, как блуждающий нерв начнет оказывать аналогичное же влияние на деятельность сердца.

В. А. Шидловский (1947) указывает, что действие вагуса на сердце амфибий в онтогенезе начинается лишь на несколько часов позднее действия ацетилхолина. Если можно говорить о специальном аппарате или субстрате типа рецептивной субстанции, через посредство которого ацетилхолин осуществляет свое влияние на деятельность сердца, то функциональное созревание этого субстрата происходит постепенно в процессе онтогенеза. Тормозящее влияние ацетилхолина на сердечную деятельность плода (морские свинки, кошки, кролики) было показано А. Г. Гинецинским и Н. М. Шамариной (1938) в связи с изучением гуморальной передачи нервного импульса от матери плоду. Авторы наблюдали урежение сердечного ритма плода как при раздражении блуждающего нерва у матери, так и при введении ей ацетилхолина. Генсен и Рич (Hansen и Rech, 1932) также наблюдали, что раздражение блуждающего нерва у бе-

ременной морской свинки всегда вызывает отчетливое замедление ритма сердечных сокращений у плода. А. Г. Гинецинский и Н. М. Шамарина полагают, что истинная чувствительность сердца у плода, вероятно, во много раз выше чувствительности сердца взрослого животного. Е. П. Сангайло (1950) (из лаборатории, руководимой Н. Л. Гармашевой) наблюдала угнетение сердечной деятельности у плода (морские свинки и кошки) при введении в кровь матери не только ацетилхолина, но и адреналина.

Различные авторы мотивировали интерес к гуморальной передаче нервного импульса от матери плоду естественным стремлением выявить возможность своеобразной формы нервной связи между матерью и плодом, принимая во внимание отсутствие анатомической нервной связи между ними.

При анализе изменений деятельности сердца у плода в связи с введением в кровь матери ацетилхолина или естественным образованием его при раздражении вагуса необходимо объяснить возможное значение такого фактора, как нарушение кровообращения, происходящее при этом в материнском организме.

Из рис. 18 видим, что у плода собаки (164 г), связанного с матерью через пуповину, регистрируется электрокардиограмма (отрезки *в, г, д, е*, второе отведение). У матери регистрируется дыхание и артериальное давление. Плоду под кожу введен атропин в дозе 0,05 мг/кг, более чем достаточной для блокирования вагусных влияний и влияний ацетилхолина на ритм сокращений сердца в ранние возрастные периоды (В. Д. Розанова, 1954). У матери (*а*) раздражается периферический отрезок блуждающего нерва, вследствие чего происходит значительное падение артериального давления, обусловленное кратковременной остановкой сердца и переходом на редкий атриовентрикулярный ритм. Кривая *б* является электрокардиографическим выражением (второе отведение) редкого атриовентрикулярного ритма у матери, известного под названием феномена ускользания из-под влияния блуждающего нерва (*vagus escape*). Этот феномен характеризуется исчезновением зубца *P* и уплощением или даже инвертированием зубца *T*. Кривая *в* — исходный ритм сердца плода. На кривых *г, д* можно видеть, что плод ответил вначале (*г*) небольшим кратковременным учащением сердечного ритма, перешедшим в заметно выраженное урежение (*д*). После прекращения раздражения блуждающего нерва ритм сокращений сердца у плода вновь восстанавливается (*е*). Возможность понять изменение деятельности сердца у плода под влиянием образующегося у матери ацетилхолина исключается вследствие предварительной атропинизации зародыша. Регистрируемое при этом двухфазное изменение сердечного ритма у плода естественно объяснить образующимся у него состоянием гипоксии вследствие значительного падения артериального давления

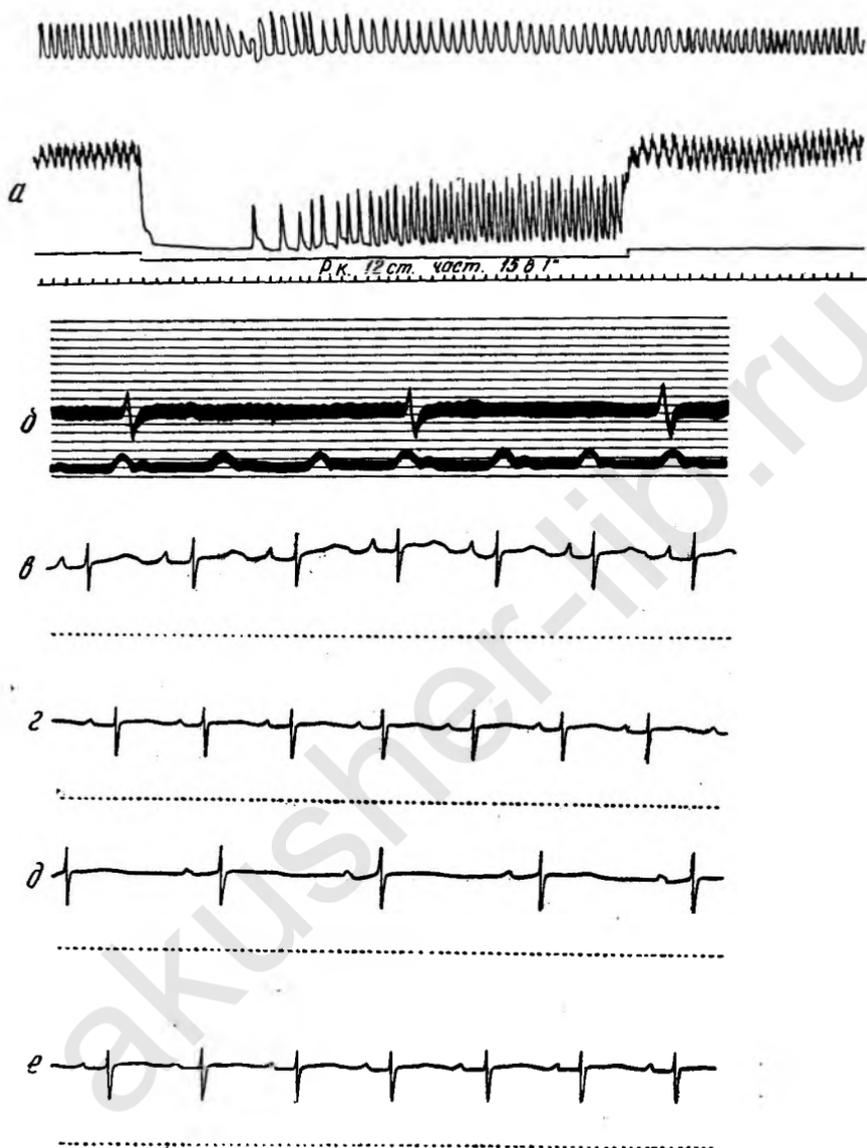


Рис. 18.

а — кимограмма дыхания (верхняя линия) и артериального давления (средняя линия) беременной собаки. Раздражение периферического отрезка вагуса индукционным током отмечено опусканием 3-й линии сверху. На нижней линии — отметка времени в секундах; б — электрокардиограмма той же собаки во время раздражения вагуса. Отметка времени в секундах; в — электрокардиограмма плода до раздражения вагуса матери; г, д — электрокардиограмма плода во время раздражения вагуса; е — электрокардиограмма плода после прекращения раздражения. Для в, г, д, е — отметка времени $\frac{1}{50}$ секунды.

у матери и происходящего при этом падения кровотока в материнской части плаценты.

Мы имели возможность обнаружить, что пилокарпин в более высокой концентрации, так же как и ацетилхолин, приобретает способность с начала периода плацентарного кровообращения осуществлять типичные для него вагусные эффекты.

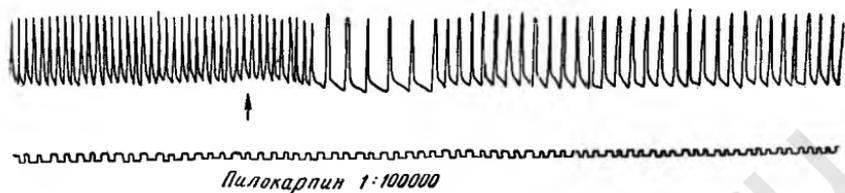


Рис. 19. Кимограмма изолированного сердца плода собаки (196 г). Стрелкой отмечено начало перфузии пилокарпина 1 : 100 000. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

Если через сердце плода собаки, изолированное обычным образом и работающее в условиях методической обстановки, разработанной в лаборатории, руководимой Н. П. Кравковым,

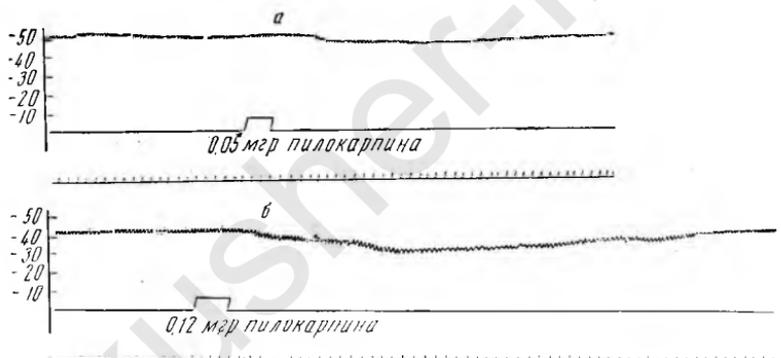


Рис. 20. Кимограммы кровяного давления плода собаки (224 г) (верхние линии). Подъемом средних линий отмечено внутривенное введение пилокарпина. На нижних линиях — отметка времени в секундах.

а — введение пилокарпина в дозе 0,05 мг/кг; б — в дозе 0,12 мг/кг.

перфузируется раствор Рингер-Локка, то добавление к нему пилокарпина (концентрация 1 : 100 000) оказывает обычный отрицательный хронотропный эффект (рис. 19).

На рис. 20 приведены кривые, характеризующие изменение артериального давления у плода собаки (вес 224 г), связанного с матерью через пуповину, после инъекции пилокарпина через наружную яремную вену. Сопоставление данных этого опыта с хорошо известными опытами на взрослых животных

позволяет говорить о менее выраженном действии пилокарпина у плодов по сравнению со взрослыми собаками.

Хотя к концу беременности тормозящее влияние раздражения периферического отрезка блуждающего нерва можно наблюдать у плодов таких животных, как кролики, морские свинки, кошки и собаки, перерезка вагусов на шее у плодов перечис-

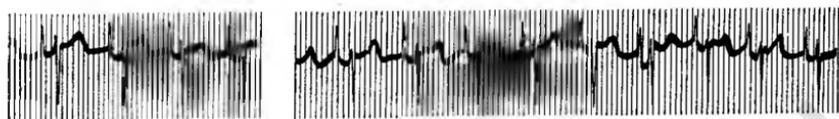


Рис. 21. Электрокардиограмма плода собаки (160 г). Первое отведение. Слева — до перерезки; справа — после перерезки вагуса. Шлейфный осциллограф, $200 \mu V$ — 1 см. Вертикальные линии — отметка времени. Интервал между линиями — $1/20$ секунды.

ленных животных в течение всего внутриутробного периода либо совсем не отражается на величине сердечного ритма, либо даже вызывает некоторое урежение сердечного ритма.

Рис. 21 иллюстрирует сердечный ритм у плода собаки (вес 160 г, длина 16 см), связанного через пуповину с матерью, до и после перерезки блуждающих нервов.



Рис. 22. Электрокардиограмма плода собаки при положении плода на левом боку. Верхняя электрокардиограмма первое отведение, нижняя — третье отведение. Нижняя линия — отметка времени в секундах. Двухканальный осциллограф. Чернильная запись.

Кривая позволяет видеть отсутствие какого бы то ни было влияния перерезки вагусов на сердечный ритм. На рис. 21 электрокардиограмма снята в первом отведении. Необходимо отметить, что электрокардиограмма уже во внутриутробном периоде характеризуется типичными признаками правограммы. Электрокардиограмма сохраняет характер правограммы во всех случаях независимо от того, снимается ли она при положении плода на правом боку, на левом боку, на животе или на спине, т. е. независимо от осевого положения сердца.

На рис. 22 приведена электрокардиограмма плода собаки (160 г) при положении его на левом боку. Правограммный характер электрокардиограммы во внутриутробном периоде естественно объяснить превалированием работы правого желудочка над левым и отсутствием в этом периоде той разницы в толщине их стенок, которая возникает лишь в постнатальном онтогенезе. Выше мы отмечали, что перерезка блуждающих нервов на шее в фетальном периоде не только не отражается на сердечном ритме, но и никак не сказывается на величине хронаксии сердца. Известно, что перерезка вагусов на шее у взрослых собак обуславливает тотчас после перерезки учащение сердечного ритма до 200 и даже 250 сокращений в минуты; мы наблюдали также и укорочение хронаксии желудочков (И. А. Аршавский, и С. И. Еникеева, 1940).

У взрослой собаки в условиях так называемого физиологического покойного состояния не только возбудимость, измеряемая хронаксией, но и текущий естественный ритм является характеристиками субординационными, т. е. подчиненными влиянию постоянного тонического возбуждения, в котором у взрослой собаки находятся центры вагусной иннервации сердца.

К концу беременности у плодов животных концевые аппараты волокон блуждающего нерва в сердце приобретают функциональную способность отвечать присущей им реакцией на раздражение периферического отрезка вагуса. Хотя концевые аппараты вагусных волокон к концу беременности обнаруживают потенциальную периферическую «готовность» осуществить присущие им отправления, однако центральные влияния вагусной иннервации на деятельность сердца отсутствуют в течение всего внутриутробного периода. Во внутриутробном периоде центры вагусной иннервации сердца не обнаруживают никаких признаков тонического возбуждения, которыми характеризуются эти центры у взрослой собаки. Характеристика не только сердца эмбриона, но и сердца плода как в отношении возбудимости, так и в отношении ритма не находится в зависимости от центров вагусной иннервации.

Это отношение, характерное для вагусной иннервации сердца во внутриутробном периоде, сохраняется у некоторых животных и на ранних этапах внеутробного периода [И. Р. Тарханов, 1875, 1879; Зольтманн (Soltmann, 1877); Лангендорф (Langendorff, 1879); Анреп (Anrep, 1880); Генрикус (Henricus, 1889); Мейер (E. Meyer, 1893); Гартье, 1903; Баглиа (Buglia, 1926); Келлог, 1926—1927; Е. И. Турбина-Шпуга, 1927, 1929 из лаборатории, руководимой А. И. Смирновым, и наши материалы (1936, 1947в, 1949е, 1952в)].

Урежение сердечного ритма у плода человека в естественных условиях имеет место в так называемом интранатальном периоде во время родовой деятельности. При каждой схватке уреже-

ние сердечного ритма настолько значительно выражено, что выслушать сердце через стенку живота матери во время схватки делается невозможным. По прекращении схватки можно отчетливо слышать как редкий ритм, постепенно учащаясь, возвращается к норме. Каков при этом механизм урежения сердца? Можно полагать, что при сильном сокращении матки происходит увеличение давления на головку плода, вставленную во входе в таз. Энгстрем (Engström, 1889) на новорожденных детях, а Керер (Kehrer, 1879, 1896) на новорожденных кроликах на-

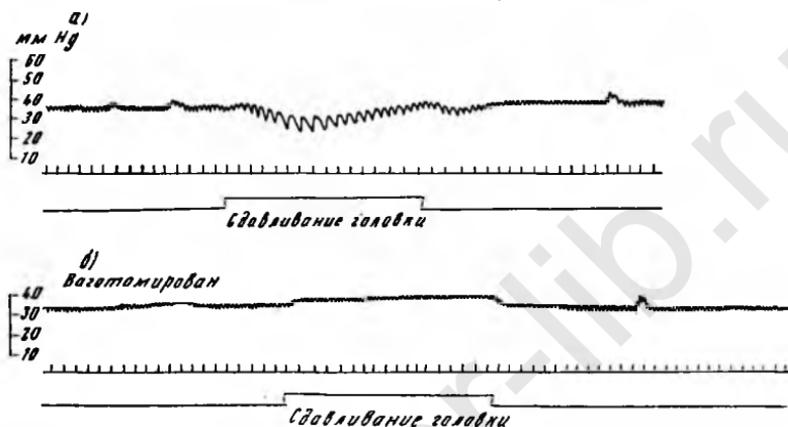


Рис. 23. Кимограммы кровяного давления плода собаки (204 г) при сдавливании головки за 8—10 дней до рождения. Средние линии — отметка времени в секундах. Нижние линии — отметка длительности сдавливания головки.

а — при intactных вагусах; б — у ваготомированного плода.

блюдали при искусственном сдавливании головки между пальцами урежение сердечного ритма. Естественно думать, что этот прием имитирует то сдавливание головки, которое имеет место при родовых схватках.

Э. И. Аршавской были поставлены следующие опыты. Если у плода собаки, связанного через пуповину с матерью, записывать артериальное давление и производить легкое сдавливание головки плода, можно наблюдать отчетливо выраженное урежение сердечного ритма. После перерезки блуждающих нервов на шее то же сдавливание головки уже не вызывает урежения сердечного ритма.

На рис. 23 можно видеть, что при сдавливании головки у плода собаки возникает весьма выраженное урежение сердечного ритма (а); после перерезки блуждающих нервов сердечный ритм не участился и у ваготомированного плода сдавливание головки не вызывает урежения сердечного ритма (б).

На электрокардиограмме (рис. 24), полученной в тех же условиях опыта, можно видеть кратковременную остановку

сердца, вызванную сдавливанием головки. В первом желудочковом комплексе после остановки сердца зубец P крайне редуцирован, что также свидетельствует о вагусном влиянии.

Эти опыты позволяют предполагать, что повышение внутричерепного давления вследствие сдавливания головки в эксперименте или в естественных условиях родовой схватки вызывает эпизодическое возбуждение центров вагусной иннервации сердца. При этом в них возникает ритмический разряд импульсов, вызывающий урежение, так же как это имеет место и при искусственном раздражении периферического отрезка блуждающего нерва. Во внеутробном периоде, когда возникает тоническое возбуждение центров вагусной иннервации сердца, вызывающее урежение естественного ритма сердечных сокращений,

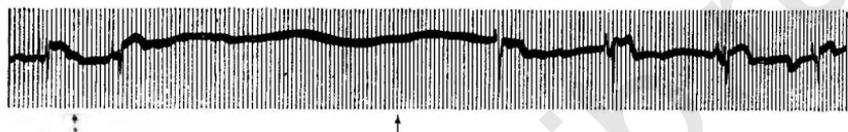


Рис. 24. Электрокардиограмма плода собаки (186 г) при сдавливании головки. Стрелками обозначены начало и конец сдавливания головки. Шлейфный осциллограф. Вертикальные линии — отметка времени. Интервал между линиями — $\frac{1}{20}$ секунды.

это возбуждение характеризуется постоянной импульсацией, направляемой в синоаурикулярный узел. До возникновения тонического возбуждения, характеризующегося импульсным типом влияний, естественно считать, что центры вагусной иннервации оказывают на сердце периелектротонические влияния.

Мы полагаем, что с момента, когда блуждающий нерв, морфологически оформившись, устанавливает связь с сердцем, влияния, идущие из клеток вагусных нейронов, имеют не импульсный, а периелектротонический характер. На ранних этапах развития периелектротонические влияния с блуждающего нерва сказываются, по-видимому, на регуляции каких-то свойств в сердце, но каких именно — нам еще неизвестно. Однако к регуляции ритма сердечной деятельности в обычных нормальных условиях во внутриутробном периоде блуждающий нерв никакого отношения не имеет.

Керер в упомянутых выше опытах на новорожденных кроликах после перерезки блуждающих нервов на шее не наблюдал урежения сердечного ритма при сдавливании головки. Необходимо, однако, отметить, что в некоторой части опытов у ваготомированных кроликов и у щенков раннего возраста также можно наблюдать урежение сердечного ритма при сдавливании головки (опыты Э. И. Аршавской и С. М. Штамлер). Это урежение не так резко выражено, как у животных неваготомированных; кроме того, зубец P при этом либо совсем не уплощает-

ся, либо уплощается весьма незначительно. У интактных кроликов и щенков при сдавливании головки урежение сердечного ритма сопровождается почти полным исчезновением зубца *P*.

На электрокардиограмме (рис. 25), полученной у кролика в возрасте 9 дней после перерезки блуждающих нервов на шею, можно видеть наряду с отчетливым урежением сердечного ритма хорошо выраженные зубцы *P*.

С. И. Еникеевна (1937, 1945) наблюдала обычное урежение сердечного ритма при введении в кровь более высоких концентраций адреналина у ваготомированных щенков раннего возраста. То же самое установила В. Д. Розанова (1950) на ваготомированных щенках раннего возраста при инъекции им соот-

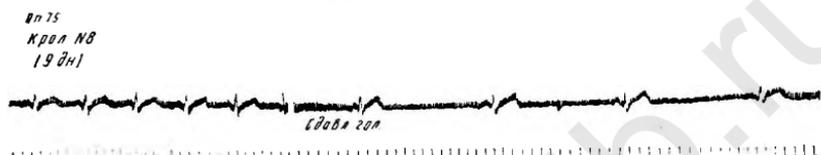


Рис. 25. Электрокардиограмма ваготомированного крольчонка 9 дней. Слева — до, справа — после сдавливания головки. (ЭКГ-4.) Отметка времени — $\frac{1}{20}$ секунды.

ветствующих доз стрихнина и кофеина. Д. А. Бирюков (1946) наблюдал урежение сердечного ритма при рефлекторных реакциях на сердце, а также при инъекции адреналина в кровь у ваготомированных собак. Брюкке (Brücke, 1917), выявил урежение сердечного ритма у ваготомированного кролика при раздражении депрессорного нерва.

Таким образом, несмотря на отсутствие тонического возбуждения в центрах вагусной иннервации сердца, во внутриутробном периоде не исключена возможность эпизодического возбуждения их, в частности при повышении внутричерепного давления во время схваток при родовой деятельности.

Преобразование лабильности сердца эмбриона на новый более высокий уровень нельзя себе представить иначе, как результат изменения и подчинения ведущего отдела сердца, прежде всего синоаурикулярного узла, новым постоянно действующим влияниям. Физиология признает два вида влияний, когда речь идет о регуляции деятельности того или иного органа, — влияния гуморальные и нервные.

Можно подозревать, что повышение лабильности сердца, которое у большинства млекопитающих осуществляется, по-видимому, при переходе на плацентарное кровообращение, обязано своим происхождением возможному началу функции мозгового вещества надпочечника и в силу этого циркуляции неких постоянных концентраций адреналина в крови плода. У плода человека образование зачатков мозгового вещества из клеток по-

граничного ствола симпатической нервной системы происходит во второй половине II месяца внутриутробного развития (позднее образования зачатков коркового вещества). Образование, или откладывание, эпинефрина в мозговом веществе надпочечника у большинства плодов млекопитающих происходит в основном до начала второй половины беременности. Кроме того, у плодов большинства млекопитающих экстракты надпочечников обнаруживают типичные для них химические реакции (избирательное изменение цвета при воздействии раствором двухромовокалиевой соли) и физиологические реакции, характерные для адреналина [Ланглау и Ренс (Langlois и Rehns, 1899); Фенгер (Fenger, 1912a, 1812b); Цеволотто (G. Cevolotto, 1913—1914); Карей, Пратт и Мак Корд (Carey, Pratt и McCord, 1916); Мак Кодр, 1917; Свела (Svehla, 1900); Мур и Пуринтон (Moore и Purinton, 1900); Леви (Lewis, 1916); Саито (Saito, 1929)].

Однако экстракты надпочечников плода человека не обнаруживают типичных химических и физиологических реакций, как это имеет место у большинства плодов млекопитающих [Свела, 1900; Мур и Пуринтон, 1900; Леви 1916; Саито, 1929; Индже и Шморл (Ingieг и Schmorl, 1911); Крамер, 1918)]. Это дает основание ряду авторов сомневаться в том, что надпочечник, во всяком случае его мозговое вещество, проявляет какую-либо функцию во внутриутробном периоде. Такой вывод может вызвать удивление, особенно потому, что надпочечник во внутриутробном периоде характеризуется относительно большими размерами. Эти размеры, однако, обусловлены превалярованием элементов коркового слоя над элементами мозговой субстанции. С другой стороны, Кин и Гьюер (Keene и Hewer, 1927) установили наличие адреналина в надпочечнике плода человека на 12-й неделе внутриутробного развития. Баллантин (1902), говоря о функциях зубной и щитовидной желез, считает, что эти функции во внутриутробном периоде существенно отличаются от тех, которые им присущи во внеутробном периоде.

Тома (Thomas, 1926, 1933) считает, что эндокринные железы млекопитающих во внутриутробном периоде не функционируют. Структурно оформляясь как бы в порядке «установки на будущее», эндокринные железы, согласно Тома, начинают свою функцию лишь после рождения плода.

Другой точки зрения придерживается В. А. Немилов (1938), придавая большое значение гормонам эндокринных желез в процессе развития зародыша. А. Н. Студитский (1947) также отводит большую роль эндокринным железам (гипофизу и железам бронхиогенной группы — щитовидной и паращитовидной) в зародышевом развитии высших позвоночных. Наличие функции щитовидной железы у млекопитающих уже во внутриутробном периоде показано М. С. Мицкевичем (1957).

Трудно представить, что мозговое вещество надпочечника может не осуществлять специфические для него функции во

внутриутробном периоде, особенно принимая во внимание, что этот период характеризуется исключительно широким развитием и распространенностью хромаффинной ткани. У эмбриона хромаффинные элементы образуют клеточные островки в узлах пограничного симпатического ствола внутри скоплений симпатических ганглиозных клеток. У плода (во второй половине беременности) хромаффинные клетки обнаруживаются не только в симпатических узлах но и в непосредственной близости к симпатическим нервным стволам, образуя узелковые скопления — параганглии (Г. Ф. Иванов, 1930; Д. М. Голуб, 1936, и др.), в которых содержание адреналина является едва ли не бóльшим, чем в самом надпочечнике. Так, Эллиот (Elliot, 1904, 1913) указывает, что у новорожденных содержание адреналина во всех paraganglion aorticum примерно в 24 раза больше, чем в двух надпочечниках, хотя вес их в 25 раз превышает вес всех параганглиев.

А. В. Кибяков (1949) указывает, что развитие параганглионарной хромаффинной ткани во внутриутробном периоде совпадает с периодом, когда симпатическая нервная система еще недостаточно дифференцирована. К концу внутриутробного периода, когда симпатическая нервная система становится функционально активной, параганглии начинают подвергаться обратному развитию и остается лишь хромаффинная ткань надпочечников. Как предполагает А. В. Кибяков, во внутриутробном периоде гормон хромаффинной ткани — адреналин — выступает в качестве фактора, замещающего функции симпатической нервной системы, которые якобы в этом периоде отсутствуют.

Чтобы выяснить значение хромаффинной ткани надпочечника в обеспечении у плода высокого ритма сердечных сокращений, мы поставили следующие опыты. Плоды собак последней трети беременности извлекались из полости матки посредством кесарева сечения, но связь с матерью через пуповину сохранялась. Извлеченный плод фиксировали в положении спиной вверх около матки и обкладывали ватой и марлей, смоченной рингеровским раствором. При таком положении связь с матерью через пуповину не нарушалась. У плода удаляли надпочечники со стороны спины. Операция эта является сравнительно не трудной. Электрокардиографическая регистрация позволяла судить об изменении деятельности сердца у плода.

Поставленные опыты показали, что ритм сердечных сокращений, как и форма зубцов электрокардиограммы у плода, не испытывают никаких изменений после удаления обоих надпочечников.

Сопоставление электрокардиограмм *a* и *б* на рис. 26 свидетельствует об отсутствии каких-либо изменений. Необходимо, однако, отметить, что экстирпацией обоих надпочечников еще не достигается удаление всей хромаффинной системы у плода. Вместе с тем можно предполагать, что при экстирпации надпо-

чечников удаляется значительная часть хромоафинной ткани, что, казалось бы должно было найти отражение в деятельности сердца.

Какое отношение имеет симпатическая иннервация сама по себе к регуляции деятельности сердца после перехода на плацентарную циркуляцию? У плодов ранних сроков беременности исключена возможность как осуществления фарадического раздражения симпатических ветвей, а именно *ansa viesseni*, так и десимпатизации сердца. Мы можем, однако, выявить возможное тоническое влияние центров симпатической иннервации на



Рис. 26 Электрокардиограмма плода собаки до удаления надпочечников (а) и после их удаления (б). Отметка времени — $\frac{1}{50}$ секунды. Катодный осциллограф, $200 \mu V$ — 1 см.

деятельность сердца разрушением спинного мозга и прежде всего верхних грудных сегментов, дающих начало преганглионарным волокнам, иннервирующим сердце.

Многочисленные наблюдения, проведенные нами на плодах кошек, собак и кроликов, позволили прийти к выводу, что высокий естественный ритм сердечных сокращений после перехода на плацентарное кровообращение обязан постоянному тоническому возбуждению центров симпатической иннервации на данном этапе.

Если у плодов кошек и собак ранних сроков беременности, связанных через пуповину с матерью, разрушить спинной мозг введением в позвоночный канал иглы соответствующего диаметра, не нарушая при этом связи плода с матерью, то вслед за кратковременным учащением наступает стойкое урежение сердечного ритма со 180—200 до 100—80 в минуту. У плодов кошек и собак в последней трети беременности, ближе к естественным родам, после разрушения спинного мозга ритм сердца со 180—200 в минуту снижается до 160—120. Таким образом, снижение сердечного ритма у плодов более поздних сроков беременности после разрушения спинного мозга выражено не столь резко. У некоторых плодов в этом периоде ритм также снижается до 100—80 сокращений в минуту.

На рис. 27 можно видеть стойкое урежение сердечного ритма (б), наступившее после разрушения спинного мозга.

Во многих опытах мы наблюдали, однако, что после разрушения спинного мозга урежение сердечного ритма наступало не сразу, а через 2—10 минут. Через некоторый промежуток времени после того, как наступает урежение сердечного ритма, он может вновь участиться и затем вновь замедлиться.

На основании исследований, проведенных на животных — новорожденных и раннего возраста (С. И. Еникева, 1937, 1938), мы склонны заключить, что тоническое возбуждение центров симпатической иннервации сердца на ранних этапах имеет, по-видимому, не импульсный, а периелектротонический характер.

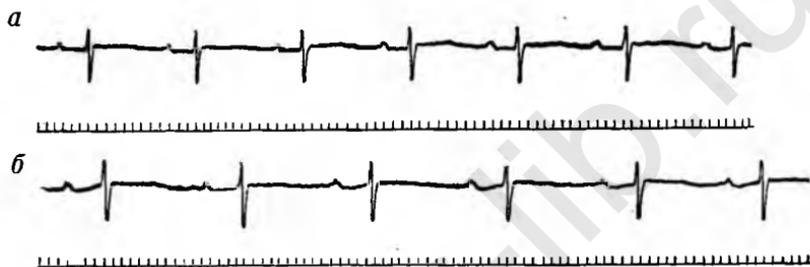


Рис. 27. Электрокардиограмма плода собаки (156 г) до разрушения спинного мозга (а) и после его разрушения (б) (катодный осциллограф 200, μV — 1 см). Отметка времени — $\frac{1}{50}$ секунды.

Можно полагать, что в некоторых случаях после разрушения спинного мозга периелектротонические влияния из разрушенных клеток исчезают не сразу. Более того, в связи с разрушением на концах поврежденных аксонов может меняться степень деполяризации, а тем самым и характер периелектротонических влияний. Если эти предположения правильны, то легко понять только что описанные колебания сердечного ритма, иногда наблюдаемые после разрушения спинного мозга.

В конце беременности у плодов собак и даже у плодов кошек возможна операция десимпатизации сердца. Для полноты десимпатизации мы удаляли не только звездчатые, но и лежащие ниже их 2—3 симпатических ганглия грудной части симпатической цепочки пограничного ствола. После десимпатизации, так же как и после разрушения спинного мозга, мы наблюдали снижение сердечного ритма до 140—120 в минуту, однако не столь стойкое, как после разрушения спинного мозга.

Можно полагать, что после разрушения спинного мозга прекращается тоническая импульсация не только по симпатическим нервам к сердцу, но и по симпатическим нервам к хромоаффинной ткани. В случае же десимпатизации только сердца симпатические влияния на последнее могут быть частично возмещены

возможным влиянием гормона хромаффинной ткани — адреналином. В некоторых случаях во время операции десимпатизации сердца мы наблюдали при механическом раздражении звездчатого ганглия резкое кратковременное урежение ритма сердца и даже остановку сердца на 2—3 секунды.

Как указывалось выше, у эмбрионов кролика повышение лабильности сердца происходит после 15-го дня беременности. Начиная с 15-го и до 18—20-го дня беременности после разрушения спинного мозга у плода, связанного через пуповину с матерью, ритм сердца снижается со 130—140 до 100—80 в 1 минуту, т. е. возвращается к собственному автоматическому ритму.

Выше мы отмечали, что у плодов кроликов после 14—15-го дня беременности хронаксия сердца значительно укорачивается до 0,03—0,06 м/сек. Если в первые дни после укорочения хронаксии сердца плода произвести разрушение спинного мозга, то наряду с урежением сердца до ритма, соответствующего эмбриональному, одновременно можно наблюдать сравнительно быстро развивающееся удлинение хронаксии до 1,2—2 м/сек.

Итак, повышение лабильности сердца, имеющее место у зародыша кролика вначале на 15-й и особенно заметное на 20-й день беременности, обязано началу функции центров симпатической нервной системы, т. е. тех звеньев этой системы, которые имеют отношение к иннервации сердца.

Мы подчеркиваем раннее возникновение функции именно тех звеньев симпатической нервной системы, которые имеют отношение к иннервации сердца, а не всей симпатической системы в целом. Данные нашего исследования, посвященные анализу последовательного возникновения в процессе онтогенеза соответствующих иннервационных влияний для различных органов, позволяют прийти к следующему заключению: симпатическая нервная система начинает свою функцию не как целостная система на определенном этапе онтогенеза, а отдельными звеньями в различные сроки индивидуального развития для разных органов (И. А. Аршавский, 1947в).

Описанные данные физиологического анализа в настоящее время подтверждаются морфологическими исследованиями Д. М. Голуба и его сотрудников (Д. М. Голуб, 1958; Д. М. Голуб, К. И. Гришан и Е. Н. Чайка, 1958). Авторы указывают, что морфологическое созревание нервных клеток и соответствующих волокон происходит не одновременно в различных узлах пограничного симпатического ствола. В эмбриональном периоде наиболее раннее морфологическое созревание обнаруживают нервные клетки и волокна в звездчатом ганглии симпатического ствола. Это, по-видимому, и позволяет понять, почему сердце получает регулирующие влияния из центров симпатической иннервации ранее всех других органов.

Установленная нами последовательность возникновения в процессе онтогенеза вначале симпатической и много позднее ва-

гусной регуляции деятельности сердца в последнее время подтверждена данными морфологических исследований, выполненных С. И. Арутюнян (1946) в лаборатории, руководимой Ф. И. Валькером (1954). Как показали эти исследования, не только у плодов, но и у новорожденных детей морфологически сравнительно хорошо развита экстракардиальная часть симпатической системы и еще сравнительно слабо развита вагусная иннервация сердца. Лишь после рождения число ветвей, отходящих от блуждающего нерва к сердцу, все более и более увеличивается.

Гис и Ромберг (His и Romberg, 1890) указывают, что у эмбриона человека самое начальное вращение отдельных волокон блуждающего нерва в сердце можно наблюдать уже на 5-й неделе. С другой стороны, Копенгавер (1939а, 1955) в исследованиях, выполненных на низших позвоночных (амблостомах), приходит к выводу, что морфологическое вращение вагусной иннервации в область сердца предшествует вращению симпатической иннервации и что морфологическое созревание нервов предшествует функциональному контролю их над деятельностью сердца.

Нами была предпринята попытка определить влияние адреналина на сердце в эмбриональном периоде до преобразования его деятельности на новый уровень лабильности. Эту попытку мы не можем считать достаточно удачной. Испытать действие адреналина в эмбриональном периоде можно лишь непосредственной аппликацией его на сердце. Испытанный таким образом адреналин в самых разнообразных концентрациях не оказывает присущего ему специфического влияния на деятельность сердца. В больших концентрациях (1 : 1000) можно наблюдать альтерирующее действие адреналина, выражающееся в угнетении сердечной деятельности. Однако непосредственная аппликация раствора адреналина на сердце плода также не оказывает специфического для адреналина действия в отличие от ацетилхолина, влияние которого сказывается при непосредственной аппликации на сердце. Специфическое для адреналина действие можно наблюдать, однако, если перфузировать его в растворе Рингер-Локка через изолированное сердце плода собаки (С. И. Еникеева).

Рис. 28 свидетельствует о типичном для адреналина положительном инотропном и в самом начале нерезко выраженном положительном хронотропном эффекте.

Мы не можем утверждать, что сердце приобретает способность отвечать специфическим для адреналина эффектом лишь с момента преобразования его лабильности на новый уровень, которое имеет место в связи с началом функции центров симпатической иннервации. Увеличение зубца P на электрокардиограмме зародыша в период перехода на плацентарное кровообращение можно понять, принимая во внимание начало функ-

ции симпатической иннервации. Хорошо известно, что усиление симпатических влияний на сердце, вызываемое, в частности, раздражением симпатикуса, характеризуется значительным увеличением зубца *P* (А. Ф. Самойлов, 1914; Л. И. Фогельсон, 1948).

В ряде опытов, можно было видеть, что после десимпатизации сердца наряду с урежением ритма снижается величина зубцов *P* и *T*. Надо полагать, что более высокий естественный ритм, так же как и более короткая хронаксия и более высокие зубцы *P* и *T*, поддерживаются постоянным тоническим возбуждением центров симпатической иннервации сердца, так как последнее после разрушения указанных центров вновь начинает характеризоваться особенностями, близкими к эмбриональному



Рис. 28. Кимограмма изолированного сердца плода собаки. Начало перфузии адреналина 1:100 000 отмечено стрелкой. Средняя линия — отметка времени в секундах.

сердцу. Таким образом, высокую лабильность сердца, которая появляется с началом функции центров симпатической иннервации, следует рассматривать как субординационную, определяемую постоянным тоническим возбуждением этих центров.

Начиная с 20—22-го дня беременности, у плодов кроликов, так же как и у плодов кошек и собак в последней трети беременности, после разрушения спинного мозга ритм сердца снижается со 180 до 130—140 в минуту. У этих плодов в отличие от плодов более раннего возраста после разрушения спинного мозга, за немногими исключениями, ритм сердца не изменяется до величин, типичных для эмбрионального периода. У этих же плодов после разрушения спинного мозга хронаксия сердца хотя несколько и удлиняется, однако не столь значительно, как у плодов в возрасте от 14-го до 18—20-го дня беременности (табл. 4).

Мы придаем большое значение тому факту, что после разрушения спинного мозга у плодов более поздних сроков беременности происходит не столь резкое снижение лабильности по сравнению с тем, которое имеет место при этом вмешательстве в более ранние сроки. Этот факт, по-видимому, свидетельствует о том, что те функциональные преобразования, которые возникают в сердце в связи с началом функции центров симпатиче-

ской иннервации, постепенно закрепляются и сохраняются даже тогда, когда связь с иннервирующими его центрами нарушается.

Ставя опыты на изолированном сердце плодов собаки второй половины беременности, С. И. Еникеева (1949) обратила внимание на то, что сердце плода, изолированное в периоде за 5—10 дней до естественных родов, при перфузии его раствором Рингер-Локка сокращается в ритме, немного более низком по сравнению с ритмом сердца плода в условиях связи его с организмом.

Т а б л и ц а 4

Хронаксия и ритм сердца плода кролика до и после разрушения спинного мозга

Время	Ритм сердца	Ресбаза в V	Хронаксия в м/сек	Примечание
11 час. 45 мин.	186	0,8	0,032	Разрушен спинной мозг
11 „ 50 „	184	0,9	0,028	
11 „ 55 „	180	1,1	0,024	
12 часов	—	—	—	
12 час. 05 мин.	136	1,3	0,048	
12 „ 10 „	134	1,4	0,068	
12 „ 15 „	130	1,4	0,080	
12 „ 20 „	132	1,6	0,09	
12 „ 25 „	124	1,6	0,096	

Чем моложе плод, тем реже ритм сокращений сердца после изоляции и перфузии его раствором Рингер-Локка.

Мы позволим себе следующим образом сформулировать результаты описываемых нами наблюдений: «конституционные» характеристики сердца в период плацентарного кровообращения, особенно в конце его, существенно отличаются от «конституционных» характеристик сердца в эмбриональном периоде. Этим отличием сердца обязано изменению его лабильности в связи с началом функции центров симпатической иннервации.

Каков механизм субординирующих влияний, оказываемых центрами симпатической нервной системы на сердце в фетальном периоде? Обязана ли субординация в этом периоде стационарным периэлектротоническим влияниям или некой постоянной ритмической импульсации, адресуемой из центров симпатической иннервации сердца? Мы не располагаем материалами, которые позволили бы дать прямой ответ на этот вопрос.

Мы говорим о субординации тогда, когда речь идет об эффекторном органе, изменяющиеся характеристики которого на-

ходятся в подчинении иннервирующим его центрам. Необходимо, однако, отметить, что в естественных условиях целостного организма это подчинение может существовать лишь как выражение регулируемой деятельности данного органа в связи с текущими потребностями всего организма. С этой точки зрения субординацию следует рассматривать как частное выражение координации.

Учение о субординирующих влияниях нервной системы в связи с координационными функциями целостного организма было заложено в трудах И. М. Сеченова, Н. Е. Введенского и далее развито в учении о нервной трофике И. П. Павловым (1922) и А. Д. Сперанским (1935).

Повышение лабильности сердца в связи с началом функции центров симпатической иннервации, так же как и дальнейшее ее преобразование в связи с началом функции центров вагусной иннервации, обязано трофическим влияниям, осуществляемым этими центрами через соответствующие нервы на сердце. Изменение лабильности сердца потому и происходит, что в сердечной мышце изменяется обмен веществ.

Согласно А. Д. Сперанскому, влияние, осуществляемое целостной нервной системой через соответствующие нервы, изменяет и преобразует функциональную деятельность органа лишь благодаря изменению его трофики. С этой точки зрения новые субординирующие влияния означают начало осуществления новых трофических влияний, оказываемых нервной системой на деятельность органа.

Что же привносится в автоколебательную деятельность сердца впервые возникающими иннервационными влияниями?

Данные наших исследований позволяют прийти к заключению, что с момента возникновения симпатической регуляции деятельности сердца ритм его сокращений значительно повышается. Чем объяснить этот феномен?

Выше указывалось, что средняя величина хронаксии желудочка сердца у эмбриона кролика и собаки до возникновения иннервационных влияний колеблется в пределах около 3 м/сек. С закреплением тонических влияний из центров симпатической иннервации хронаксия желудочка у плодов собаки укочачивается в 8—10 раз, делаясь равной в среднем 0,036—0,038 м/сек. Хронаксия области синусного узла при этом несколько превышает хронаксию желудочка, равняясь 0,04—0,046 м/сек. Опираясь на такой косвенный признак, как хронаксиметрия, мы полагаем, что с возникновением симпатической регуляции деятельности сердца степень поляризации узла значительно повышается, вследствие чего длительность осуществления одиночных периодов возбуждения укочачивается. Это позволяет понять увеличение частоты естественного ритма сокращений сердца, которые, однако, продолжают осуществляться так же автоматически, как и раньше.

Каким же потребностям и запросам целостного организма развивающегося зародыша отвечает то повышение лабильности сердца, которое у большинства млекопитающих имеет место, по-видимому, в самом начале перехода на плацентарное кровообращение, а у кроликов, как это установлено нами более точно, вначале на 14—15-м, а затем на 20-м дне беременности.

Выше указывалось, что кровообращение возникает в связи с функциями питания и дыхания развивающегося зародыша, т. е. оно служит обмену веществ. Текущие энергетические затраты клеток всего организма зародыша могут удовлетворяться определенным количеством крови, протекающей в единицу времени через органы всего тела, т. е. доставкой определенного количества питательных веществ и кислорода. При этом необходимо прежде всего иметь в виду доставку кислорода, которая должна быть непрерывной, принимая во внимание отсутствие кислородных резервов в тканях плода.

Количество питательных веществ и кислорода, доставляемое клеткам всего тела зародыша в единицу времени, должно соответствовать не только текущим энергетическим потребностям, т. е. потреблению, но и пластическим потребностям, связанным с увеличением протоплазменной массы развивающегося зародыша, т. е. росту.

Повышение лабильности сердца, имеющее место в период, когда устанавливается связь с матерью через плаценту, является, по-видимому, выражением приспособления к увеличенным потребностям в питательных веществах и кислороде в связи с увеличивающейся массой развивающегося зародыша. В этом периоде в связи с все увеличивающимися размерами тела зародыша прежние механические силы, обеспечивавшие передвижение крови в пределах желточного кровообращения, становятся недостаточными. Механизмом осуществления этого приспособления является включение в функцию центров симпатической иннервации сердца. Можно предполагать, что включение это достигается не рефлекторно, а «автоматически» (центрально) в том смысле, что центры приходят в состояние постоянного тонического возбуждения гуморально под влиянием действия новой, увеличенной концентрации продуктов обмена или, быть может, в связи с изменившейся концентрацией водородных ионов внутренней среды. Мы говорим при этом об «автоматическом» возбуждении центров в том смысле, в каком предлагался этот механизм деятельности центров И. П. Павловым. Из-за отсутствия соответствующих фактов мы вынуждены пока ограничиться высказыванием догадок о том, что именно является поводом для «автоматического» включения в функцию центров симпатической иннервации сердца. Совершенно очевидно, однако, что без повышения функциональной подвижности сердца в связи с началом осуществления симпатических влияний полно-

ценный переход развивающегося зародыша на новый этап онтогенеза едва ли был бы возможен.

Выдающийся советский эмбриолог П. П. Иванов (1945), говоря о преждевременной, или анахроничной, дифференцировке органов, в качестве примера таковой приводит сердце, которое якобы достигает конечной, или дефинитивной, функции в очень ранних стадиях онтогенеза, когда другие органы находятся еще в состоянии «предфункциональной» дифференцировки (взято в кавычки нами. — *И. А.*). В свете данных нашей лаборатории едва ли можно вообще говорить о дефинитивной функции органов. Физиологические характеристики и особенности функционирования сердца в так называемом эмбриональном периоде существенно отличаются от таковых в период симпатической регуляции деятельности сердца. В постнатальном онтогенезе в связи с началом вагусной регуляции деятельности сердца физиологические характеристики и особенности функционирования последнего вновь существенно преобразуются. Какой тип функционирования сердца следует считать дефинитивным? Тот ли, который имеет место в «доиннервационном» периоде, или тот, который представлен в период симпатической регуляции сердечной деятельности, или, наконец, тот, который отмечается в период вагусной регуляции деятельности сердца? Считать конечным, или дефинитивным, тот тип функционирования сердца, который имеет место в период вагусной регуляции его деятельности, по-видимому, также нельзя, так как с окончанием периода половой зрелости и наступлением периода инволюции, или старости, физиологические характеристики сердца вновь существенно меняются.

Мы уже указывали, что возрастающая потребность развивающегося зародыша в количестве питательных веществ и кислорода не может быть удовлетворена пропорциональным увеличением пограничной плацентарной поверхности. Ограниченные возможности последней должны быть компенсированы увеличением скорости кровообращения плода, т. е. увеличением количества крови, протекающей в единицу времени через капилляры плаценты и тем самым через капилляры самого тела зародыша.

Какими факторами определяется скорость циркуляции крови и тем самым кровоснабжение зародыша в целом и отдельных его частей?

Для того чтобы получить представление о количестве крови, протекающей в единицу времени через капилляры плаценты и, следовательно, через капилляры различных частей самого тела зародыша, рассмотрим три основных фактора: 1) объем, или количество, циркулирующей крови, 2) высоту артериального давления, 3) минутную отдачу сердца у развивающегося плода.

Рассмотрим прежде всего данные, относящиеся к вопросу об объеме крови у плода. Объем крови имеет существенное зна-

чение в определении скорости течения крови. У взрослых млекопитающих объем крови равен в среднем 8%, или $\frac{1}{13}$ веса тела. У взрослой собаки увеличение общего объема крови на 50% может увеличить скорость тока крови в 6 или даже в 8 раз по сравнению с нормой.

Определения объема крови были сделаны на плодах козы [Эллиот, Холл и Хаггет (Elliot, Holl и Hugget, 1934)] и на плодах овцы (Баркрофт, 1936). Определение объема крови на плодах этих животных имеет то преимущество, что они достаточно велики и позволяют, таким образом, применять различные методические приемы, чего нельзя сделать на плодах малых размеров. Однако и при этом преимуществе наиболее ранний возраст плода овцы, у которого Баркрофт определил объем крови, равнялся 68 дням¹. Таким образом, мы не знаем, чему равняется объем циркулирующей крови в эмбриональном периоде и в начале фетального периода.

По определениям Баркрофта объем крови у плода овцы в возрасте 68 дней равен 16,3 мл, а к концу беременности, на 144-м дне, — 428 мл. До 84-го дня внутриутробного развития объем крови составляет 20%, или $\frac{1}{5}$ веса тела плода. К концу беременности объем крови снижается до 15%, составляя $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{7}$ веса тела плода. По сравнению со взрослым организмом плод ранних сроков беременности обладает значительно большей величиной объема крови по отношению к весу тела. Таким образом, в ходе внутриутробного развития абсолютный объем крови увеличивается, величина же относительного объема крови уменьшается. Сравнительно большая величина относительного объема крови у плода, особенно в ранние сроки развития, свидетельствует о возможном значении его в качестве фактора, определяющего скорость циркуляции во внутриутробном периоде.

В антенатальном периоде соответственно изменению объема крови меняется и число эритроцитов.

У плодов человека свиньи, кролика, крысы и других млекопитающих в ранних стадиях развития число эритроцитов весьма низкое, а величина их относительно большая по сравнению с таковыми у взрослых [Винтробе и Шумакер (Wintrobe и Schumacker, 1936)]. По мере увеличения числа эритроцитов величина их соответственно уменьшается. По данным М. М. Щукина (1904), у плодов кроликов и собак с еще не сформированными конечностями число эритроцитов в 1 мм^3 крови равно примерно 300 000. В период, предшествующий костномозговому кроветворению, число эритроцитов увеличивается до 1—2 млн. в 1 мм^3 крови. Согласно данным Винтробе и Шумакера (1936), число эритроцитов в очень ранних стадиях развития плодов человека, свиньи, кролика и крысы составляет лишь 5%

¹ Длительность беременности у овцы равна 150 дням.

того числа эритроцитов, которое имеется у взрослых. По мере увеличения массы развивающегося плода число эритроцитов в 1 мм^3 крови увеличивается. Е. В. Кравкова (1954) указывает, что у плодов человека на IV месяце внутриутробной жизни число эритроцитов равно в среднем $1\frac{3}{4}$ млн. (среднее содержание гемоглобина 31%), к X месяцу беременности число эритроцитов постепенно увеличивается до 6 млн. (среднее содержание гемоглобина повышается до 113%).

У эмбрионов белой крысы начиная с 10-го дня беременности и до рождения (21-й день беременности) количество эритроцитов постепенно увеличивается с цифры более низкой, чем 1 млн., до 2,5 млн. То же имеет место и у мышей [Плагенс (G. M. Plagens, 1933)]. На постепенное увеличение числа эритроцитов в пределах фетального периода у плодов кошки указывает также Виндл (1940).

У плодов большинства млекопитающих количество эритроцитов к концу внутриутробного периода приближается к величинам, близким таковым у взрослых. У плодов белых крыс и мышей, у которых длительность беременности невелика (21 день), число эритроцитов к концу внутриутробного периода в 2—3 раза меньше по сравнению с числом эритроцитов у взрослых крыс и мышей.

У человеческого плода к концу беременности число эритроцитов достигает примерно 6 млн., а содержание гемоглобина может колебаться от 110 до 145% по Сали. Факт более высокой концентрации гемоглобина в крови плода человека по сравнению с концентрацией гемоглобина в крови матери был отмечен еще А. А. Войно-Оранским (1892) и Н. П. Гундобиним (1906).

В постепенном увеличении числа эритроцитов и тем самым гемоглобина нельзя не видеть реакции приспособления со стороны плода, требующего по мере увеличения его массы все возрастающих количеств кислорода. Постепенное увеличение числа эритроцитов находится, по-видимому, в связи с увеличением общего объема циркулирующей крови, хотя кровоснабжение тканей плода, рассчитанное на 1 г его веса, в течение почти всей второй половины беременности остается примерно одним и тем же [Баркрофт, Флекснер и Кларкин (Barcroft, Flexner и McClurkin, 1934)]. Исследованиями Баркрофта установлено, что у плодов овцы количество гемоглобина и тем самым общая кислородная емкость крови в процессе антенатального развития увеличивается.

Эллиот, Холл и Хаггет (1934) также обнаружили увеличение общей кислородной емкости в процессе развития плодов козы. Так, у плода этого животного на 68-й день беременности вся кровь насыщается количеством кислорода, равным 0,95 мл, в то время как к концу беременности, а именно в возрасте

144 дней, вся кровь плода насыщается количеством кислорода, равным 55,8 мл.

Кислородная емкость, выраженная в объемных процентах содержания кислорода в крови, по данным И. И. Лихницкой (1950), у плодов кроликов, начиная с 26-го дня беременности и до конца ее, увеличивается с 9,23 до 12,2%, не достигая, однако, величин кислородной емкости у взрослых кроликов.

В нашей лаборатории Н. Е. Озерецковская, определяя кислородную емкость крови у плодов собаки незадолго до естественных родов, обнаружила, что она колеблется в пределах 19—22%, в то время как у взрослых собак она равна 18,5—21%.

Количество питательных веществ и кислорода, доставляемое клетками тела плода, зависит от количества крови, протекающей в единицу времени через капилляры плаценты. Говоря об объеме крови, мы должны иметь в виду объем крови, циркулирующей, с одной стороны, через тело самого плода, с другой — через плаценту. Соответственно этому схема фетального кровообращения должна включать кровообращение как самого плода, так пуповины и плаценты.

А. Г. Гинецинский (1936) указывает, что кровоснабжение 1 г тела плода в течение всей второй половины беременности остается практически постоянным, в то время как кровоснабжение 1 г плодовой части плаценты в течение второй половины беременности увеличивается почти в 10 раз, делаясь, таким образом, весьма близким к скорости кровотока в легких взрослого животного.

Объем циркулирующей крови у плода, с одной стороны, и в плаценте и пуповине — с другой, в ходе внутриутробного развития распределяется неодинаково. По данным Баркрофта, у овцы на 84-й день внутриутробного развития на долю плода приходится 53% всего объема крови, а на долю плаценты и пуповины — 43%, на 137-й день на долю плода приходится 73%, а на долю плаценты и пуповины — 27%. Результаты своих наблюдений Баркрофт трактует в том смысле, что плацента в ранних стадиях беременности растет не параллельно росту плода, а быстрее его, поэтому кровообращение в плаценте составляет большую часть всего кровяного русла плода сравнительно с тем, что имеет место более поздний период и к концу беременности.

Является ли этот способ распределения объема крови между плацентной и зародышем только особенностью плода у овцы или он характерен для всех млекопитающих, в настоящее время сказать невозможно.

Для того чтобы иметь представление о количестве крови, которое может протекать через капилляры плаценты в единицу времени, помимо объема крови, очень важно знать то давление, под действием которого кровь движется через капилляры плаценты. При этом, естественно, интерес представляет давление в

пупочной артерии, вернее даже разность между давлением в пупочной артерии и в пупочной вене. Эта разность является основной движущей силой, определяющей скорость циркуляции и тем самым количество крови, протекающей через плаценту.

Измерения, произведенные к настоящему времени, позволяют считать, что давление в пупочной артерии очень мало или незначительно отличается от давления в сонной артерии плода.

Конштейн и Цунц (1884, 1888) определили давление в пупочной артерии на 5 плодах овцы с весом от 1290 до 3600 г, что, согласно Баркрофту, соответствует возрасту от 100 до 140 дней. По данным этих авторов, артериальное давление у самого молодого плода равнялось 43,2 мм ртутного столба, а у плода к концу беременности — 83,7 мм.

Баркрофт и Кеннеди (Barcroft и Kennedy, 1939), Баркрофт (1936) на плодах овцы установили, что артериальное давление (измеренное в сонной артерии) в ходе внутриутробного развития повышается. Так, у плода на 49-м дне беременности оно равно 20 мм ртутного столба, а у плода на 140-м дне беременности — 76 мм.

Хазельхрост (1929а) измерял артериальное давление в пупочной артерии плода человека: один раз у извлеченного при кесаревом сечении и в 8 случаях у нормально родившихся. Согласно данным этого автора, артериальное давление в пупочной артерии до первого внеутробного дыхания и даже после него колеблется в пределах между 46 и 110 мм ртутного столба, в среднем равняясь 75 мм.

В 1879 г. Рибемон (Ribemont) определил у плода человека давление в пупочной артерии, равное 64 мм.

С 1935 г. мы измеряли артериальное давление в сонной артерии свыше чем у 250 плодов собаки в разные сроки беременности при различного рода исследованиях, связанных с анализом реакций сердечно-сосудистой системы во внутриутробном периоде. К сожалению, точный возраст плода нам не был известен. При измерении артериального давления плод сохранял связь с матерью через пуповину. Канюля, вставленная в сонную артерию, соединялась с ртутным манометром соответствующих размеров; соединительные пути заполнялись 10—20% раствором соды. В то время как у плодов весом 150 г и выше вставление канюли в сонную артерию не составляет никаких трудностей, у плодов, вес которых равен 100—110 г, вставить канюлю в сонную артерию исключительно трудно.

У этих плодов при надрезе артерии стенки ее как бы ускользают и просвет делается неразличимым. Нам удалось определить давление лишь у очень немногих плодов весом 111—130 г. Можно полагать, что у плодов с таким и еще меньшим весом более пригоден метод определения давления с помощью тонкой иглы от шприца, предлагаемый Баркрофтом (1946). Второй

конец иглы соединяется с водяным манометром, заполняемым раствором гепарина в рингеровском растворе.

Сопоставляя величину артериального давления с размерами плода, мы устанавливаем явную прямо пропорциональную зависимость между ними. Так, у плодов, имеющих вес от 130 до 150 г, кровяное давление колеблется в пределах 30—40 мм ртутного столба, у плодов, вес которых колеблется от 150 до 180 г, оно равно 40—50 мм, у плодов с весом от 180 до 250 г — 50—60 мм. За 2—3 дня до естественных родов артериальное давление у некоторых плодов может достигать 70 и даже 75 мм ртутного столба (табл. 5).

Т а б л и ц а 5

Вес, длина тела и артериальное давление плодов собак

Вес плода в г	Длина плода в см	Артериальное давление в мм ртутного столба	Вес плода в г	Длина плода в см	Артериальное давление в мм ртутного столба
131,0	13,78	30	172,5	16,4	46
142,0	14,1	38	204,8	16,6	50
144,0	14,3	42	196,0	16,5	50
141,0	14,2	40	212,0	16,7	52
142,0	14,1	42	229,0	17,4	56
153,6	15,7	44	236,4	17,5	55
156,0	15,75	45	247,0	18,0	60
173,0	15,8	46	254,5	18,3	58
182,0	16,2	50	271,6	18,9	66
168,0	16,3	48	260,0	18,6	65
173,9	16,2	45	277,2	19,0	68

Допуская, что размеры плода отражают его возраст, мы должны признать, что в ходе внутриутробного развития артериальное давление повышается.

Если принять во внимание, что у взрослой собаки среднее артериальное давление (измеренное в сонной артерии) колеблется в пределах от 110 до 140 мм ртутного столба, то во внутриутробном периоде артериальное давление является сравнительно низким.

Ниже мы остановимся на анализе механизмов и условий, поддерживающих и изменяющих артериальное давление у плодов. Кларк (Clark, 1932) измерял артериальное давление у плодов собаки и кошки к концу беременности. Точный возраст им также не был установлен. Он пришел к выводу, что у плода собаки величина артериального давления равна 40 мм ртутного столба, а у плода кошки — 30 мм. Цифра, сообщаемая автором

для плода собаки к концу беременности, несколько ниже по сравнению с полученной нами.

Принимая во внимание сравнительно небольшую величину артериального давления у плода, можно было бы ожидать весьма незначительную величину венозного давления, в частности в пупочной вене. Собственными данными измерений давлений в пупочной вене мы не располагаем.

Конштейн и Цунц (1884, 1888), измеряя кровяное давление в пупочной вене у плодов овцы, обнаружили, что между 110-м и 120-м днем беременности оно колеблется в пределах 16—34 мм ртутного столба, а к концу беременности равно 33 мм. Средняя величина кровяного давления в пупочной вене составляет, таким образом, согласно данным авторов, примерно половину величины артериального давления у плода. Величина эта является гораздо более высокой по сравнению с взрослыми животными.

По данным Баркрофта и Кеннеди (1939) кровяное давление в пупочной вене плода овцы на 56-м дне беременности ниже 10 мм ртутного столба. Таким образом, в опытах на тех же животных английские авторы получили значительно более низкие цифры.

Баркрофт (1946) на основании данных, полученных на плодах овцы, пришел к важному выводу, что давление в пупочной вене в течение всего внутриутробного периода остается почти постоянным, колеблясь лишь в незначительных пределах, давление же в пупочной артерии прогрессивно растет. В то время как у плодов ранних сроков беременности минимальная разность давлений между пупочной артерией и веной составляет 7 мм ртутного столба, к концу беременности эта разность достигает 40 мм.

Таким образом, движущая сила, определяющая скорость движения крови в плаценте, по мере увеличения массы развивающегося плода прогрессивно увеличивается.

В свете поставленного выше вопроса о несоответствии между ростом плаценты и ростом развивающегося плода значение этого факта является вполне понятным.

Хазельхорст (1929а) в 3 случаях регистрировал кровяное давление в пупочной вене человеческого плода, извлеченного путем кесарева сечения и находившегося в связи с матерью; матка была в состоянии покоя. Кровяное давление колебалось в пределах от 22 до 34 мм ртутного столба; в одном случае оно поднялось в пупочной вене с 24 до 70 мм, когда питуитрин был инъецирован в матку. Этот опыт свидетельствует о немаловажном влиянии таких состояний матки, как ее сократительная деятельность или расслабление, на величину давления в пупочной вене.

Известно, что величина артериального давления является функцией минутного объема крови. При соответствующем объе-

ме крови у плода количество крови, протекающее через клетки всего тела, обуславливается минутной отдачей сердца, которая является главным фактором, определяющим скорость циркуляции крови. Из исследований, произведенных на взрослых организмах, хорошо известно, что минутный объем крови прямо пропорционален потреблению кислорода организмом. Минутная отдача представляет собой произведение, полученное от умножения систологического объема, на частоту сердечных сокращений. Величина минутной отдачи не определена в эмбриональном периоде; во всяком случае она должна быть чрезвычайно небольшой в абсолютном ее выражении. Это и понятно, если принять во внимание, с одной стороны, весьма малые размеры сердца эмбриона, а с другой — редкий ритм сердца.

Попытка определения минутной отдачи сердца в период плацентарного кровообращения принадлежит Баркрофту, Флекснеру и Кларкину (1934). Эту попытку нельзя считать удачной в том смысле, что возможность использования у плода только плетизмографического метода не позволяет быть уверенным в точном соответствии получаемых цифр тому, что имеет место в действительности. На это, впрочем, указывает сам Баркрофт, вследствие чего цифры, полученные им методом кардиометрии, он увеличивает на 15%.

Выше мы указывали, что на определенном этапе внутриутробного развития сердце почти скачкообразно перестраивается на новый естественный ритм. У плодов кроликов это имеет место на 14—15-й, особенно на 20-й день беременности, т. е. в самом начале полного перехода на плацентарное кровообращение, что можно подозревать и у других животных. Эти переломные моменты во внутриутробном развитии несомненно сопряжены с увеличением минутной отдачи сердца, обуславливаемой значительным учащением ритма.

Приспособительное значение преобразования деятельности сердца на новый, более высокий, ритм сокращений является слишком очевидным, если принять во внимание, что в связи с развитием плода прежняя величина минутного объема не могла бы удовлетворить увеличивающиеся процессы обмена в тканях вследствие увеличивающейся массы растущего плода.

В эксперименте мы не можем проследить те непосредственные изменения, которые происходят в сосудистой системе зародыша в начале перехода на плацентарное кровообращение в связи с повышением лабильности сердца и учащением естественного ритма сердечных сокращений. Однако косвенными путями мы можем получить представление о тех возможных изменениях в сосудистой системе, которые при этом происходят.

У плода собаки, связанного с матерью через пуповину, записывается артериальное давление. Кратковременным небольшим сжатием пуповины достигается обратимое урежение сер-

дечного ритма до 50—60 в минуту, сопровождаемое падением артериального давления. При постепенном переходе от редкого до первоначального ритма — 180, 200 сокращений в минуту — можно видеть изменения, которые происходят в сосудистой системе, и тем самым получить представление о последствиях, какими могут быть чреваты эти изменения, главным образом в отношении скорости кровообращения.

Кимограмма (рис. 29) может служить своего рода схемой, демонстрирующей возможные изменения в сосудистой системе, которые касаются в основном высоты артериального давления и происходят в связи с увеличением минутной отдачи сердца.

Нами было установлено, что высокий ритм сердечных сокращений, возникающий с момента полного перехода на плацентарное кровообращение, держится затем в течение всего внутриутробного развития до конца беременности.

Баркрофт указывает на постоянное равномерное увеличение минутной отдачи у плода овцы начиная с 89-го дня беременности. Вместе с тем он отмечает, что каждый грамм ткани плода к концу беременности получает в единицу времени в 3 раза больше крови по сравнению с тем, что получает плод на единицу веса и в единицу времени на 89-м дне беременности.

Если ритм сердца в течение всего периода плацентарного кровообращения остается неизменным, то, очевидно, постепенное и равномерное увеличение минутной отдачи в связи с непрерывным увеличением массы развивающегося плода должно зависеть от других факторов. Прежде всего напрашивается мысль о постепенно увеличивающейся систолической отдаче сердца в связи с постепенным увеличением массы и объема его.

Известно, что во внутриутробном периоде относительный вес сердца выше такового во внеутробном периоде. В начале своего развития сердце имеет очень большие размеры. К 10-й неделе эмбриональной жизни сердце составляет $\frac{1}{10}$ часть массы тела (В. А. Пузик и А. А. Харьков, 1948). У плода человека в конце беременности, так же как и у новорожденного, сердце по весу приблизительно равно 0,8% веса тела, тогда как у взрослого — только 0,5%. Первые наиболее точные измерения изменений размеров человеческого сердца, начиная с конца внутриутробного периода, выполнены в школе Н. П. Гундобина (А. А. Фальк, 1901).

Измерения, произведенные в нашей лаборатории (Л. С. Галева) на плодах кроликов и собак, позволили обнаружить, что в то время как абсолютный вес сердца в течение периода плацентарного кровообращения прогрессивно растет вместе с увеличением размеров развивающегося плода, относительный вес сердца в течение всего этого периода остается более или менее постоянным.

Относительный вес сердца плодов кроликов с 15—16-го дня по 20-й день беременности равен 0,8—0,9% веса тела; у плодов

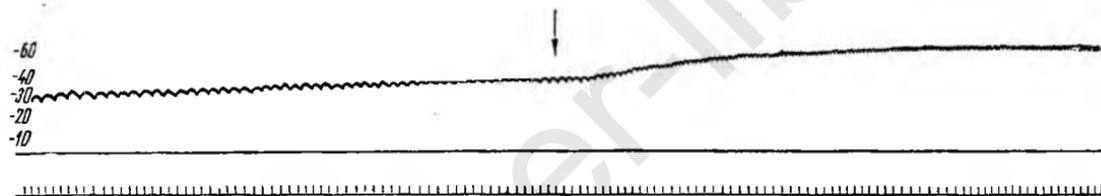


Рис. 29. Кимограмма артериального давления плода собаки (183 г). Слева — до стрелки — в период сжатия пуповины. Стрелкой обозначен момент освобождения пуповины от сжатия.

с 20-го дня до конца беременности — 0,7—0,8%, у взрослых кроликов — 0,3%. Относительный вес сердца плодов собаки равен 0,8—0,9%; у взрослых собак — 0,6—0,7%¹. Латимер (Latimer, 1942) установил, что у взрослых кошек относительный вес сердца составляет 0,4%, а у плодов кошки, начиная с веса 20 г в течение всего фетального периода — 0,76%. У плодов кошки более ранних сроков беременности в самом начале фетального периода относительный вес сердца, по данным Латимера, равен 2%.

В наших наблюдениях над эмбрионами кроликов в возрасте 12—14 дней мы обнаружили относительный вес сердца, равный 1,2%, а в наблюдениях над эмбрионами собак весом от 1 до 2 г — относительный вес сердца, равный 1,3—1,4%.

Как пишет в одной из своих работ Баркрофт, быть может, было бы преувеличением сказать, что маленький зародыш представляет собой функционально как бы сердце, которое прогоняет кровь через плаценту. Но это преувеличение будет не большим, чем дозволено карикатуристу, который подчас дает более выразительное сходство, чем реалист. Если допустить возможность такого сравнения, принимая во внимание оговорку Баркрофта, то оно, по-видимому, имеет силу, особенно для сердца эмбриона. Сравнительно высокий относительный вес сердца и у плода, очевидно, также представляет собой форму приспособления к особенностям кровообращения во внутриутробном периоде.

В следующих главах мы познакомимся с дополнительными механизмами, обеспечивающими возможность увеличения скорости кровообращения у плода в связи с возрастающими запросами к питательным веществам и кислороду.

В настоящей главе мы кратко остановимся на анализе некоторых черт, характеризующих особенности нервной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы во внутриутробном периоде.

Высота артериального давления в артериальной системе в основном определяется двумя факторами: притоком и оттоком. Приток крови в артериальную систему зависит от величины минутной отдачи сердца, отток крови из артериальной системы в венозную — от степени периферического сопротивления, созда-

¹ Согласно нашим данным, высокий относительный вес сердца у взрослой собаки, так же как, например, и у взрослого зайца (0,7—0,8%), обязан функциональной и объемной перестройке сердца в связи с включением в функцию на определенном этапе постнатального онтогенеза у этих животных центров вагусной регуляции сердечной деятельности. У кроликов в течение всего периода постнатального онтогенеза вагус как регулятор ритма сердечной деятельности в функцию не включается. Начиная с периода новорожденности и до взрослого состояния относительный вес сердца у кроликов снижается с 0,8—0,7 до 0,3%.

ваемого тонусом главным образом прекапиллярной части сосудистой системы — мелкими артериями и артериолами.

Исследованиями И. П. Павлова были установлены основные факты и закономерности, характеризующие особенности нервных механизмов регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы у взрослых организмов. К. М. Быков (1942), В. Н. Черниговский (1943) и их сотрудники в результате исследований выявили новые механизмы регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы в связи с функцией интерорецепторов внутренних органов и самой сосудистой системы.

Тонус мышечных элементов стенок сосудов (главным образом прекапиллярной части сосудистой системы), определяющий степень периферического сопротивления оттоку, как известно, принято ставить в зависимость от вазомоторного центра, локализующегося в продолговатом мозгу.

Учение о вазомоторном центре развивалось параллельно и под влиянием развития учения о локализации функций в центральной нервной системе. Современное учение о локализации функций в центральной нервной системе своими корнями уходит в исследовательские искания и представления физиологов первой четверти XIX столетия. Общая черта, характеризовавшая эти искания и представления, заключалась в стремлении приписать каждому морфологическому субстрату нервной системы только ему присущую, строго определенную и к тому же постоянную функцию. Мюллер (Müller, 1833, 1844) представлял себе спинной и продолговатый мозг наподобие клавишей рояля, воздействием на которые обеспечивается выполнение различных, но строго определенных актов. Так родились представления и понятия о специальных регулирующих и координирующих центрах в центральной нервной системе.

В центральной нервной системе едва ли существуют специальные регулирующие или координирующие центры. Механизм регуляции или координации функции опирается на то правило деятельности нервной системы, которое А. А. Ухтомским было названо принципом доминанты. Логическим следствием из принципа доминанты явилось новое представление о нервном центре как о констелляции или созвездии отдельных звеньев центральной нервной системы, функционально объединяющихся между собой по ходу реакции при осуществлении того или иного физиологического координационного акта поведения.

Отдельные звенья центральной нервной системы, входя в состав той или иной констелляции, приобретают различное физиологическое значение для организма. Если, согласно прежним представлениям физиологии, нервный центр — это нечто неизменное, статически постоянное с присущим для него единственным качеством или спецификой возбуждения, то, по мнению А. А. Ухтомского, это качество — одно из возможных для него состояний; в иных состояниях тот же центр может приобрести

существенно другое значение в общем поведении организма. Учение А. А. Ухтомского о констелляции центров намечает принципиально новые пути в понимании так называемой локализации функций в центральной нервной системе.

Мы позволили себе отвлечься и специально остановиться на этом вопросе, так как результаты наших исследований дают возможность характеризовать становление нервных центров как преобразование функциональной констелляции при переходе с одного этапа онтогенеза на следующий.

Поскольку, начиная с Мюллера, исследование деятельности центральной нервной системы в основном было связано со строго локалистическими представлениями о центрах, понятно, почему обнаружение нервных влияний на сосуды повлекло постановку вопроса о существовании специального вазомоторного центра.

Установленное многими авторами падение артериального давления после перерезки спинного мозга (по верхней границе его) под продолговатым, а также исчезновение возбудимости в спинальных дугах для вазомоторных рефлексов послужили основанием для учения о существовании в продолговатом мозгу сосудодвигательного центра. Впервые наиболее тщательными опытами локализацию сосудодвигательного центра в продолговатом мозгу установил Ф. Овсянников (1873). Установление специального вазомоторного центра в продолговатом мозгу, естественно, рассматривалось как частный случай учения о локализации функций в центральной нервной системе в той его форме, которая характеризовала развитие физиологии нервной системы вплоть до сравнительно недавнего времени.

Когда создавалось учение о сосудодвигательном центре, этот центр рассматривался как место выхода сосудосуживающих нервных волокон, идущих от продолговатого мозга до сосудистой мускулатуры, нигде не прерываясь. Так, Шифф (Schiff, 1865), едва ли не один из первых наблюдавший падение артериального давления после отделения спинного мозга от продолговатого, писал, что центр сосудистых нервов лежит в продолговатом мозгу, где сходятся все сосудистые нервы тела. Ловен (Loven, 1866) также указывал, что местом, где происходит передача сосудистых рефлексов, является продолговатый мозг. Подобное представление несомненно придавало особенную наглядность учению о сосудодвигательном центре.

Хотя после исследований Гольца (Goltz, 1863) мысль о выходе сосудодвигательных волокон из продолговатого мозга была оставлена, сделанный ранее вывод о существовании в продолговатом мозгу очага, из которого возникают обуславливающие сосудистый тонус импульсы, сохранялся и по сей день в полной силе. Признание существования как спинальных, так и периферических механизмов поддержания тонуса сосудов по существу не изменило учения о бульбарном вазомоторном центре, который после этого стал называться «главным». Признание существ-

ования спинальных вазомоторных центров с их потенциальной способностью поддерживать тонус сосудов не только не умалило, но даже укрепило учение о главном сосудодвигательном центре в продолговатом мозгу¹.

Если у плода собаки, извлеченного из полости матки и сохраняющего связь с матерью через пуповину, записывать артериальное давление и на фоне установившегося давления перерезать спинной мозг (по верхней границе его) под продолговатым, то в отличие от взрослых собак высота артериального давления не испытывает никаких изменений своей величины. Во всех наших опытах канюля вставлялась в сонную артерию и через соединительную стеклянную трубку, заполнявшуюся раствором соды, соединялась с ртутным манометром небольших размеров и сравнительно узкого диаметра.

На рис. 30 можно видеть отсутствие изменения высоты артериального давления в связи с перерезкой спинного мозга под продолговатым.

В многочисленных опытах, поставленных на плодах собаки, мы во всех случаях, как правило, после перерезки спинного мозга под продолговатым либо не наблюдали никаких изменений в высоте артериального давления, либо наблюдали подъем артериального давления и ни в одном случае не обнаруживали его падения.

В работе, посвященной эволюции вазомоторного центра в онтогенезе, мы приводим и другие кривые, характеризующие артериальное давление у плода собаки, в связи с перерезкой спинного мозга под продолговатым (И. А. Аршавский, 1941а). Таким образом, вазомоторный центр во внутриутробном периоде представлен спинальными сегментами и еще не локализуется в продолговатом мозгу.

Чтобы получить хотя бы приблизительное представление о той доле, которая приходится на величину периферического сопротивления, создаваемого сосудистым тонусом, мы у плодов собаки раздражали периферический отрезок блуждающего нерва.

На рис. 31 приведена кривая, полученная в одном из опытов на плоде собаки (вес 198 г).

На рис. 31 можно видеть падение артериального давления с 38 до 18 мм ртутного столба. В отличие от взрослых собак у плодов в большинстве опытов нельзя поддержать при длительном раздражении вагуса редкий ритм типа *vagus escape* (И. А. Аршавский, 1948б, 1950а). Невзирая на продолжающее-

¹ Г. И. Конради (1947) сообщил ряд убедительных экспериментальных данных, свидетельствующих о роли периферических механизмов в поддержании сосудистого тонуса. Автор предполагает действие гуморальных агентов и возможное существование периферических рефлексов в качестве факторов, обуславливающих поддержание периферического сосудистого тонуса.

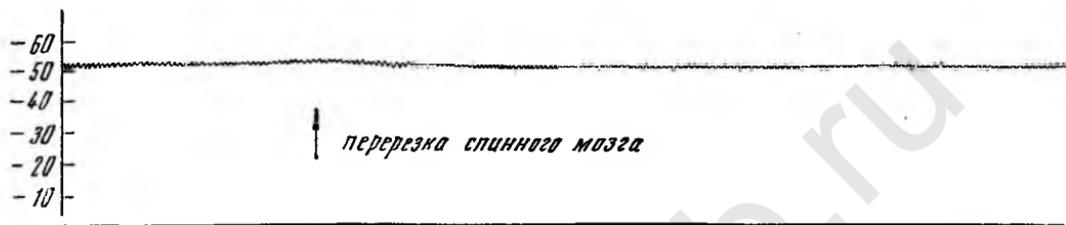


Рис. 30. Кимограмма артериального давления (верхняя линия) плода собаки (244 г). Перерезка спинного мозга под продолговатым мозгом отмечена стрелкой. Средняя линия — нулевой уровень кровяного давления. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

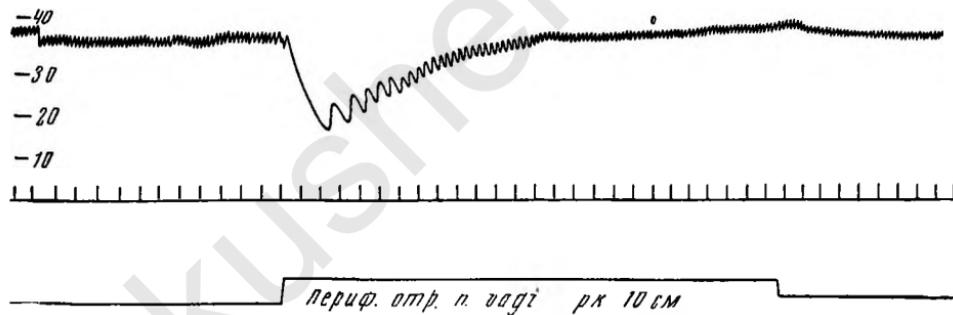


Рис. 31. Кимограмма артериального давления (верхняя линия) плода собаки (198 г). Средняя линия — отметка времени в секундах и в то же время нулевой уровень артериального давления. Нижняя линия —отметка раздражения периферического отрешка вагуса.

ся раздражение, уже по ходу его восстанавливается первоначальная высота артериального давления в связи с восстановлением первоначального синоаурикулярного ритма сердца. В силу этого обстоятельства в опытах с раздражением периферического отрезка вагуса мы не исключаем полностью той доли, которая приходится на минутную отдачу сердца.

В специальной серии опытов мы вводили внутривенно ацетилхолин, вызывающий более резко выраженное урежение сердечного ритма по сравнению с тем, которое достигается раздражением вагуса.

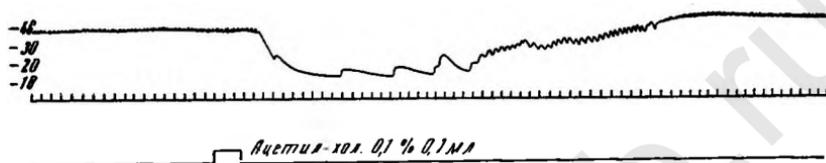


Рис. 32. Кимограмма артериального давления плода собаки (202 г). Внутривенное введение 0,1 мл ацетилхолина 1 : 1000 отмечено подъемом нижней линии. Средняя линия — отметка времени в секундах и в то же время нулевой уровень.

Как показывает рис. 32, в связи с введением ацетилхолина и резким урежением сердечного ритма артериальное давление упало с 38 до 15—16 мм ртутного столба. Достойным внимания является тот факт, что длительно протекающая диастолическая пауза имеет горизонтальный ход, не снижаясь ниже 15—16 мм ртутного столба. Этот факт сам по себе является достаточно ярким доказательством наличия периферического сопротивления в предкапиллярной части сосудистой системы во внутриутробном периоде.

Если периферическое сопротивление во внутриутробном периоде создается тонусом сосудов предкапиллярной части аппарата кровообращения, возможно ли изменение этого тонуса по тому же типу, как и в постнатальном периоде? Ответом на поставленный вопрос могут служить проведенные нами опыты на плодах собаки, которым внутривенно вводился адреналин. Как известно, адреналин увеличивает периферическое сопротивление оттоку, вызывая общую вазоконстрикцию сосудистой системы действием на мышечные элементы мелких артерий и артериол.

На рис. 33 приведена кривая, полученная в одном из опытов на плоде собаки (вес 208 г).

На кимограмме можно видеть значительный подъем артериального давления — с 33—35 до 65 мм ртутного столба, а также, что подъем этот не обусловлен положительным хронотропным действием адреналина. Столь значительный подъем естественно объяснить тем же влиянием на артериолы, какое адреналин оказывает на эти сосуды и во внеутробном периоде.

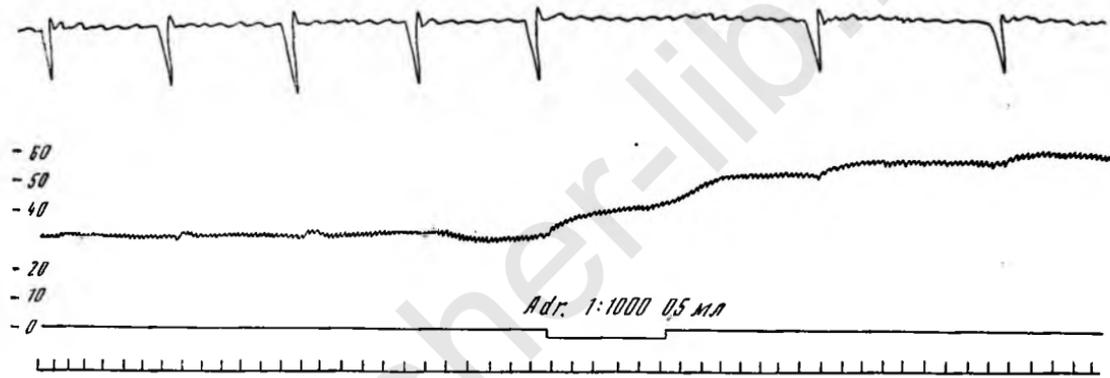


Рис. 33. Кимограмма внутриутробных дыхательных движений (верхняя линия) и артериального давления (вторая линия сверху) плода собаки (208 г). Внутривенное введение адреналина 1:1000 в количестве 0,5 мл отмечено опусканием третьей линии сверху. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

Используется ли этот механизм изменения периферического сопротивления у плода в естественных условиях? На этот вопрос нельзя дать определенного ответа, принимая во внимание возможные специфические особенности функционирования надпочечников во внутриутробном периоде, о чем речь шла выше.

Можно ли снизить периферическое сопротивление во внутриутробном периоде? Из веществ, снижающих периферическое сопротивление в сосудистой системе, особый интерес представляет гистамин, действующий «парализующим» образом, как принято считать, на капилляры. Вследствие значительного расслабления стенок капилляров, вызываемого инъекцией гистамина в кровь, артериальное давление падает не только от снижения периферического сопротивления, но и от снижения объема циркулирующей крови. Избирательность действия, которым характеризуется гистамин в отношении капилляров, объясняет, почему даже при незначительных дозах, исчисляемых долями миллиграмма, артериальное давление у взрослой собаки может упасть весьма значительно. Вследствие депонирования большей части крови в капиллярных сосудах смерть взрослой собаки обуславливается не столько токсическими свойствами гистамина, сколько развивающейся циркуляторной аноксией. Смертельная доза гистамина для взрослых собак составляет около 1 мг/кг. У взрослой собаки артериальное давление падает тем круче и ниже (почти до нуля), чем выше доза вводимого гистамина.

Это специфическое действие гистамина на капилляры взрослой собаки, как показали исследования нашей лаборатории, отсутствует у щенков раннего возраста (Э. И. Аршавская, 1945, 19486). У щенков раннего возраста гистамин, введенный в кровь в дозе, даже в 6—8 раз превышающей смертельную для взрослых собак, вызывает нерезко выраженное полное падение артериального давления. Смерть щенков раннего возраста наступает лишь при тех дозах гистамина, которые оказывают непосредственное токсическое действие на бульбарные центры.

Еще менее выраженное влияние гистамин оказывает на сосудистую систему во внутриутробном периоде (Э. И. Аршавская). На рис. 34 приведена кривая, показывающая, что при введении плоду количества гистамина, соответствующего смертельной дозе для взрослой собаки, имеет место лишь незначительное пологое падение артериального давления, которое уже через 30 секунд возвращается к первоначальной высоте. Подобный же эффект нами обнаружен и при испытании доз от 2 до 4 мг на 1 кг веса плода.

На рис. 35 представлена реакция плода собаки при введении в кровь гистамина в дозе 3 мг/кг веса тела, где наряду с кратковременным, незначительным и обратимым падением артериального давления можно наблюдать аритмию со стороны

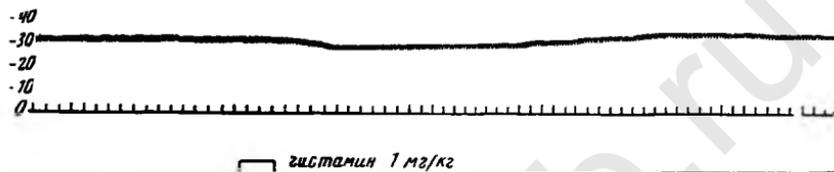


Рис. 34. Кимограмма артериального давления плода собаки (212 г) — верхняя линия. Внутривенное введение гистамина в дозе 1 мг/кг отмечено подъемом нижней линии. Средняя линия — отметка времени в секундах и в то же время нулевой уровень.

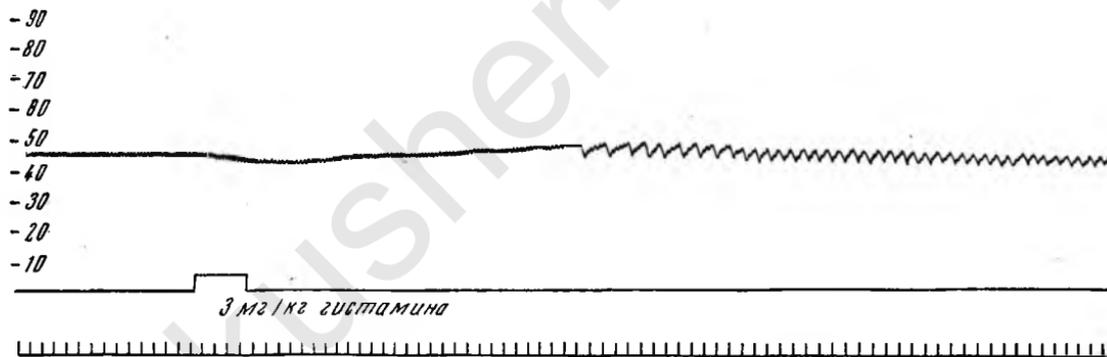


Рис. 35. Артериальное давление плода собаки (246 г) — верхняя линия. Внутривенное введение 3 мг/кг гистамина отмечено подъемом средней линии. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

сердца. Эта аритмия выражается в периодической кратковременной остановке сердца, сопровождающейся более глубоким диастолическим падением давления. Реакция эта может продолжаться 2—3 минуты, после чего сердце вновь возобновляет свой нормальный ритм.

Подобного рода реакцию можно наблюдать и при инъекции больших доз адреналина. При этом появляются такие же периодически повторяющиеся более длительные диастолические. Этой реакции предшествует отчетливо выраженная брадикардия, по внешнему проявлению напоминающая адреналиновую брадикардию у взрослых (рис. 36). На кривой, кроме того, можно видеть торможение внутриутробных дыхательных движений. По

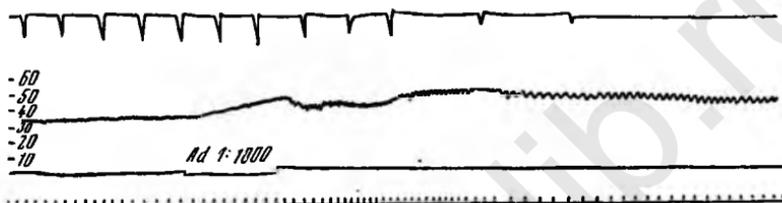


Рис. 36. Кимограмма внутриутробных дыхательных движений (верхняя линия) и артериального давления (вторая линия сверху) плода собаки (209 г). Внутривенное введение адреналина 1 : 1000 в дозе 0,3 мл отмечено подъемом третьей линии сверху. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

механизму своего происхождения это торможение, по-видимому, нельзя сопоставлять с реакцией адреналинового апноэ у взрослых. Мы не можем сказать, имеет ли только что описанная реакция сердца центральное происхождение или она является результатом прямого действия на сердце высоких доз гистамина и адреналина.

Приведенные выше опыты с раздражением периферического отрезка вагуса и опыты с внутривенным введением ацетилхолина, свидетельствующие о наличии сосудистого тонуса у плода, а также упомянутые опыты с внутривенным введением адреналина, свидетельствующие о потенциальной возможности повышения этого тонуса, ставят перед нами вопрос о механизме происхождения сосудистого тонуса во внутриутробном периоде. Является ли он периферическим или центральным? Ответ на этот вопрос мы пытались получить в опытах на плодах собаки, у которых после предварительной поперечной перерезки спинного мозга под продолговатым через некоторое время производилось разрушение спинного мозга введением в позвоночный канал упругой проволоки соответствующего диаметра.

На рис. 37, а приводится кривая, полученная в одном из опытов на плоде собаки (вес 266 г). Как показывает кривая, высота

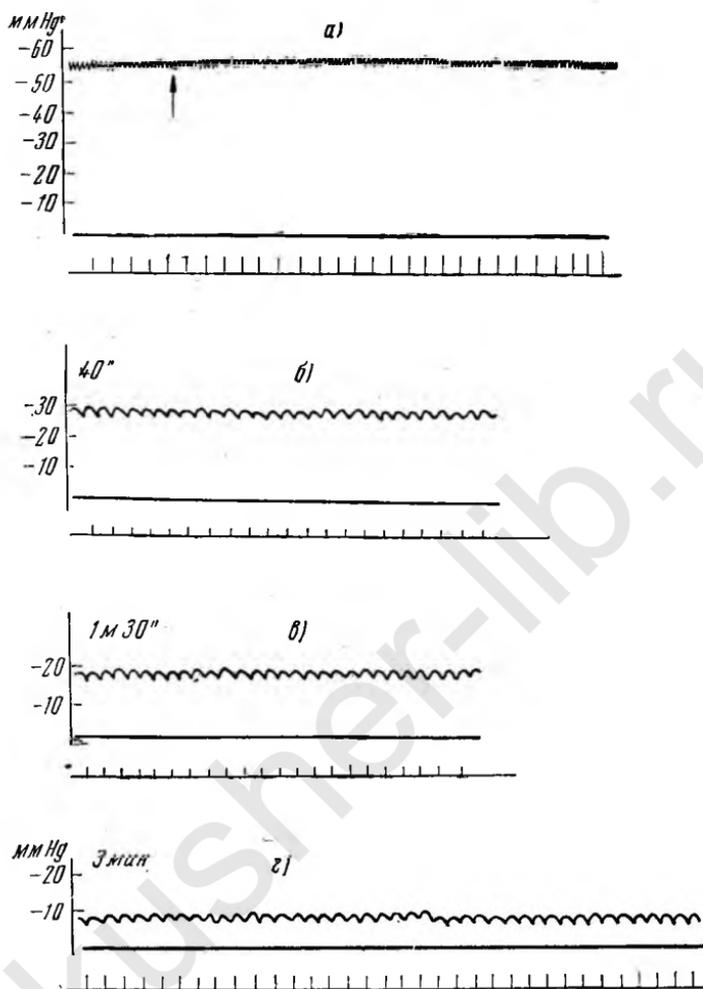


Рис. 37. Кимограммы артериального давления плода собаки (266 г) — верхние линии.

а — до и после перерезки спинного мозга под продолговатым (момент перерезки обозначен стрелкой); б — через 40 секунд после разрушения спинного мозга; в — через 1 минуту 30 секунд после разрушения; г — через 3 минуты после разрушения. Средние линии на всех кимограммах — нулевой уровень, нижние — отметка времени в секундах.

артериального давления после перерезки спинного мозга под продолговатым не изменилась.

После разрушения спинного мозга падение артериального давления в основном обязано урежению сердечного ритма (б и в), обусловленному выключением субординирующих симпатических влияний на ритм сердца. После разрушения спинного

мозга тоническое влияние спинальных центров симпатической иннервации на ритм сердца исчезает раньше тонического влияния центров симпатической иннервации на стенки сосудистой системы.

В большинстве опытов уже через 1—2 минуты артериальное давление постепенно падает до 8—10 мм ртутного столба (2), что свидетельствует о потере сосудистого тонуса в связи с исключением центральных влияний. По мере падения давления пупочные сосуды постепенно перестают пульсировать и запустевают. Хотя газообмен с материнской кровью прекращается, иллюстрируемый на кривой (2) редкий ритм сердца в условиях резко сниженного артериального давления может удерживаться у плода собаки в течение от 30 минут и до 1 часа с небольшим. Причины, обуславливающие возможность столь длительного переживания сердца плода в условиях полной аноксемии, будут рассматриваться в одной из последующих глав.

В специальной серии опытов, один из которых отражен на рис. 37, нами было установлено, что сосудистый тонус во внутриутробном пе-

риоде является центральным по механизму. Вазомоторный центр во внутриутробном периоде локализуется в спинном мозгу, в тех грудных сегментах его, которые из боковых рогов серого вещества дают начало преганглионарным симпатическим нейронам, иннервирующим гладкомышечные элементы сосудистой системы. Вазомоторный центр в этом периоде представлен одним лишь спинальным звеном.

Постоянное тоническое возбуждение вазомоторного центра во внутриутробном периоде, по-видимому, имеет такое же «автоматическое», центральное происхождение, обусловленное действием определенной реакции внутренней среды, как, по-видимому, и тоническое возбуждение центров симпатической иннервации сердца.

Однако мы неоднократно наблюдали так называемое спонтанное колебание величины артериального давления, обязанное своим происхождением не изменению сердечного ритма, а степени периферического сопротивления.

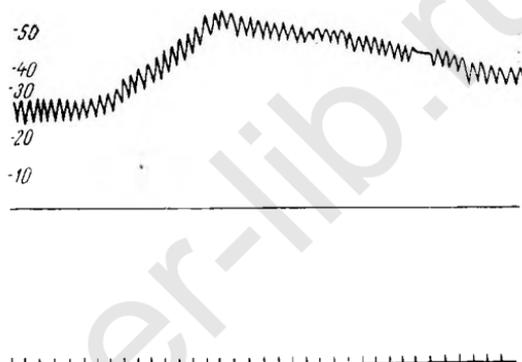


Рис. 38. Кимограмма артериального давления плода собаки (219 г) — верхняя линия. Средняя — нулевой уровень, нижняя — отметка времени в секундах.

На рис. 38 можно видеть повышение артериального давления, не зависящее от увеличения частоты сердечного ритма. Подобный спонтанный подъем артериального давления чаще всего можно наблюдать у плода, находящегося в полном покое, у которого тем или иным путем вызывается состояние гипоксемии. Мы подчеркиваем состояние покоя потому, что у плода подъем артериального давления имеет место и в случаях осуществления им обобщенных двигательных реакций, о чем речь будет идти ниже в специальной главе.

На рис. 39 приведена кривая, полученная у плода собаки (вес 226 г), у которого было вызвано гипоксемическое состояние кровопусканием у матери. На кривой можно видеть, что



Рис. 39. Кимограмма артериального давления плода собаки (226 г). Средняя линия — нулевая. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

подъем артериального давления в данном случае обязан увеличению систолического объема, о чем мы судим по увеличению амплитуды пульсовых колебаний артериального давления.

Кривые эти, в частности, демонстрируют возможные причины изменения высоты артериального давления у плода.

Имеют ли место во внутриутробном периоде те координационные процессы в системе аппарата кровообращения, которые у взрослых через посредство специальных проприоцептивных рефлексов поддерживают постоянный уровень артериального давления и регуляцию изменений минутной отдачи сердца в соответствии с текущими запросами организма? Из рефлексов, регулирующих и координирующих текущий уровень деятельности сердечно-сосудистой системы, наиболее изученными являются те, которые берут начало в следующих рецептивных полях: в дуге аорты (афферентные волокна входят в состав блуждающих нервов), в каротидном синусе (афферентные волокна образуют синусный нерв, входящий в состав IX пары) и в устьях полых вен (афферентные волокна входят в состав правого вагуса и представляют центростремительную часть рефлекса Бейнбриджа). Наряду с указанными рецептивными полями необходимо, кроме того, указать на рецепторы сосудов малого круга кровообращения [Швигк (Schwiegk, 1935), В. В. Па-

рин, 1946, и др.] и на рецепторы сосудов различных внутренних органов (В. Н. Черниговский, 1947).

Сообщенные нами в свое время сведения об особенностях нервной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы в онтогенезе касаются в основном постнатальных этапов онтогенеза (1936а). Экспериментальный анализ особенностей рефлекторной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы во внутриутробном периоде представляет методические трудности, преодолимые, однако, в той мере, в какой это необходимо для получения материала с целью сопоставления с особенностями рефлекторной регуляции сердечно-сосудистой системы у взрослых.

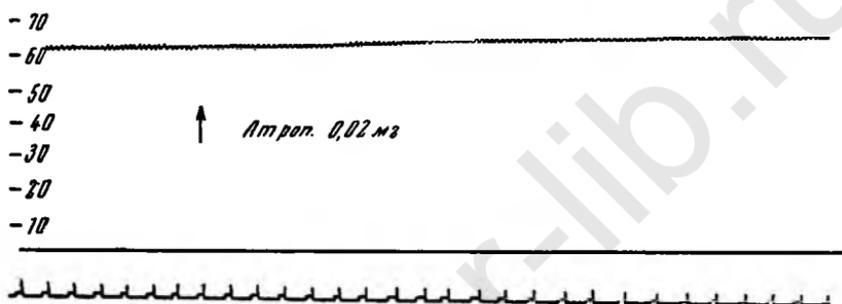


Рис. 40. Кимограмма артериального давления плода собаки (248 г) — верхняя линия. Подкожное введение в дозе 0,08 мг/кг отмечено стрелкой. Средняя линия — нулевая. Нижняя — отметка времени в секундах.

Если у взрослой собаки, у которой записывается артериальное давление, перерезать на шее оба блуждающих нерва, то, как известно, артериальное давление тотчас после перерезки поднимается вдвое и более. Столь значительный подъем артериального давления обязан не только учащению сердечного ритма в связи с исключением эфферентной импульсации из центров вагусной иннервации сердца, но и выключению афферентного контроля из прессорецепторов дуги аорты. У взрослой собаки, как известно, из прессорецепторов дуги аорты, так же как из прессорецепторов каротидного синуса, в центральную нервную систему по соответствующим афферентным волокнам направляется почти непрерывная импульсация, ритм и амплитуда которой меняются в зависимости от текущего уровня артериального давления.

Как в синусном, так и в депрессорном нерве токи действия имеют место в любой фазе артериального давления и синхронно с систолой происходит лишь учащение импульсов.

Если у плода собаки, у которого записывается артериальное давление, подвести лигатуры под один и другой блуждающие нервы, а затем, приподняв их осторожно за лигатуры, последовательно перерезать один и другой, то уровень артериаль-

ного давления, так же как и частота сердечного ритма, при этом не испытывает абсолютно никаких изменений.

В другой серии опытов блокирование возможной тонической импульсации из центров вагусной иннервации сердца достигалось подкожной инъекцией атропина. На рис. 40 приведен один из таких опытов. Плод получил атропин в количестве 0,02 мг, т. е. 0,08 мг/кг. У взрослой собаки блокирующая доза атропина равна 0,5 мг/кг. Отсутствие заметных изменений высоты артериального давления (а также каких-либо изменений частоты сердечного ритма) свидетельствует, во-первых, об отсутствии постоянного тонического возбуждения центров вагусной иннервации сердца и, во-вторых, об отсутствии постоянной импульсации из прессорецепторов дуги аорты.

У взрослой собаки, как известно, после перерезки синокаротидных нервов артериальное давление испытывает значительный подъем — на 70—80% по сравнению с высотой давления до денервации. Соответствующие опыты нами были поставлены и на плодах собаки. У беременной собаки незадолго до естественных родов извлекали из полости матки плод и фиксировали таким образом, чтобы связь с матерью через пуповину не нарушалась в течение всего опыта. Вначале у плода отпрепаровывали область бифуркации левой сонной артерии и перерезали левый синокаротидный нерв. Затем тщательно отпрепаровывали область бифуркации правой сонной артерии и под правый синокаротидный нерв, без какой-либо травматизации его, подводили лигатуру. После произведенной препаровки в левую сонную артерию, как и во всех остальных наших опытах на плодах, вставляли канюлю, соединенную с ртутным манометром. На фоне установившегося артериального давления правый синокаротидный нерв, взятый на лигатуру, перерезали. Артериальное давление не испытывало никаких изменений в своей высоте.

У плодов собаки в конце беременности (с весом выше 200 г) под синокаротидный нерв можно подвести погружные эбонитовые электроды соответствующих размеров и специальной конструкции. Раздражение синокаротидного нерва фарадическим током у плода собаки либо не вызывает никаких изменений в высоте артериального давления, либо чаще всего вызывает полого развивающийся небольшой подъем артериального давления (рис. 41). Подобное же раздражение у взрослой собаки вызывает, как известно, падение артериального давления, сопровождающееся более или менее выраженным урежением сердечного ритма.

Если у взрослой собаки зажать сонную артерию, отжимая при этом кровь по направлению от сердца к голове, то в связи с внезапным подъемом давления в области каротидного синуса артериальное давление у собаки падает, что сопровождается

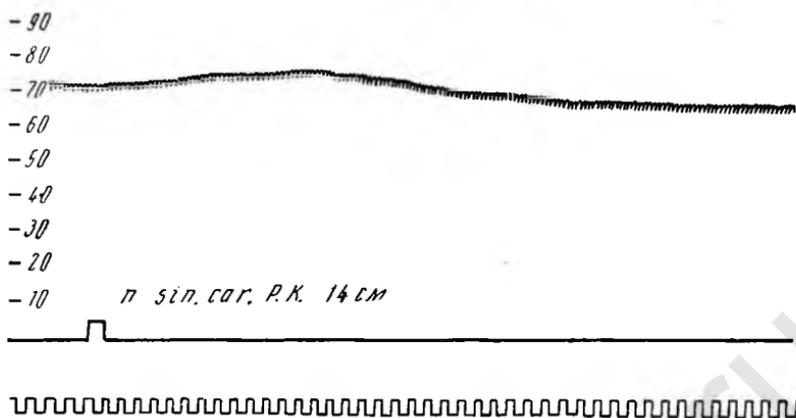


Рис. 41. Кимограмма кровяного давления плода собаки (246 г) — верхняя линия. Раздражение синокаротидного нерва индукционным током (расстояние катушек 14 см) отмечено подъемом средней линии. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

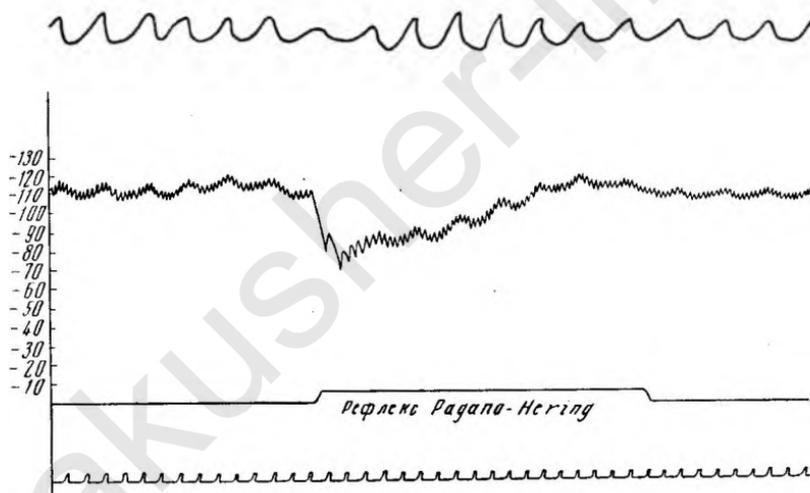


Рис. 42. Кимограмма дыхания (верхняя линия) и артериального давления (вторая линия сверху) взрослой собаки. Зажатие сонной артерии отмечено подъемом третьей линии сверху. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

более или менее выраженным замедлением сердечного ритма (рис. 42).

При зажатии сонной артерии таким образом, что кровь отжимается по направлению от головы к сердцу, давление у собаки поднимается в связи с внезапным падением давления в области каротидного синуса (рис. 43).

Если на сонную артерию наложить клемму, не производя отжатия крови ни в ту, ни в другую сторону, взрослая собака отвечает на это реакцией, представленной на рис. 44. На кривой можно видеть, что в самом начале происходит небольшое падение артериального давления, сопровождающееся нерезко выраженным замедлением сердечного ритма, которое тут же сменяется подъемом давления. Этот подъем во многих опытах

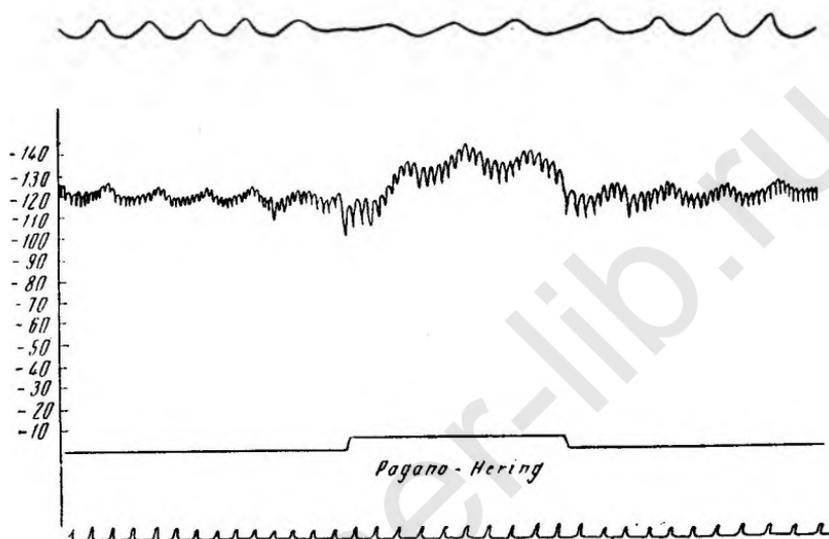


Рис. 43. Кимограмма дыхания и артериального давления взрослой собаки. Обозначения те же, что на рис. 42.

сопровождался учащением сердечного ритма. Описанные рефлексы хорошо известны и в литературе часто обозначаются как рефлексы Херинга или Пагано-Херинга.

У плода собаки почти невозможно произвести зажатие сонной артерии с соответствующей процедурой отжатия крови в одну или другую сторону. Если же у плода собаки просто зажать сонную артерию, наложив на нее клемму, то, невзирая на падение давления, которое при этом происходит в области каротидного синуса, артериальное давление у плода не испытывает никаких изменений.

На рис. 45 можно видеть, что, невзирая на зажатие сонной артерии, артериальное давление у плода в отличие от взрослых собак никак не изменяется. Лишь в очень немногих опытах мы наблюдали нерезко выраженный подъем давления. А. М. Алексанян (1948а, 1948б) описывает прессорные эффекты, получаемые при зажатии сонной артерии у плодов кошки в конце беременности.

У собак афферентные волокна, берущие начало в прессорецепторах дуги аорты, входят в состав смешанного анатомического ствола блуждающего нерва. Вот почему в отличие от кролика, у которого эти волокна идут в виде самостоятельной аортальной ветви блуждающего нерва, известной под названием depressor, у собаки для получения рефлекторных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы мы вынуждены раздражать центральный отрезок всего ствола блуждающего нерва. Так как

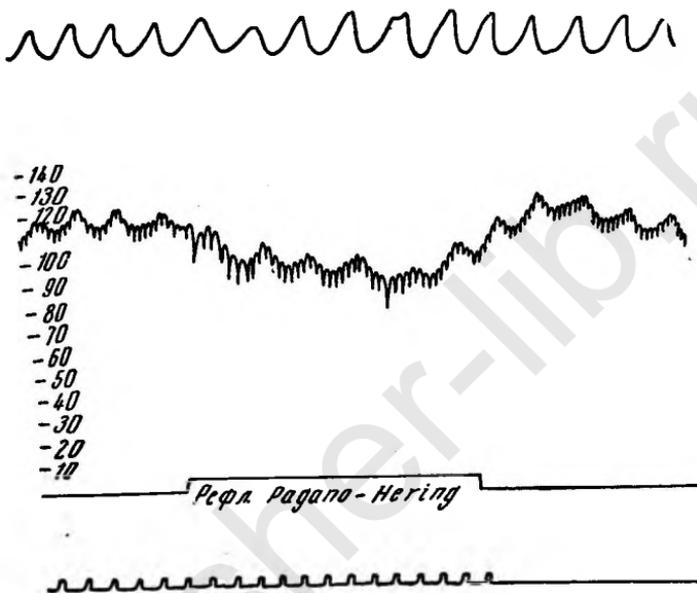


Рис. 44. Кимограмма дыхания и артериального давления взрослой собаки. Обозначения те же, что на рис. 42.

в состав ствола вагуса входят афферентные волокна разного функционального значения, берущие свое начало не только в прессорецепторах дуги аорты, но и в рецепторах легких, желудка и других органов, получаемые при раздражении центрального отрезка эффекты являются достаточно сложными для анализа.

У взрослых собак при раздражении центрального отрезка вагуса обычно получаются эффекты двоякого рода — депрессорные и прессорные. В случае раздражения индукционным током небольшой интенсивности и невысокой частоты (10—30 прерываний в секунду) возникающая афферентная импульсация служит фактором подкрепления текущего тонического возбуждения центров вагусной иннервации сердца. В результате подобной стимуляции мы получаем депрессорный эффект на сердце, выражающийся в урежении ритма. В случае достаточно сильного и частого раздражения, при котором к тому же в реакцию во-

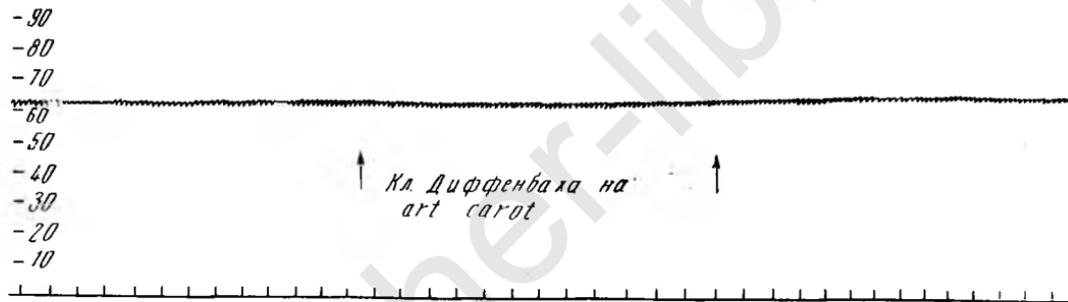


Рис. 45. Кимограмма артериального давления плода собаки (252 г). Наложение клеммы на сонную артерию отмечено стрелками. Нижняя линия — отметка времени в секундах и нулевая линия.

влекается большее число афферентных волокон, возникающая импульсация является фактором, обуславливающим переход текущего тонического возбуждения центров вагусной иннервации в торможение или стационарное парабриотическое возбуждение по Н. Е. Введенскому. Вследствие развивающегося стационарного парабриотического возбуждения из центров вагусной иннервации прекращается поступление афферентных импульсов к сердцу, ритм последнего учащается; таким образом, получается прессорный эффект.

Таковую же трактовку в рамках учения Введенского — Ухтомского мы даем для прессорных и депрессорных эффектов со сто-

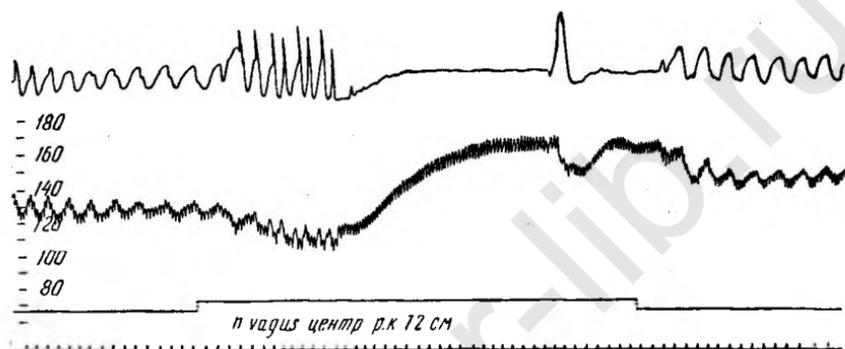


Рис. 46. Кинограмма дыхания (верхняя линия) и артериального давления (вторая линия сверху) взрослой собаки. Раздражение центрального отрезка вагуса индукционным током отмечено подъемом третьей линии сверху. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

роны вазомоторного центра. Импульсация, умеренная по интенсивности и частоте, является фактором подкрепления текущего тонического возбуждения сосудодвигательного центра, следствием чего является подъем артериального давления — прессорный эффект. Импульсация частая и интенсивная переводит тоническое возбуждение сосудодвигательного центра в стационарное парабриотическое возбуждение. В результате последнего эфферентная импульсация по сосудодвигательным нервам к гладкомышечным элементам прекращается в большей или меньшей степени. Мы получаем таким образом падение артериального давления, т. е. депрессорный эффект вследствие уменьшения периферического сопротивления. При раздражении центрального отрезка вагуса мы можем иметь смешанный эффект: прессорный со стороны сосудистой системы и депрессорный на сердце. На рис. 46 можно видеть, что подъем артериального давления, возникший в ответ на раздражение центрального отрезка вагуса, не только не сопровождается учащением сердечного ритма, но, напротив, перед подъемом и на высоте подъема имеет место некоторое очень небольшое урежение сокращений сердца.

У плодов собаки при раздражении центрального отрезка вагуса, правого или левого, в тех случаях, когда мы имеем рефлекторную реакцию со стороны сердечно-сосудистой системы, реакция эта во всех случаях является только прессорной. Она выражается при этом в незначительном полого развивающемся подъеме артериального давления. Рефлекторный подъем артериального давления у плодов либо совсем не сопровождается изменениями в сердечном ритме, либо сопровождается нерезко выраженным учащением ритма сердца.

Рис. 47 характеризует типичную реакцию сердечно-сосудистой системы при раздражении центрального отрезка вагуса у плодов собаки во внутриутробном периоде. Импульсация, возникающая при раздражении центрального отрезка вагуса во внутриутробном периоде, является фактором подкрепления существующего тонического возбуждения спинального сосудодвигательного центра и спинального центра симпатической иннервации сердца.

У взрослой собаки резко выраженный депрессорный эффект, проявляющийся значительным урежением сердечного ритма и падением артериального давления, имеет место при раздражении центрального отрезка верхнегортанного нерва — афферентной ветви блуждающего нерва. Получаемый при этом депрессорный эффект является не только сходным с таковым при раздражении синокаротидного нерва, но во многих опытах даже более резко выраженным.

У плодов собаки при раздражении центрального отрезка верхнегортанного нерва в тех случаях, когда вообще имеет место реакция, последняя бывает, как правило, прессорной. Так же как и при раздражении вагуса и синокаротидного нерва, прессорная реакция при раздражении верхнегортанного нерва выражается в незначительном полого развивающемся подъеме артериального давления (рис. 48).

Таким образом, типичные прессорецепторные рефлексы, координирующие деятельность сердечно-сосудистой системы у взрослого организма, у плодов во внутриутробном периоде отсутствуют.

Кривые, приведенные на рис. 41, 47, 48 свидетельствуют об однозначности прессорной реакции, имеющей один и тот же характер при раздражении синокаротидного, верхнегортанного и блуждающего нервов. Во всех этих случаях подъем артериального давления вызван не учащением сердечного ритма, а вазомоторной реакцией, увеличивающей периферическое сопротивление оттоку.

Является ли эта реакция потенциальной в том смысле, что она обнаруживается только при раздражении перечисленных нервов в эксперименте? Нельзя ли полагать, что выявленная нами прессорная реакция у плодов может иметь известное физиологическое значение во внутриутробном периоде?

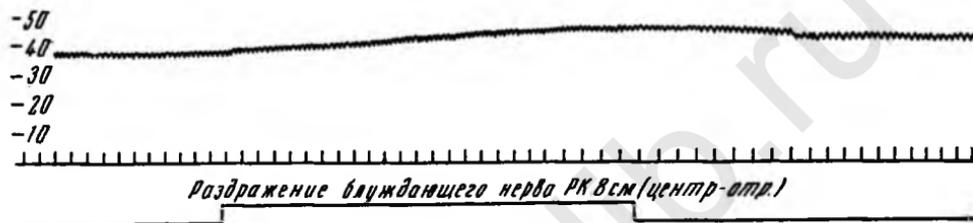


Рис. 47. Кимограмма артериального давления плода собаки (236 г) — верхняя линия. Раздражение центрального отрезка блуждающего нерва отмечено подъемом нижней линии. Средняя линия — отметка времени в секундах.



Рис. 48. Кимограмма артериального давления плода собаки (190 г) при раздражении центрального отрезка верхнегортанного нерва. Обозначения те же, что на рис. 47.

Ответ на эти вопросы едва ли возможен в настоящее время. Выше мы указывали, что артериальное давление во внутриутробном периоде испытывает постепенное повышение. Принимая во внимание этот факт, можно лишь предполагать, что та импульсация, которая может возникать в прессорецепторах сердечно-сосудистой системы, подкрепляя тоническое возбуждение сосудодвигательного центра, может быть вместе с тем рефлекторным поводом, реализующим постепенный подъем артериального давления, какой мы наблюдали в пределах внутриутробного периода.

Возможно, что в связи с увеличивающимся объемом циркулирующей крови во внутриутробном периоде давление, оказываемое увеличивающимся объемом крови, является раздражителем для рецепторов сосудистой системы. Возникающая при этом импульсация по мере развития плода может служить рефлекторным поводом для постепенного повышения степени тонического возбуждения в сосудодвигательном центре, вследствие чего увеличивается сопротивление оттоку в предкапиллярной части сосудистой системы.

Л. А. Орбели (1935) было высказано предположение, что в процессе эволюции первичная реакция сосудистой системы заключалась в поддержании прессорного тонуса.

Предполагаемая нами возможность стимуляции прессорецепторов уже во внутриутробном периоде, по-видимому, близка к реальности, если принять во внимание морфологические исследования А. А. Смирнова (1952) и Б. А. Долго-Сабурова (1952), установивших наличие примитивных и еще малодифференцированных рецепторов в синокаротидной и аортальной зонах, а также в крупных венозных сосудах у плода человека.

Говоря о возможном осуществлении прессорецепторных реакций во внутриутробном периоде, необходимо обратить внимание на рефлекторную реакцию сердечно-сосудистой системы, связанную с кровопусканием. У взрослой собаки выпускание $\frac{1}{5}$ или даже $\frac{1}{4}$ всего количества крови обуславливает незначительное снижение давления, весьма быстро возвращающегося к первоначальной высоте. Восстановление первоначального уровня давления достигается в первую очередь учащением сердечного ритма и вазомоторными реакциями, адаптирующими емкость сосудистой системы к оставшемуся количеству крови. Как вазомоторная реакция, так и реакция со стороны сердца осуществляются рефлекторно через синокаротидные и сердечно-аортальные нервы. Перерезка последних не только предупреждает возможность быстрого возвращения артериального давления к первоначальному уровню, но и снижает устойчивость животного к кровопотере (Э. И. Аршавская, 1950, 1952).

На рис. 49 можно видеть сравнительно быстро начинающееся возвращение артериального давления к первоначальной высоте у взрослой собаки после кровопускания. Частота сердечного

ритма, до кровопускания составлявшая 150 ударов в минуту, стала увеличиваться в самом начале кровопускания и к концу его достигла 246 ударов.

Если у плода собаки, связанного через пуповину с матерью, выпускать кровь, извлекая ее с помощью шприца из сонной ар-

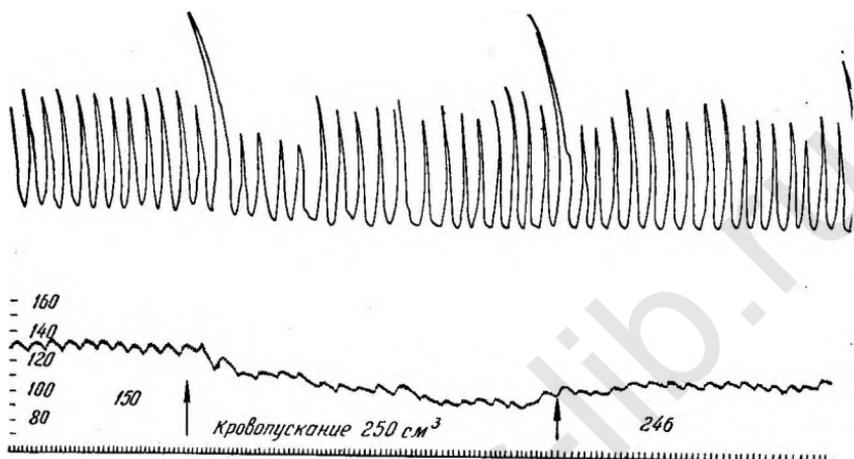


Рис. 49. Кимограмма дыхания (верхняя линия) и артериального давления (средняя линия) взрослой собаки. Нижняя линия — отметка времени в секундах. Стрелками отмечены начало и конец кровопускания (250 мл).

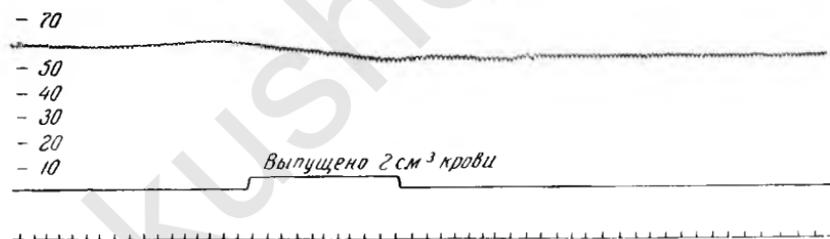


Рис. 50. Кимограмма артериального давления плода собаки (248 г) — верхняя линия. Кровопускание у плода (2 мл) отмечено подъемом средней линии. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

терии, артериальное давление у плода падает параллельно количеству выпускаемой крови (Э. И. Аршавская). Столь типичная реакция у взрослой собаки, выражающаяся в связи с кровопусканием прежде всего в учащении сердечного ритма, у плода собаки отсутствует. Ритм сердца у плода собаки не испытывает никаких изменений, выпустим ли мы $\frac{1}{10}$ или даже $\frac{1}{4}$ всего количества крови плода.

На рис. 50 можно видеть небольшое падение артериального давления у плода собаки после кровопускания без существен-

ных признаков возвращения к первоначальной высоте и отсутствии каких бы то ни было изменений в частоте сердечного ритма.

На рис. 51 можно видеть дальнейшее снижение артериального давления после второго кровопускания, через 10 минут после первого, также не сопровождающееся каким-либо изменением частоты сердечных сокращений. Однако при этом, как правило, во всех случаях имеет место уменьшение амплитуды пульсовых колебаний артериального давления, что свидетельствует, по-видимому, о снижении систолического объема.

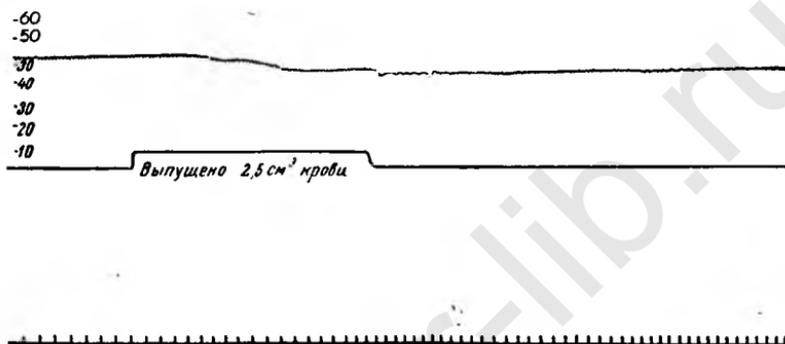


Рис. 51. Продолжение опыта, представленного на рис. 50. Дополнительное кровопускание (2,5 мл) у плода отмечено подъемом средней линии. Обозначения те же, что на рис. 50.

Мы ничего не знаем относительно возможной функции рецепторов сосудистой системы малого круга кровообращения, так же как и о функции рецепторов сосудистой системы различных внутренних органов у плодов т. е. второго рецепторного поля по В. Н. Черниговскому. О существовании хеморецепторных рефлексов сердечно-сосудистой системы во внутриутробном периоде речь будет идти ниже в связи с анализом реакции плода на гипоксемию.

Наряду с прессорецепторными (и хеморецепторными) рефлексамися со специализированных рецептивных полей, играющих роль в общей гемодинамике сердечно-сосудистой системы, у взрослого организма для удовлетворения текущих запросов в обмене веществ весьма существенную роль играют местные сосудистые рефлекссы. Увеличение кровоснабжения отдельных органов при переходе их от состояния покоя к деятельности в основном достигается при посредстве того сосудистого рефлекса, который в физиологии известен под названием рефлекса Ловена.

Существует ли во внутриутробном периоде тот механизм перераспределения крови, который у взрослых животных достигается при помощи так называемого рефлекса Ловена?

Исследованиями нашей лаборатории было установлено, что этот механизм перераспределения крови, при котором в работающем органе происходит вазодилатация, а во всей остальной сосудистой системе вазоконстрикция, на ранних этапах постнатального онтогенеза, у животных в самом раннем возрасте, еще не представлен (Э. И. Аршавская, 1946а, 1948а). Нами пока не преодолены методические трудности, которые позволили бы изучать перераспределительный сосудистый рефлекс Ловена во внутриутробном периоде. Мы можем, однако, лишь по аналогии с ранними этапами постнатального онтогенеза допустить, что и во внутриутробном периоде рефлекторный механизм перераспределения крови по типу рефлекса Ловена не представлен. Впрочем, в пользу этого допущения мы располагаем достаточно убедительными косвенными доказательствами, речь о которых будет идти при анализе сердечно-сосудистых реакций в связи с двигательными реакциями развивающегося плода.

Отсутствие механизма перераспределения крови по типу рефлекса Ловена, быть может, вытекает из особенностей физиологических отправлений, соответствующих тем специфическим условиям среды, в которых находится развивающийся организм во внутриутробном периоде. Хотя во внутриутробном периоде отсутствуют функциональные механизмы перераспределения крови, обеспечивающие преимущественное кровоснабжение одних органов по сравнению с другими, анатомические особенности строения сердечно-сосудистой системы в этом периоде обуславливают возможность такого преимущественного кровоснабжения одних органов по сравнению с другими. Известно, что органами, получающими кровь, наиболее богатую кислородом, являются прежде всего печень, затем голова и верхняя часть туловища (плечевой пояс и верхние конечности). Внутренняя среда для органов головы отличается от внутренней среды для всего остального тела: она прежде всего лучше окислена и менее богата продуктами обмена. Баркрофтом (1946) установлено, что степень насыщения кислородом крови, оттекающей от аорты до впадения в нее ductus arteriosus, равна 50%, а после впадения в нее этого соединительного протока с легочной артерией — 30%.

Обеспечивают ли рассмотренные нами функции сердечно-сосудистой системы потребности развивающегося плода в связи с отмеченным выше несоответствием между ростом пограничной плацентарной поверхности, с одной стороны, и увеличением массы развивающегося плода — с другой? Мы имеем в виду прежде всего потребность в кислороде и питательных веществах. Для ответа на этот вопрос рассмотрим вначале функции дыхательной системы во внутриутробном периоде, познакомившись предварительно с дыхательной функцией крови в этом периоде.

Глава V

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ЕЕ РОЛЬ В ОСУЩЕСТВЛЕНИИ ФУНКЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ ВО ВНУТРИУТРОБНОМ ПЕРИОДЕ

На 15—16-й день беременности, вскоре после того как окончательно устанавливается связь зародыша кролика с матерью через плаценту, наряду с повышением лабильности и учащением естественного ритма сердца у зародыша возникают дыхательные движения.

Изучение дыхательных движений у плодов млекопитающих (кролики, крысы, морские свинки, кошки и собаки) начато нами в 1935 г. С 1939 г. мы ведем систематические наблюдения над дыхательными движениями человеческих плодов. В настоящее время мы располагаем данными, полученными свыше чем у 200 беременных женщин, наблюдения над которыми ведутся в различных родильных домах.

Название данной главы можно было бы считать по меньшей мере одиозным, если принять во внимание, что, согласно установившейся точке зрения, естественным состоянием плода, находящегося в утробе матери, является состояние апноэ (арное foetalis).

Физиологическое обоснование состояния апноэ у плода впервые было дано Шварцом (Schwartz, 1858). Кровь, притекающая из плаценты к продолговатому мозгу плода, якобы чрезмерно обогащена кислородом, вследствие чего не может служить раздражителем для дыхательного центра плода. Хотя эта точка зрения является неправильной и во всяком случае не единственной, тем не менее она продолжает сохраняться не только во всех учебных руководствах, но и в руководствах типа сводок [Бауэр (Bayer, 1925)].

В 1888 г. на гинекологическом конгрессе Альфельд (Ahlfeld) сделал сообщение о ритмических движениях плода, которые можно наблюдать через стенку живота беременной женщины. Эти движения Альфельд (1890) оценил как дыхательные, ча-

стота которых в норме составляет 38—70 в минуту. Ученик Альфельда Вебер (Weber, 1888) сделал дополнительные наблюдения в этом направлении и имел возможность графически зарегистрировать периодические движения плода, открытые его учителем.

С резкими возражениями и критикой против данных Альфельда выступил ряд акушеров-гинекологов. Из них прежде всего следует назвать Рунге (M. Runge, 1894, 1896) и Ольсгаузена (Ohlshausen, 1894). Авторы категорически настаивали на том, что движения, о которых сообщил Альфельд, являются, по-видимому, результатом пульсации брюшной аорты матери.

Феррони (Ferroni, 1899) подтвердил наличие ритмических дыхательных движений, которые автор зарегистрировал графически.

В 1905 г. Альфельд вновь опубликовал сообщение, подтверждающее его точку зрения. В статье приводятся убедительные графические регистрации дыхательных движений плода, отличающиеся по своему ритму от частоты дыхательных движений и пульса у матери.

Противники Альфельда свои возражения аргументировали, в частности, ссылкой на то, что физиологи не наблюдают внутриутробных дыхательных движений у плодов животных. Данное возражение казалось убедительным потому, что при этом имелись в виду наблюдения Цунца (1887), Конштейна и Цунца (1884, 1888), признававших нормальным состоянием плода состояние апноэ. Рунге (1905) для подкрепления своих возражений лично ставил опыты на беременных овцах, и, убедившись в отсутствии внутриутробных дыхательных движений, пришел к заключению, что они появляются только при зажатой пуповине.

За физиологическими доказательствами своей точки зрения Альфельд должен был обратиться к наблюдениям, которые были сделаны за 100 с лишним лет до его сообщения. Оказалось, что еще Винслоу (Winslow, 1781, 1787) наблюдал у плодов кошки и собаки дыхательные движения, выражавшиеся в ритмическом расширении и спадении ноздрей, движениях грудной клетки и сокращениях диафрагмы.

Хотя в обзорных статьях некоторых авторов открытие этих движений приписывается Винслоу, нужно считать, что первым их увидел Везалий (Vesalius, 1542).

При помощи простых опытов Везалий установил, что плацента является не органом воздушного дыхания наподобие легких, а органом, снабжающим плод кислородом из материнской крови; прекращение плацентарного кровообращения вызывает гибель плода. В этих же опытах Везалий столкнулся с дыхательными движениями плода и описал их.

Извлекая плод собаки и свиньи из матки в конце беременности, Везалий обнаружил, что некоторые из них в нетронутой

амниональной оболочке производят дыхательные движения, сопровождающиеся аспирацией амниональной жидкости. При удалении амниональной оболочки дыхательные движения усиливаются. У других плодов, связанных с матерью через пуповину, дыхательные движения отсутствовали, они возникали при перерыве плацентарной циркуляции.

Подобные же наблюдения на плодах млекопитающих были сделаны Бекларом (Beclard, 1815).

Альфельд обратил внимание на диссертацию Шила (Schila, 1798), в которой автор указывает на возможность аспирации амниотической жидкости дыхательными путями плода как на нормальное явление.

История изучения внутриутробных дыхательных движений до открытия их Альфельдом на человеке приведена в книге Прейера (1885). Прейер сам наблюдал дыхательные движения у плода морских свинок с неповрежденным амниотическим мешком, что давало автору основание считать, что при этом в дыхательные пути аспирируется амниотическая жидкость. После того как плоды освобождались из зародышевых оболочек, они начинали дышать нормально, обнаруживая, таким образом, что аспирирование амниотической жидкости не препятствует установлению нормального легочного дыхания.

Причина расхождений между наблюдениями старых авторов и современниками Альфельда станет ясной из дальнейшего изложения. Сейчас совершенно очевидно, что одна из этих причин заключалась в том, что в XVIII столетии и в начале XIX авторы при операциях кесарева сечения на беременных животных не пользовались наркозом.

Винслоу и Беклард ставили свои опыты в эпоху, когда анестезирующие вещества не были известны.

Неудача современников Альфельда может быть объяснена, кроме того, тем, что дыхательные движения у плодов овцы можно наблюдать не во всех стадиях беременности, как это было впоследствии показано Баркрофтом и его сотрудниками.

Райффершайд (Reifferscheid, 1911a, 1911b) провел наблюдения на беременных женщинах с применением графической регистрации дыхательных движений и пульса матери, а также дыхательных движений плода. Результаты этих наблюдений решали спор в пользу Альфельда. Райффершайдом было установлено, что ритм дыхательных движений плода колеблется в пределах 36—70 в минуту и происходят они при закрытой голосовой щели.

Несмотря на исключительную убедительность данных Райффершайда, факты, говорящие о дыхательных движениях плода, не вошли в руководства не только по физиологии, но и по акушерству. Более того, после опубликования статьи Райффершайда интерес к данному вопросу как бы утратил свою остроту.

В 1933 г. появляется статья Клемперера (Klemperer), в ко-

торой автор сообщает, что он не видел постоянных дыхательных движений у плодов морской свинки и поэтому ставит под сомнение существование их в естественных условиях. Автор проводил свои наблюдения на животных с применением анестезии.

В 1936 г. были опубликованы статьи Розенфельда и Снайдера (Rosenfeld и Snyder), а также Баркрофта и Баррона.

Розенфельд и Снайдер в опытах на беременных крольчихах за 2—3 дня до естественных родов наблюдали через стенку интактной матки наличие спонтанных, хорошо выраженных дыхательных движений, ритм которых равнялся примерно 60 в минуту. Наблюдения велись на беременных крольчихах, подвергавшихся специальной анестезии новокаином в поясничной области. Розенфельд и Снайдер (1936) обнаружили при этом следующее. Общая, даже легкая, анестезия, произведенная матери (эфир, барбитураты, паральдегид), подавляет или даже полностью тормозит внутриутробные дыхательные движения кроличьего плода. Гипоксемия у матери также вызывает замедление или остановку дыхательных движений плода. Гиперкапния у матери не оказывает никакого влияния, в то время как гипокания тормозит дыхательные движения плода.

Баркрофт и Баррон (1936) наблюдали возникновение первых дыхательных движений у плодов овцы в пределах первой трети беременности. Авторы обнаружили, что первые дыхательные движения возникают на 38-м дне беременности. Им предшествуют обобщенные ритмические движения головы, туловища и конечностей. Вычленяющиеся из ритмических обобщенных двигательных реакций дыхательные движения можно наблюдать до 50-го дня беременности, после чего они исчезают как спонтанное явление, но могут быть вновь выявлены при зажатии пуповины. Напротив, в период между 38-м и 50-м днем зажатие пуповины не может вызвать дыхательных движений. Авторы пользовались уретановым наркозом или спинальной анестезией.

Барне, Бонар, Шарль, Блюменфельд и Феннинг (Barnet, Bonar, Charles, Blumenfeld, Fenning, 1938) обнаружили наличие дыхательных движений у плодов беременных крольчих, собак и белых крыс. Авторы наблюдали дыхательные движения вначале через стенку матки. После того как матка вскрывалась, характер этих движений не менялся ни по амплитуде, ни по ритму. Наркотики подавляют внутриутробные дыхательные движения. Авторы не подвергают сомнению реальность внутриутробных дыхательных движений в естественных условиях. Признавая их как физиологическое явление, авторы отрицают, что происхождение этих движений связано с экспериментальным вмешательством, имеющим место при операции кесарева сечения.

Теперь, когда, казалось бы, экспериментальные исследования, выполненные на животных, должны окончательно убедить

в правильности первоначальных представлений Альфельда о физиологической природе внутриутробных дыхательных движений, Виндл (1940) в ряде работ стал подвергать сомнению не только физиологический характер, но и реальность существования дыхательных движений во внутриутробном периоде.

В статье, посвященной физиологии и анатомии дыхательной системы плода и новорожденного ребенка, Виндл (1940) отмечает, что он только однажды наблюдал фетальные движения, сходные с дыхательными, у плода кошки, не подвергавшейся анестезии, в последние дни беременности и никогда не наблюдал их у плодов морской свинки. В результате своих наблюдений Виндл приходит к заключению, что так называемые дыхательные движения возникают вследствие асфиксии, которая может наступить у плода от различных причин при экспериментальном вмешательстве. Асфиксия плода может наступить и в связи с наркозом матери. Так, некоторые наркотики вначале стимулируют дыхательные движения у плода, в норме находящегося в состоянии апноэ [Виндл, Беккер, Барт и Шульц (Windle, Becker, Barth и Schultz, 1939)]. Однако при продолжающемся действии наркоза искусственно вызванные вначале дыхательные движения испытывают постепенное угнетение. Таким образом, вопрос о реальном существовании внутриутробных дыхательных движений, а тем более о физиологическом значении их в связи с публикациями Виндла вновь был подвергнут значительному сомнению.

В опытах на беременных крольчихах, не подвергавшихся действию наркоза, нами было установлено, что первые дыхательные движения, как указывалось в начале главы, возникают на 15—16-й день беременности (при определении возраста мы могли ошибаться в пределах от одних до полутора суток). Возникновению дыхательных движений предшествует изменение деятельности сердца, внешне выражающееся прежде всего в переходе на новый естественный сердечный ритм — 130—140 ударов в минуту.

Первые дыхательные движения осуществляются за счет периодических сокращений одной лишь диафрагмы. При этом можно видеть, что при каждом вдохе передняя стенка грудной клетки втягивается внутрь по направлению к грудной полости. Начиная с 17—18-го дня к сокращениям диафрагмы присоединяются одновременные сокращения межреберной мускулатуры (поднятию грудной клетки и увеличению ее размеров соответствует выпячивание стенок живота при вдохе).

Вскрывая матку, мы наблюдали вначале дыхательные движения через стенку амниональной оболочки. Ритм дыхательных движений в первые дни их возникновения колеблется в пределах 5—10 раз в минуту. На 18—20-й день беременности этот ритм может достигать уже 20—25, а в последние дни беременности он колеблется в пределах 30—40 раз в минуту.

Частота дыхательных движений у разных плодов одной и той же вскрытой беременной крольчихи может быть не только не совпадающей, но и резко различной. Более того, в одинаковых условиях наблюдения у одних плодов дыхательные движения отчетливо выражены, у других — они отсутствуют в течение всего периода исследования, длящегося несколько часов. Ритм дыхательных движений у одного и того же плода может колебаться в заметных пределах и, кроме того, время от времени прерываться периодами апноэ, продолжающимися от нескольких секунд до нескольких минут.

У плодов белой крысы дыхательные движения точно так же возникают на 15—16-й день беременности. Их возникновению также предшествует преобразование деятельности сердца на новый, более высокий ритм — 150—170 ударов в минуту.

У плодов морской свинки весом 2—2,5 г, т. е. на 30—32-й день беременности и выше, можно видеть уже отчетливо выраженные дыхательные движения, осуществляемые диафрагмой и межреберной мускулатурой (А. А. Оганисян, 1948б и 1948в). Точные сроки возникновения первых дыхательных движений у плодов морской свинки нам проследить не удалось. У плодов весом до 4 г ритм дыхательных движений колеблется в пределах 2—7 в минуту, у плодов весом от 4 до 6 г он колеблется в пределах 8—15 в минуту и в отдельных опытах может доходить до 30. У плодов весом 8—10 г дыхательный ритм равен 25—30, доходя в отдельных опытах до 60 в минуту, и у плодов весом 30—40 г, т. е. в возрасте около 50 дней внутриутробного развития, он может колебаться в пределах 40—70 в минуту. Начиная с 50—52-го дня внутриутробные дыхательные движения у плода морской свинки исчезают и не осуществляются больше примерно в течение последующих 2 недель беременности. На анализе этого явления мы остановимся ниже.

Регистрация дыхательных движений у плода представляет известные трудности. Следует отметить, что иногда вмешательство в виде раздражения кожи может на некоторое время изменить ритм дыхания или даже остановить его на время от нескольких секунд до минуты и больше. В наших начальных наблюдениях в целях регистрации дыхательных движений плода мы фиксировали нитку на передней стенке живота или грудной клетки, соединяя эту нитку с двуплечным рычажком либо прямо, либо через систему блочков.

Опыты на беременных крольчихах, морских свинках и белых крысах ставились без применения наркоза с использованием описанного выше способа иммобилизации. Так же, как указанные выше авторы, мы установили, что общая анестезия, проведенная у матери, подавляет дыхательные движения плода и даже полностью прекращает их. Ниже мы подробнее остановимся на механизме, обуславливающем угнетение наркотиками внутриутробных дыхательных движений.

Таким образом, в отличие от утверждения Виндла наши данные позволяют прийти к заключению, что внутриутробные дыхательные движения плода, находящегося в связи с матерью, можно наблюдать в опытах без анестезии не только на беременных морских свинках, но и на кроликах и крысах. Ниже мы специально остановимся на механизме происхождения внутриутробных дыхательных движений, здесь же мы считаем негодным отметить, что наблюдение даже невооруженным глазом исключает допущение, что асфиксия в том смысле, как о ней говорит Виндл, является причиной возникновения дыхательных движений у плода. Последние, как правило, имеют место при полноценной пульсации пуповины и алом цвете крови пупочной вены.

Изучение дыхательных движений у плодов кошки производилось во второй половине беременности. Самая малая величина исследованных нами плодов равнялась 9 г. В отличие от названных выше животных ставить опыты на беременных кошках без наркоза нельзя. Подавить резко выраженные двигательные реакции теми способами иммобилизации, которые являются эффективными для кролика и морской свинки, у кошки почти совершенно невозможно. Операции кесарева сечения у беременных кошек производились в условиях общей эфирной анестезии.

Вскрывая брюшную полость, можно видеть через стенку матки отчетливо выраженные дыхательные движения, не прекращающиеся после извлечения плода из полости амниональной оболочки. Эти движения, как правило, имеют место при полноценной пульсации пуповины и при алом цвете крови в пупочной вене. Во второй половине беременности ритм дыхательных движений у плодов кошки колеблется в пределах от 8 до 40 в минуту. В большинстве случаев этот ритм равняется в среднем 20—25 в минуту (А. П. Крючкова, 1938а, 1938б).

Изучение дыхательных движений у плодов собаки также производилось в пределах второй половины беременности. Перед операцией кесарева сечения собака подвергалась действию морфино-эфирного наркоза. В этих условиях, так же как и у кошки, мы наблюдали дыхательные движения плода, ритм которых колебался в пределах 8—15, доходя в отдельных случаях до 30 в минуту. Дыхательные движения плода отсутствовали лишь в тех немногих случаях, когда мать подвергалась достаточно глубокому наркозу.

Чем можно объяснить то обстоятельство, что внутриутробные дыхательные движения у грызунов подавляются наркотизацией матери, между тем как у кошки и собаки они продолжают сохраняться? Надо полагать, что это объясняется особенностями строения плаценты — в одном случае гемохориальной, а в другом — эндотелиохориальной. Выше мы упоминали об исследованиях, в которых было обнаружено, что у кроликов ско-

рость перехода сахара и радиоактивного натрия через плацентарный барьер во много раз больше по сравнению с таковой у кошек. По-видимому, это относится ко многим веществам, в частности и к наркотикам. Только этим можно объяснить, что в условиях острого опыта, длящегося 2—4 часа, действие наркоза на плодах кошки и собаки не дает того же эффекта, что у плодов исследованных нами грызунов.

Имеют ли внутриутробные дыхательные движения какое-либо физиологическое значение?

Альфельд считает, что дыхательные движения плода, открытые им на человеке, имеют физиологическое значение, но не для самого развивающегося плода. Автор полагал, что эти движения необходимы для нормального развития дыхательной мускулатуры и в целях упражнения сочленений между ребрами и позвонками. Согласно данным Альфельда, такое упражнение является необходимой предпосылкой для осуществления внеутробного дыхания. По мнению этого автора, дыхательные движения плода человека поверхностны, вследствие чего амниотическая жидкость не может аспирироваться дальше бифуркации.

Снайдер и Розенфельд (1937а, 1937в, 1937с) полагают, что дыхательные движения плода необходимы для аспирирования амниотической жидкости в легкие. Как указывают авторы, это аспирирование является механизмом для расширения будущих воздухоносных путей и способствует, таким образом, структурной дифференцировке нормальных легких.

Попытка видеть физиологическое значение внутриутробных дыхательных движений в том, что они являются механизмом, обеспечивающим развитие легочных альвеол для будущей дыхательной функции, с нашей точки зрения, принципиально неверна и, кроме того, не соответствует фактическим данным. Обычное нормальное развитие легочных альвеол к концу беременности можно видеть у плода человека с таким пороком развития, как непроходимость дыхательных путей (цит. по Виндлу 1940).

В числе наших многочисленных подопытных объектов мы имели возможность наблюдать плод собаки и плод кролика с отсутствием носовых и ротового отверстий (рис. 52, а, рис. 52 б).

Гистологический анализ позволил обнаружить, что степень развития легочных альвеол у плода собаки была выражена даже более значительно по сравнению со степенью развития легочных альвеол у контрольных нормальных плодов из этого же помета (рис. 53, а). Данное наблюдение ярко свидетельствует о том, что развитие легочных альвеол не находится в прямой зависимости от аспирирования околоплодных вод.

На рис. 53, б можно видеть, что легкие плода (собаки) с атрезией носовых и ротового отверстий не отличаются по степени развития от легких нормального плода того же помета; несколько большая величина легких нормального плода связана с пе-

реходом на легочный газообмен. Вместе с тем рис. 53, в показывает отставание в развитии легких плода кролика с атрезией ротового и носовых отверстий по сравнению с легкими нормального плода. По нашему мнению, это отставание обусловлено тем, что плод производил менее интенсивные внутриутробные дыхательные движения.

Что же касается самой возможности аспирации околоплодных вод в полость альвеол, то в нормальных условиях она, как

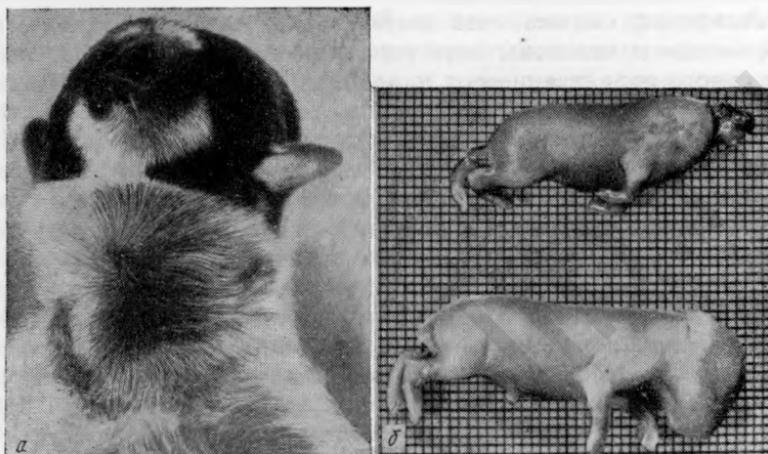


Рис. 52. а — фото плода собаки без носовых и ротового отверстий; б — фото плодов кролика. Верхний — с атрезией носовых и ротового отверстий (ананцефал). Нижний — нормальный плод из этого же помета. Вскрытие сделано на 24-й день беременности.

правило, отсутствует. Околоплодные воды аспирируются в полость альвеол лишь в случае внутриутробной асфиксии, когда плод начинает осуществлять глубокие дыхательные движения типа внеутробных.

При оценке физиологического значения внутриутробных дыхательных движений общепринятой является тенденция видеть в них прежде всего механизм упражнения и подготовки для осуществления будущей дыхательной функции во внеутробном периоде. При наличии внутриутробных дыхательных движений система органов дыхания находится как бы в состоянии готовности, позволяющей ей осуществить переход с плацентарного на легочный газообмен. Такой взгляд является частным выражением аутогенетических и преадаптационных представлений, развиваемых почти всеми зарубежными авторами, занимающимися вопросами морфологии, физиологии и клиники внутриутробного периода.

Барклей, Франклин и Причард (1942), обсуждая исследование Баркрофта, посвященные изучению дыхательных движений

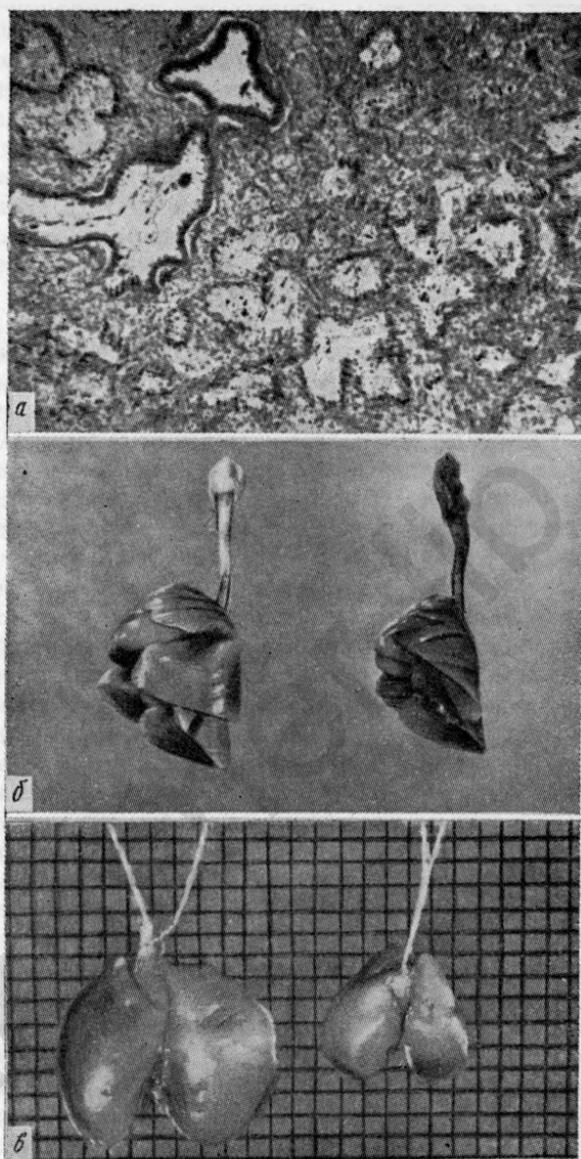


Рис. 53.

a — микрофото легкого плода собаки без носовых и ротового отверстий; *б* — справа — легкие плода собаки без носовых и ротового отверстий, слева — легкие нормального плода того же помета после перехода на легочный газообмен; *в* — справа — легкие плода кролика с атрезией носовых и ротового отверстий; слева — легкие нормального плода того же помета.

у плодов овцы, указывают, что наиболее неожиданной является ранняя стадия, в которой впервые появляются эти движения, имеющие характер предваряющих механизмов. Авторы, пишут: «Изучение развития всегда дает повод для изумления, но истине замечательно, что эмбрион, не имеющий дюйма в длину, уже подготовлен к событиям, которые произойдут не ранее чем через 110 дней, а к этому времени существо, бывшее когда-то крошечным, станет осязательным плодом от 3 до 5 кг веса».

Баркрофт (1938) при характеристике внутриутробного периода подчеркивает постоянную для этого этапа тенденцию возникновения структур и функций не в то время, когда это требуется, а заранее. Далее он пишет, что, очевидно, рост внутри матки является прелюдией к свободному существованию и формированию плода, «направленного» на выживание после рождения. Гезелл (A. Gesell, 1945) предлагает говорить в отличие от истинных постнатальных дыханий о дыхательных движениях плода как о пререспираторных, ибо они не имеют прямого отношения к потреблению кислорода. Все эти высказывания (Альфелд, Розенфельд и Снайдер, Баркрофт, Барклей, Гезелл и др.) отражают идеалистическое понимание отпавлений во внутриутробном периоде как выражение «преадаптации» или установок на будущее.

В объяснениях, предлагавшихся для понимания физиологического значения внутриутробных дыхательных движений, отсутствовала тенденция оценить их как возможную форму приспособления к текущим условиям существования плода во внутриутробном периоде.

Говоря о внутриутробных дыхательных движениях, Баркрофт (1938) не считает возможным признать за ними непосредственную полезность для развивающегося плода. Он считает, что аспирация амниотической жидкости могла бы рассматриваться как единственный возможный результат существования внутриутробных дыхательных движений. Однако, согласно Баркрофту, такую аспирацию следует считать небезопасной для плода. Можно думать, говорит Баркрофт, что некоторая полезность могла бы заключаться в облегчении циркуляции, но эту возможность он тут же отвергает, так как в своих наблюдениях он не обнаружил, чтобы дыхательные движения плода вызывали сколько-нибудь заметное изменение давления внутри грудной полости. К сожалению, в известных нам работах Баркрофта мы не нашли указания на то, что автор пользовался прямым измерением давления в грудной полости.

Вальц (Walz, 1922) в статье, посвященной разбору значения внутриутробных дыхательных движений, высказал предположение, что они необходимы для поддержания полноценного фетального кровообращения. Согласно Вальцу, плод обладает дыхательным центром так же, как и организм во внеутробном периоде. Дыхательный центр, регулируя периодическую сократи-

тельную деятельность дыхательной мускулатуры, обеспечивает снабжение плода кислородом в соответствии с его текущими потребностями. Скорость поступления крови от плаценты к плоду меняется, по данным Вальца, пропорционально потребности плода в кислороде.

В противоположность Вальцу Шмитт (Schmitt, 1924) полагает, что регуляция снабжения плода кислородом осуществляется в самой плаценте благодаря непосредственной реакции стенок плацентарных сосудов на изменение газового состава крови пупочной артерии.

В ответ на снижение содержания кислорода в крови пупочной артерии диаметр плацентарных сосудов увеличивается, и наоборот. Такая регуляция поступления кислорода, по мнению Шмитта, биологически более выгодна плоду, чем регуляция при помощи дыхательных движений.

Крайне интересное предположение Вальца имело исключительно умозрительный характер, так как для его обоснования автор не приводит никаких фактических данных.

В 1940 г. в работе, посвященной нервной регуляции дыхания в онтогенезе, нами было сделано возражение по поводу предположения Вальца. Мы указывали, что ателектатическое состояние легких у плода, по-видимому, исключает возможность допущения образования Дондерсона отрицательного давления в грудной (межплевральной) полости.

В дальнейшем нами была поставлена задача исследовать, происходит ли в действительности какое-либо изменение в межплевральном давлении у плода при осуществлении им внутриутробных дыхательных движений (1946). Опыты ставились на плодах кроликов, морских свинок (без наркоза), кошек (эфирный наркоз) и собак (морфино-эфирный наркоз). Для регистрации возможных изменений межплеврального давления мы воспользовались способом прямого измерения, впервые предложенным Бюдингеном (Büdingen, 1897) с применением иглы. Острый конец инъекционной иглы вкалывали в межплевральную щель в седьмом или восьмом межреберьях боковой поверхности грудной клетки с правой стороны. Тупой конец иглы посредством резиновой трубки соединяли с водяным манометром. В целях графической регистрации дыхательных движений плода открытое колено манометра соединяли посредством резиновой трубки с регистрирующей капсулой. Мелкие колебания в водяном манометре очень отчетливо передавались чувствительной регистрирующей капсулой на закопченную поверхность вращающегося кимографа. Кроме этого способа, при регистрации изменений межплеврального давления применялись косвенные способы. Для этой цели в пищевод вводили канюлю и фиксировали ее таким образом, чтобы один конец находился в пределах верхней трети грудной полости. Другой конец канюли соединяли посредством резиновой трубки с водяным манометром.

Пользуясь способом прямого измерения межплеврального давления, мы имели возможность убедиться, что во всех случаях, когда плод производит дыхательные движения, каждый вдох сопровождается образованием отрицательного давления. Несмотря на ателектатическое состояние легких, мы обнаружили образование отрицательного давления у всех исследованных нами плодов. В этих опытах мы установили, что у плодов в отличие от взрослых животных отсутствует статическая депрессия, т. е. постоянное отрицательное давление в грудной полости даже тогда, когда во время дыхательной паузы грудная клетка

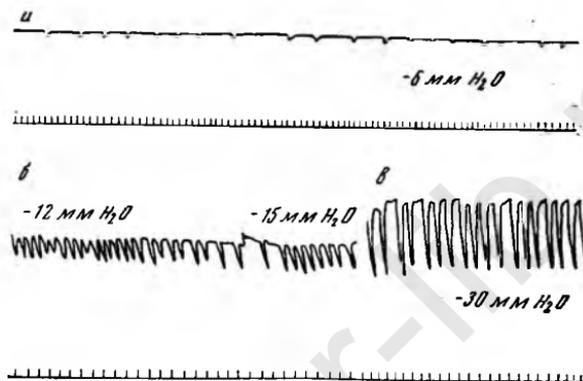


Рис. 54. Кимограммы внутриутробных дыхательных движений у плодов крольчихи. Цифрами отмечены величины отрицательного давления в межплевральной щели. На нижних линиях — отметка времени в секундах.

а — плод 17 дней; б — плод 20 дней; в — плод 25 дней.

находится в спавшемся состоянии. При выдохе давление в межплевральной полости у плода возвращается к нулю; в немногих случаях давление при выдохе может быть положительным. Величина образующегося межплеврального давления во время вдоха находится в зависимости от возраста плода. Чем моложе плод, тем меньше величина отрицательного давления.

Между 16-м и 20-м днем внутриутробного развития величина образующегося отрицательного давления во время вдоха у плодов кроликов колеблется в пределах от -4 до -10 мм водяного столба. Отрицательное давление в -4 , -6 мм имеет место у плодов в первые дни возникновения внутриутробных дыхательных движений. Между 20-м и 25-м днем внутриутробного развития величина отрицательного давления во время вдоха колеблется в пределах -15 , -30 мм водяного столба. Между 26-м днем и концом внутриутробного развития (30—31-й день) величина отрицательного давления во время вдоха достигает -40 , -50 мм водяного столба (1946).

На рис. 54 даны кривые внутриутробных дыхательных движений, полученные нами, как указывалось выше, с помощью иглы, соединенной одним концом с межплевральной щелью, а другим с регистрирующей капсулой через водяной манометр. Кривые являются графическим подтверждением сказанного относительно величины изменений межплеврального давления в зависимости от возраста плода.

В табл. 6 приведены выписки из протоколов отдельных опытов на плодах кошки.

Т а б л и ц а 6

Величина отрицательного давления в межплевральной полости у плодов кошки

Вес в г	Длина в см	Отрицательное давление в мм водяного столба	Вес в г	Длина в см	Отрицательное давление в мм водяного столба
10,2	6,5	— 6,— 8	58,5	11,2	—50
11,3	7,0	—12,—16	61,5	11,0	—60
18,0	8,1	—18,—20	64,0	11,2	—80
25,6	8,9	—22,—26	88,0	13,0	—60,—70
34,2	9,3	—30,	95,9	12,2	—60,—70
42,5	10,0	—38,—42	98,0	12,5	—60,—70

Из табл. 6 видно, что и у плодов кошки величина отрицательного давления во время вдоха находится в зависимости от размеров плода. К концу беременности величина отрицательного давления во время вдоха колеблется в среднем около —60 мм водяного столба и в отдельных случаях доходит до —70 и даже до —80 мм. Величина эта заметно превосходит таковую у плодов кроликов к концу беременности.

У плодов собаки величина отрицательного давления во время вдоха колеблется в пределах от —40 до —60 мм водяного столба и в отдельных случаях в конце беременности может доходить до —70, —90 мм. У плодов морской свинки в возрасте от 40 до 50 дней беременности величина отрицательного давления во время вдоха колеблется в пределах —20, —30 мм водяного столба.

Во всех опытах строго обращалось внимание на то, чтобы связь плода с матерью не нарушалась. Производившаяся после опыта легочная проба убеждала нас в том, что измерение давления осуществлялось при ателектатическом состоянии легких.

В отличие от взрослых животных поражает сравнительно большая величина отрицательного давления, образующегося в межплевральной полости во время вдоха у плодов. Так, например, у взрослого кролика весом до 2 кг на фоне некоей постоянной исходной величины статической депрессии, равной —30 —40 мм водяного столба, в условиях спокойного дыхания отри-

цательное давление во время вдоха увеличивается на —15—20 мм водяного столба. Образование сравнительно большой величины отрицательного давления у плода во время вдоха является неожиданным особенно потому, что сила сокращений дыхательной мускулатуры у плода, как будет видно ниже, значительно слабее, чем во внеутробном периоде.

У плодов в отличие от взрослых висцеральная плевро не следует за париетальной при увеличении объема грудной клетки во время вдоха. В этом смысле можно говорить, что у плода существует истинная щель в межплевральной полости, или истинная плевральная полость. Щель эта, или полость, заполнена серозной жидкостью.

У организма во внеутробном периоде висцеральная плевро благодаря силам молекулярного сцепления вплотную прилежит к париетальной плевре. У плода висцеральная плевро не прилежит вплотную к париетальной, как это имеет место во внеутробном периоде. Тесное прилегание одной плевро к другой, удерживаемое силами молекулярного сцепления, возникает лишь после первых внеутробных дыхательных движений. Впервые создающееся при этом в полости легких атмосферное давление воздуха является силой, оказывающей свое влияние на внутреннюю поверхность стенок легких и тем самым обуславливающей тесное прилегание висцеральной плевро к париетальной. Сила эта отсутствует во внутриутробном периоде.

Мы имели возможность убедиться, что периодическое изменение давления в грудной полости происходит не только при дыхательных движениях плода, но и в связи с сокращениями сердца вследствие изменения объема последнего при систоле и диастоле. Если ввести иглу в межплевральную щель и соединить ее с манометром, то у плодов в большинстве опытов можно наблюдать колебания двойного рода. Один колебания, редкие и крупные, обязаны дыхательным движениям, другие, частые и мелкие, совпадают с ритмом сердечных сокращений. Величина отрицательного давления, образующегося при каждой систоле, у разных плодов колеблется в пределах от —0,5 до —3 мм водяного столба. Колебания давления в грудной полости, зависящие от сердечных сокращений, могут быть зарегистрированы графически; как правило, они отсутствуют в постнатальном периоде.

Рис. 55 показывает, что наряду со значительным отрицательным давлением (—60 мм водяного столба), развивающимся в результате дыхательного движения плода, в грудной полости происходят более частые изменения давления, зависящие от работы сердца. Кривая позволяет видеть совпадение пульсовых колебаний артериального давления с колебаниями давления в грудной полости в связи с периодическим изменением объема сердца. Нужно подчеркнуть, что записать пульсовые колебания

давления в грудной полости можно, пользуясь лишь достаточно чувствительной пневмографической регистрацией.

Таким образом, грудную клетку плода во внутриутробном периоде можно представить как вполне герметизированную полость, в которой при каждом вдохе происходит периодическое образование отрицательного давления. Последнее зависит от увеличения емкости грудной клетки вследствие увеличения ее объема при вдохе и вследствие уменьшения объема сердца при систоле. В ходе внутриутробного развития емкость грудной клетки увеличивается в соответствии с увеличением ее размеров.

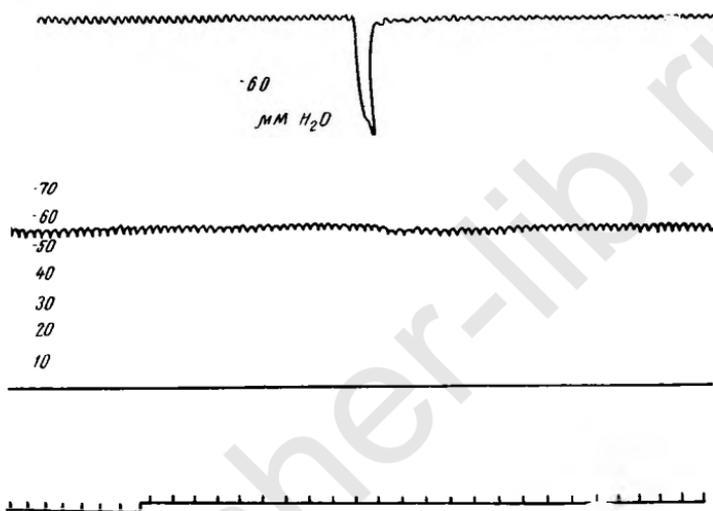


Рис. 55. Кимограмма колебаний внутриплеврального давления (верхняя линия) и артериального давления (вторая линия сверху) плода собаки (218 г). Третья линия сверху — нулевая линия, нижняя — отметка времени в секундах.

Этим и объясняется, что величина отрицательного давления, образующегося во время вдоха, у развивающегося плода находится в зависимости от его размеров, т. е. от размеров его грудной клетки.

Таким образом, во внутриутробном периоде ритмически, соответственно каждому вдоху, в плевральной полости образуется отрицательное давление. Из сказанного ясно, что механизм образования межплеврального отрицательного давления во внутриутробном периоде существенно отличается от такового во внеутробном периоде. У плода прежде всего отсутствует постоянное отрицательное давление (статическая депрессия) в грудной полости.

Согласно представлениям, которые принято считать классическими (Дондерс, Бернштейн) и которые вошли во все руководство, легкие, невзирая на значительно меньший объем по

сравнению с объемом грудной клетки, своим висцеральным листком вплотную прилегают к париетальному благодаря действию атмосферного давления в полости легких, преодолевающего упругое сопротивление эластической ткани легкого. Упругие силы, развивающиеся в легких, деформируемых действием атмосферного давления, обуславливают стремление легких возвратиться к исходному объему, каким они обладают вне действия деформирующих сил. Так как упругие силы, развивающиеся в легких, не могут реализоваться возвращением к исходному объему вследствие непрекращающегося деформирующего действия сил атмосферного давления, в плевральной полости образуется отрицательное давление. Согласно так называемым классическим представлениям, берущим свое начало от Дондерса, в плевральной полости образуется отрицательное давление, величина которого должна в точности соответствовать величине упругих сил или эластического напряжения растянутых легких. Во время вдоха в связи с дополнительным деформирующим растяжением легких в плевральной полости увеличивается отрицательное давление ровно настолько, насколько увеличивается эластическое напряжение легочной ткани. Мы здесь не можем останавливаться на критике представлений Дондерса, которая была дана Геллэном (Hellin, 1933) и в особенности Пароди (1938).

Наше критическое отношение как к одной, так, и к другой точке зрения вытекает из конкретного анализа механизма возникновения статической депрессии в плевральной полости в периоде новорожденности (1946а, 1946б). Что касается плода, то у него прежде всего отсутствует деформирующее действие сил атмосферного давления, влияющего на внутреннюю поверхность легких. Ниже будет более подробно указано на то, что в полость легких в течение всего внутриутробного периода амниотическая жидкость не аспирируется. Но если даже допустить возможность деформирующего действия, то и при этом механизм образования отрицательного давления в грудной полости у плода нельзя себе представить таким, каким он является у взрослых. Эта возможность исключается потому, что эластические свойства легких у плода резко отличаются от таковых у взрослых. В специальной серии опытов мы изучали эластические свойства легких у кроликов, кошек и собак в различные возрастные периоды, начиная с внутриутробного (В. Д. Розанова, 1947а и Л. С. Тарлычева).

Определение эластических свойств легких, извлеченных у только что забитого животного, производилось двояким методом: в одной серии — обычным способом деформации легких с помощью нагрузки, в другой — деформационным растяжением легких, помещенных в герметизированную банку, либо созданием вакуума вне легких, либо созданием давления через трахею в полости легких. В трахею вставляли канюлю и целое лег-

кое помещали в банку, герметически закрывающуюся каучуковой пробкой. Через просверленные в пробке отверстия пропускали три стеклянные трубки. К одной из них фиксировали трахею с легкими, другая трубка соединяла полость банки с большим шприцем Жане в тех случаях, когда с помощью последнего создавалось деформирующее растяжение легких образованием вакуума в герметизированной банке. Если же деформационное растяжение создавалось образованием давления в полости легких, шприц Жане соединяли через соединительную толстостенную каучуковую трубку со стеклянной трубкой, на которой были подвешены легкие. Для оценки величины деформирующего давления, так же как и для оценки степени ответного деформационного растяжения, мы пользовались показаниями манометра — ртутного или водяного. В тех случаях, когда деформационное растяжение легких создавалось образованием вакуума в герметизированной банке, третью стеклянную трубку, пропущенную через каучуковую пробку, соединяли с манометром, служившим для оценки величины деформирующего давления. Для оценки степени ответной деформации со стороны легких второй манометр через соединительные трубочки соединяли с трахеей. В случаях, когда деформационное растяжение создавалось образованием давления в полости легких, шприц Жане соединяли с трахеей через тройник, ответвление которого соединяли с манометром, служившим для оценки величины деформирующего давления. Для оценки степени ответной деформации служил манометр соединявшийся с полостью герметизированной банки через третью стеклянную трубочку.

Данные наших исследований позволили установить, что легкие плода характеризуются более высоким сопротивлением деформирующему растяжению по сравнению с легкими взрослых независимо от того, создается ли оно образованием давления через трахею или образованием вакуума вне легких, в герметизированной банке.

Легкие плода обнаруживают тем более высокое сопротивление деформирующему растяжению, чем моложе плод. Высокое сопротивление деформации не является результатом более высокой эластичности легких во внутриутробном периоде по сравнению с эластичностью легких у взрослых.

При сопоставлении эластических свойств легких плода и взрослых необходимо учитывать, что исходное состояние легких у взрослых является уже растянутым, а полости альвеол у них заполнены остаточным воздухом. У плода легкие находятся в состоянии ателектаза, и внутренние поверхности стенок альвеол, альвеолярных ходов и мельчайших бронхиол тесно прилегают друг к другу и, по-видимому, удерживаются друг относительно друга силами молекулярного давления. Вначале работа, производимая деформирующим давлением, затрачивается на преодоление сил молекулярного сцепления и тем самым на

создание альвеолярных полостей, впервые делаемых доступными для вхождения в них воздуха. Этим и следует объяснить начальное высокое сопротивление, которое оказывают легкие плода действию сил деформирующего растяжения.

С момента, когда в слегка растянутых легких впервые образуется альвеолярная полость, сопротивление их деформирующему давлению по сравнению с легкими взрослых является незначительным или во всяком случае чрезвычайно малым.

Если начать характеристику эластических свойств легких во внутриутробном периоде с момента, когда преодолено действие сил молекулярного сцепления, необходимого для образования альвеолярной полости, то легкие плода при сопоставлении с эластическими свойствами легких взрослых обнаруживают весьма небольшую эластичность. При одной и той же небольшой величине деформирующего давления легкие плода отвечает гораздо большей степенью растяжения по сравнению со степенью растяжения легких взрослого.

Во внутриутробном периоде эластичность легких по сравнению с таковой у взрослых менее совершенна. По прекращении действия деформирующего давления при тех его величинах, которые способствуют полному возвращению легких взрослых к исходному объему, во внутриутробном периоде легкие сохраняют признаки значительного эластического последствия и даже необратимой остаточной деформации.

Полная утрата эластичности и нормальной растяжимости, при которой возникают условия для разрыва, т. е. абсолютное сопротивление разрыву, в легких плода наступает при гораздо меньших величинах деформирующего давления по сравнению с таковыми в легких взрослых животных.

В табл. 7, 8, 9 приведены данные, характеризующие эластические свойства легких взрослого кролика, плода кролика и плода собаки.

Таблица 7

Эластические свойства легких взрослого кролика

Деформирующее давление со стороны трахей в мм ртутного столба	Степень растяжения легких в мм водяного столба	Степень спадения или остаточная деформация легких в мм водяного столба	Деформирующее давление со стороны трахей в мм ртутного столба	Степень растяжения легких в мм водяного столба	Степень спадения или остаточная деформация легких в мм водяного столба
5	9	0	25	143	0
8	19	0	30	280	0
10	27	0	35	310	0
12	34	0	40	335	0
15	50	0	45	410	45
20	86	0	50	500	310

Таблица 8

Эластические свойства легких плода кролика
накануне рождения (вес 45 г)

Деформирующее давление со стороны трахеи в мм ртутного столба	Степень растяжения легких в мм водяного столба	Степень спадения или остаточная деформация легких в мм водяного столба
5	3	0
8	5	1
10	55	52
12	120	118
15	170	165
20	195	185
25	290	215
30	370	350
35	440	425
40	480	460

Таблица 9

Эластические свойства легких плода собаки
за 2—3 дня до родов (вес 202 г)

Деформирующее давление со стороны трахеи в мм ртутного столба	Степень растяжения легких в мм водяного столба	Степень спадения или остаточная деформация легких в мм водяного столба
5	34	32
10	120	120
15	160	160
20	190	190
25	300	300
30	380	380
40	500	500

Табл. 7, 8, 9 показывают, что у взрослого кролика эластичность не только высокая (большое сопротивление деформации), но и совершенная. Легкое возвращается полностью к исходному объему даже тогда, когда оно растягивается деформирующим давлением, равным 40 мм ртутного столба. Небольшие признаки остаточной деформации начинают сказываться с 45 мм, и еще более выраженная остаточная деформация имеет место при 50 мм ртутного столба.

У плода кролика, поскольку определение эластичности ведется на ателектатических легких, деформирующее давление должно быть вначале затрачено на преодоление сил молекулярного сцепления, удерживающих внутренние поверхности альвеолярных стенок друг относительно друга. Как показывает табл. 8, при 5 или 8 мм ртутного столба имеет место не только преодоление сил молекулярного сцепления, но и уже некоторая степень растяжения легких. В этих пределах деформации легкие почти полностью возвращаются к исходному объему. Начиная с деформирующего давления в 10 мм ртутного столба легкие обнаруживают не только низкую (малое сопротивление деформации), но и весьма несовершенную эластичность. Последнее выражается в том, что после прекращения действия деформирующих сил легкие почти полностью сохраняют ту степень растяжения, которая им сообщена деформацией. Хотя начиная с 10 мм ртутного столба легкие плода при одном и том же деформирующем давлении обнаруживают большую степень растяжения по сравнению с легкими взрослых, разница в степени эластичности, по-видимому, была бы еще более разительной, если бы сопоставление делалось с легкими равных объемов. Значительность этого различия в действительности обнаружилась с помощью деформации нагрузкой. И в этих случаях легкие плода обнаруживают гораздо меньшее сопротивление деформации и гораздо большее растяжение по сравнению с легкими взрослых.

Еще более низкую и несовершенную эластичность обнаруживают легкие плода собаки, что можно видеть в табл. 9.

Разрывы легких, т. е. абсолютное сопротивление деформации в легких плодов кролика, собаки и кошки можно наблюдать в большинстве опытов при деформирующем давлении в пределах от 50 до 70 мм и в немногих случаях при 40—45 мм ртутного столба.

В описанных нами условиях опыта, в которых деформирующее давление не превышало 160 мм ртутного столба, легкие взрослого кролика вообще не обнаруживают явлений разрыва. При определении эластичности способом деформации нагрузкой разрыв легких у плодов кроликов можно наблюдать при нагрузке 3—5 г, а у взрослых кроликов — при нагрузке 50—70 г. Легкие собак обнаруживают еще более высокое сопротивление разрыву так же, как и более высокую эластичность по сравнению с легкими кролика.

Данные, приведенные в табл. 9, иллюстрируются кривыми, изображенными на рис. 56. Из этого рисунка видно, что в то время как признаки остаточной деформации легких у щенка 8-дневного возраста начинаются лишь с растяжения, превышающего 400 мм водяного столба, у плодов эти признаки выявляются уже при самых слабых степенях растяжения.

Обнаруженная нами физиологическими методами низкая эластичность легких во внутриутробном периоде может быть

понята, если принять во внимание, что и морфологическими методами было обнаружено отсутствие эластических волокон в легких плода. Еще Н. П. Гундобин (1906) на основе данных своей школы указывал на недостаточное развитие эластической ткани в легких плодов человека. Клемола (Klemola, 1937) в своих гистологических исследованиях легких недоношенных детей обнаружил, что число эластических волокон в паренхиме легкого недоношенного ребенка тем меньше, чем больше его недоношенность.

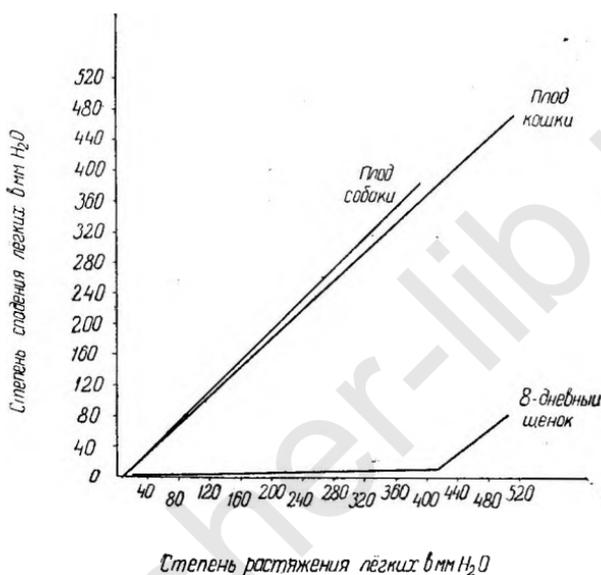


Рис. 56. Зависимость степени эластического спадения легких от величины деформирующего растяжения их у плода собаки, плода кошки и у 8-дневного щенка.

Таким образом, образование отрицательного давления в грудной полости у плода при осуществлении им дыхательных движений не находится в зависимости от эластических свойств легких, как это имеет место, согласно принятым взглядам, во внеутробном периоде.

В специальной серии опытов нами была поставлена задача убедиться в образовании отрицательного давления в грудной полости, не прибегая к уколу пристеночной плевры иглой. Если в связи с дыхательными движениями плода в действительности образуется отрицательное давление, то оно должно найти свое отражение не только в изменении давления в межплевральной щели, но и во всех полых органах, расположенных в полости грудной клетки, а именно: в полых венах, в пищеводе, а также в средостении. С этой целью, как было указано выше, канюлю,

введенную в пищевод, соединяли с водным манометром, а через манометр — с регистрирующей капсулой.

Мы имели возможность убедиться, что при дыхательных движениях плода при каждом вдохе в полости пищевода образуется отрицательное давление. Абсолютная величина давления в полости пищевода меньше примерно в $1\frac{1}{2}$ —2 раза абсолютной величины отрицательного давления в межплевральной полости (рис. 57). На рисунке видно, что абсолютная величина отрицательного давления, образующегося у этого плода в полости пищевода, равнялась -30 мм, а в межплевральной полости -50 , -60 мм водяного столба.

Наконец, еще одна форма наблюдений позволяет убедиться в образовании отрицательного давления в грудной полости при



Рис. 57. Кимограмма дыхательных движений плода кошки (54,2 г). Верхняя линия — регистрация изменений давления в грудной полости:

а — через пищевод, б — в межплевральной щели. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

дыхательных движениях плода. У плодов крольчихи, как указывалось выше, дыхательные движения при их возникновении в первые дни (на 15—16-й день беременности) осуществляются за счет периодического сокращения диафрагмы. Наряду с этим можно видеть, что при каждом вдохе передняя и боковые мягкие стенки грудной клетки втягиваются внутрь по направлению к грудной полости. Это возможно потому, что давление в грудной полости при каждом вдохе делается ниже атмосферного.

Несмотря на столь заметное увеличение отрицательного давления в грудной полости во время вдоха, легкие при этом не расправляются. Если и можно предположить некоторое периодическое растяжение легких в связи с дыхательными движениями плода, то оно слишком незначительно, чтобы могла иметь место аспирация амниотической жидкости в полость альвеол или аспирация воздуха в случае, если извлеченный посредством кесарева сечения плод, сохраняющий связь с матерью, находится на воздухе. Хотя плод и производит внутриутробные дыхательные движения, легкие продолжают оставаться в ателектатическом состоянии, в чем мы имели возможность многократно

убеждаться с помощью не только легочной пробы, но и гистологического анализа.

На рис. 58 приведено микрофото ткани легких плодов кролика 18 и 22 дней, находившихся в связи с матерью через пуповину и производивших внутриутробные дыхательные движения. На рисунке виден полный ателектаз легких, невзирая на то, что плод производил дыхательные движения. Факт этот является также косвенным доказательством необходимости осуществления большой величины отрицательного давления в грудной полости для того, чтобы преодолеть силы молекулярного сцепления стенок альвеол.

Какое же значение может иметь образующееся отрицательное давление в грудной полости для плода?

Если исключается допущение возможности аспирирования амниотической жидкости в полость легких вследствие их ателектатического состояния, естественно, возникает вопрос, не имеют ли внутриутробные дыхательные движения значения фактора, аспирирующего кровь из сосудов плаценты по направлению к правому сердцу плода?

Чтобы ответить на этот вопрос, мы должны еще раз обратиться к анализу функции кровообращения у плода.

Кровообращение возникает в связи с функциями питания развивающегося плода, т. е. оно служит обмену веществ. В этом заключается главная задача кровообращения на всех этапах индивидуального развития. Текущие энергетические затраты клеток всего организма удовлетворяются определенным количеством крови, протекающей в единицу времени через органы всего тела, т. е. доставкой определенного количества питательных веществ и кислорода. При этом прежде всего необходимо иметь в виду доставку кислорода, которая должна быть непрерывной, принимая во внимание отсутствие кислородных резервов в тканях плода. Количество крови, протекающее в единицу времени через капилляры всего тела, должно соответствовать текущим потребностям, т. е. кислородному потреблению. Это количество должно меняться в зависимости от изменения массы развивающегося плода.

Выше, анализируя факторы, определяющие количество крови, протекающей в единицу времени через капилляры всего организма, мы рассмотрели данные, относящиеся к вопросу о минутном объеме крови у плода.

Старлинг (Starling, 1918) исследованиями на сердечно-легочном препарате установил, что минутная отдача сердца прежде всего определяется величиной венозного притока крови. При неизменном венозном притоке величина минутной отдачи может оставаться постоянной как при среднем артериальном давлении 60 мм ртутного столба, так и при давлении 160 мм. При постоянстве венозного притока минутная отдача может оставаться неизменной даже тогда, когда сердеч-

ный ритм меняется с 80 до 160 или даже до 200 ударов в минуту. С другой стороны, даже незначительные изменения в величине венозного притока тотчас же сказываются на минутной отдаче сердца, меняя ее в значительных пределах — от несколь-

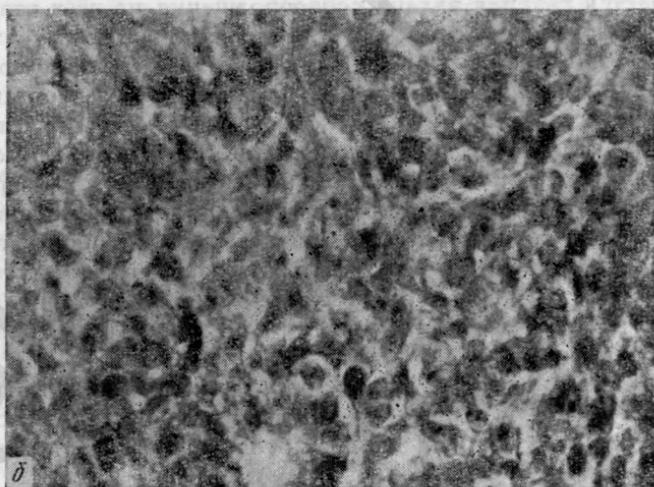
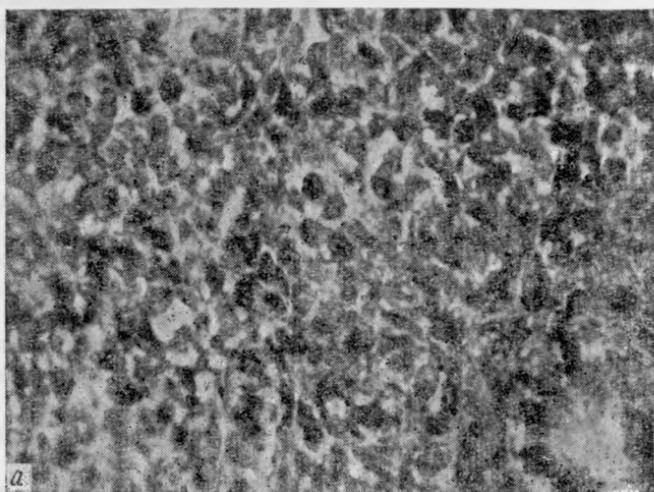


Рис. 58. Микрофото легких плодов кролика.

a — на 18-й день внутриутробного развития; *б* — на 22-й день внутриутробного развития.

ких миллилитров до нескольких литров в минуту, если эти изменения сочетаются с учащением сердечного ритма. С другой стороны, увеличенный венозный приток окажется неэффективным, если он не будет сочетаться с учащением сердечного рит-

ма. У взрослых механизм, с помощью которого достигается учащение сердечного ритма при увеличении венозного притока, обеспечивается так называемым рефлексом Бейнбриджа.

Из сказанного ясно, что возникающее в начале перехода на плацентарное кровообращение учащение сердечного ритма может быть лишь при том условии эффективным, если ему одновременно будет соответствовать параллельное увеличение венозного притока.

Какие факторы определяют величину венозного притока в фетальном периоде?

У взрослых можно указать на три фактора, которые определяют движение крови в венозной половине сосудистой системы по направлению от капилляров к правому сердцу.

Первый фактор представляет собой тот остаток артериального давления в начальной части вен, который сохраняется после того, как давление значительно снижается вследствие прохождения крови через систему капилляров. Это тот остаток артериального давления, созданного еще в артериях работой сердца, который в руководствах по физиологии принято иногда обозначать словами *vis a tergo*.

Скорость движения крови в венозной системе определяется не только положительным давлением, создающимся в порядке *vis a tergo*, но и тем отрицательным давлением, которое постоянно существует в грудной полости (статическая депрессия) и которое периодически увеличивается при каждом вдохе. Так, например, если отрицательное давление в грудной полости во время вдоха составляет 140 мм водяного столба, а венозное давление вне грудной клетки — 15 мм водяного столба, то действительное давление, определяющее движение крови по направлению к сердцу, равно 155 мм водяного столба. Этот второй, существенный фактор, определяющий венозный приток, принято обычно обозначать как дыхательный аспирирующий или присасывающий насос. Третий фактор, определяющий величину венозного притока, создается мышечной активностью. Он иногда обозначается как мышечный насос, о функции которого во внутриутробном периоде речь будет идти в следующей главе.

Мы не останавливаемся здесь на таких факторах, как венозные клапаны, изменение просвета вен под влиянием иннервирующих их венотомов, особое значение изменения емкости воротной системы, изменение емкости лимфатической системы и т. д.

Говоря о плоде, мы имеем в виду прежде всего приток венозной крови из плаценты по пупочной вене, так как именно этим притоком определяется количество питательных веществ и кислорода, получаемых развивающимся плодом. Выше нами были приведены цифры, характеризующие давление в пупочной вене, установленные для плодов овцы. Если принять, что эти цифры выражают остаток артериального давления в начальной

части пупочной вены — остаток, определяемый величиной артериального давления у плода, то следует считать непонятным утверждение Баркрофта о неизменности давления в пупочной вене на всем протяжении беременности.

Для плода, кроме перечисленных выше факторов, определяющих венозное кровообращение у взрослых, мы должны иметь в виду еще один фактор, обуславливающий движение крови в пупочной вене от плаценты к правому сердцу плода. Это ритмическая пульсация пупочной артерии, спиралеобразно обвивающей пупочную вену. Может ли этот источник силы, имеющий главным образом значение в поддержании непрерывности движения крови в пупочной вене в сочетании с той силой, которая создается в порядке *vis a tergo*, быть достаточным для снабжения плода питательными веществами и кислородом в том необходимом количестве, которое могло бы быть обеспечено кровью, оттекающей от плаценты?

Хотя, как уже указывалось, относительная величина объема крови у плода выше, чем у взрослого, необходимо иметь в виду, что этот объем распределяется между телом плода и плацентой.

По определениям Баркрофта в середине фетального периода доля крови, приходящаяся на плаценту, составляет примерно половину всего объема крови. Чему должна равняться продолжительность полного кругооборота этого объема крови, чтобы удовлетворить потребности растущего и развивающегося плода? К сожалению, соответствующие определения для плода еще не сделаны. Принимая во внимание интенсивность процессов роста во внутриутробном периоде, мы можем подозревать, что эта продолжительность должна быть весьма незначительной.

Изучение продолжительности полного кругооборота крови у взрослых животных различной величины позволило установить, что время кругооборота тем меньше, чем меньше линейные размеры тела животного. В свете этих данных можно было бы заподозрить малую длительность кругооборота крови у плода. При этом необходимо вспомнить, что у животных малой величины сравнительно малая продолжительность кругооборота крови достигается не только за счет высокой частоты сердечных сокращений, но и за счет высокой частоты дыхательных движений.

У взрослой собаки продолжительность полного кругооборота крови составляет в среднем 18 секунд. Из них 3 секунды приходится на долю малого круга кровообращения. Из остающихся 15 секунд, приходящихся на долю большого круга, на прохождение капиллярного пути — этого наиболее существенного места функциональной деятельности крови — приходится в среднем всего 1 секунда. Время, в течение которого кровь должна по артериальной системе подойти к капиллярам, настолько незначительно, что оно обычно не принимается в расчет.

Таким образом, за остальные 14 секунд кровь проходит по венам от капилляров к правому сердцу. Если у таких животных, как кролики, крысы, мыши, значительно укорачивается продолжительность полного кругооборота крови, то этим они во многом обязаны частому ритму дыхательных движений, которым указанные животные характеризуются.

К постоянно существующему отрицательному давлению в грудной полости присоединяется в чрезвычайно частом ритме периодическое дополнительное увеличение отрицательного давления при каждом вдохе. Мы полагаем, что такое объяснение позволяет в значительной мере понять то резкое увеличение скорости движения крови по венам, которое приводит к укорочению продолжительности кругооборота крови у животных малой величины с частым ритмом дыхательных движений.

Играют ли внутриутробные дыхательные движения аналогичную роль по отношению к крови, текущей по пупочной вене?

Факт периодического образования отрицательного давления в грудной полости плода при каждой инспирации позволяет предположить, что это отрицательное давление должно играть роль дыхательного присасывающего насоса, увеличивающего скорость движения крови в пупочной вене и тем самым укорачивающего продолжительность кругооборота того объема крови, который проходит через плаценту.

Регистрируя электрокардиограмму (во втором отведении) у плодов различного возраста с одновременной регистрацией изменения давления в грудной полости, мы обнаружили, что у многих плодов, особенно в конце беременности, при вдохе в связи с образованием отрицательного давления амплитуда желудочкового комплекса (QRS) заметно увеличивается.

Рис. 59 показывает, что во время вдоха происходит последовательное увеличение амплитуды желудочкового комплекса, снижающееся до некоторой постоянной величины во время дыхательной паузы.

Чем моложе плод, тем менее выражено увеличение амплитуды желудочкового комплекса во время вдоха. Надо полагать, что во время вдоха влиянию отрицательного давления подвергаются все органы, находящиеся в грудной полости, в частности и сердце. Если так, то во время диастолы на высоте вдоха объем сердца должен увеличиться дополнительно, увеличивая присасывающее действие по отношению к притекающей крови.

Таким образом, на увеличение венозного притока сердце отвечает не учащением ритма, а увеличением систолического объема. Можно лишь подозревать, что увеличенный систолический объем у плода во время вдоха находит свое выражение в увеличенной амплитуде желудочкового комплекса.

Мы обращаем внимание на эти данные, обнаруженные нами у плодов, особенно потому, что у взрослых в тех случаях, когда можно наблюдать изменение электрокардиограммы в свя-

зи с дыханием, амплитуда желудочкового комплекса во время вдоха не увеличивается, а, напротив, уменьшается.

На рис. 60 можно видеть, что у взрослого кролика во время вдоха амплитуда желудочкового комплекса снижается. Материалы, характеризующие влияние акта дыхания на зубцы электрокардиограммы у взрослых, приведены Л. И. Фогельсоном (1948).

При регистрации артериального давления у плода собаки, связанного через пуповину с матерью, можно наблюдать отчетливо выраженные колебания артериального давления второго порядка, совпадающие с внутриутробными дыхательными движениями. Высота каждого дыхательного колебания артериального давления в различных опытах может колебаться в пределах от 1—2 до 6—8 мм ртутного столба (рис. 61).

Рис. 61 показывает, что у плода собаки, помимо обычных систолических, регистрируются еще дыхательные колебания артериального давления.

Факт периодического подъема и падения артериального давления соответственно дыхательным движениям плода уже сам по себе говорит за аспирирующее влияние внутриутробных дыхательных движений по отношению к венозному притоку, что в свою очередь имеет периодическое отражение на изменении притока крови в артериальную систему.

Необходимо, однако, отметить, что увеличение скорости кровообращения у плода в связи с осуществлением дыхательных движений происходит не столько за счет периодического увеличения давления в артериальной системе, сколько главным образом за счет снижения давления в венах грудной полости.

Мы не можем рассматривать эти дыхательные колебания артериального давления как выражение рефлекса с легких на сердце, ибо легкие у плода находятся в состоянии ателектаза. Если бы этот рефлекс имел место, то появилась бы респираторная аритмия, т. е. периодическое изменение частоты сердечных сокращений соответственно вдоху и выдоху, чего нет в действительности. По указанной причине исключается также рефлекс с легких на артериальные сосуды большого круга. Даже у взрослых при наличии этого рефлекса в происхождении дыхательных колебаний артериального давления он имеет второстепенное значение. В настоящее время следует считать доказанным, что дыхательные колебания артериального давления зависят не от изменения просвета сосудов, т. е. от изменения периферического сопротивления оттоку, а от изменения притока крови в артериальную систему.

Какие соотношения имеют место между отдельными фазами дыхательного цикла и соответствующими им колебаниями артериального давления у плода? Даже для взрослых эти соотношения разными авторами описываются различно. Так, И. Ф. Цион (1873) считает, что вдоху соответствует падение дав-

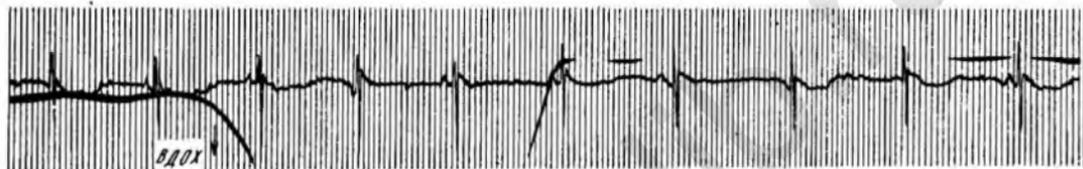


Рис. 59. Электрокардиограмма и дыхательные движения (прерывистая линия) плода кошки (55 г). Дыхательные движения регистрировались при помощи зеркала, фиксированного на капсуле Маррея. Стрелкой отмечено начало вдоха. Вертикальные линии — отметка времени — $\frac{1}{20}$ секунды.



Рис. 60. Электрокардиограмма и дыхательные движения взрослого кролика. Нижняя линия — регистрация дыхания. Подъем кривой соответствует вдоху.

ления, а выдоху — подъем. А. Роллет (1888) утверждает прямо противоположное: начало вдоха совпадает с началом подъема артериального давления и наоборот.

В настоящее время принято считать, что подъем артериального давления начинается не в самом начале вдоха, а через некоторое время, совпадая с концом вдоха или даже началом выдоха в зависимости от частоты дыхательных движений. При частом дыхательном ритме подъем давления совпадает с выдохом.

Это несовпадение и запаздывание обусловлены тем, что необходим некоторый промежуток времени, прежде чем усиленный приток крови, начинающийся в самом начале вдоха, пройдет через систему малого круга и тем самым скажется усиленным притоком в артериальную систему. В усиленном притоке крови в артериальную систему особую самостоятельную роль играет активная вазодилатация сосудов малого круга, имеющая место во время вдоха (Н. А. Рожанский, 1920а, 1920б, и др.).

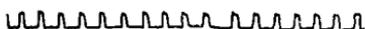
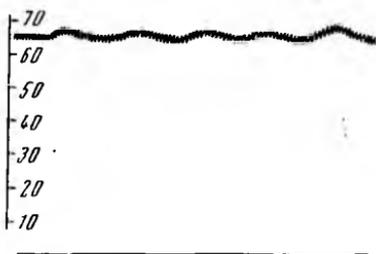


Рис. 61. Кинмограмма артериального давления (линия сверху) плода собаки (286 г). Средняя линия — нулевая; нижняя — отметка времени в секундах.

Влияние системы малого круга кровообращения на дыхательные колебания артериального давления не имеет никакого значения во внутриутробном периоде. Вот почему в этом периоде можно ожидать заведомо других соотношений между дыхательными движениями и дыхательными колебаниями артериального давления. Соотношения эти в действительности оказываются гораздо сложнее того, что может быть предусмотрено в порядке предположения.

На рис. 62 можно видеть, что у плода собаки, связанного с матерью через пуповину, максимальный подъем артериального давления в пределах дыхательной волны имеет место после того, как заканчивается полный цикл внутриутробного дыхательного движения, а именно — во время дыхательной паузы. Инерция системы, регистрирующей межплевральное давление, быть может, не совсем точно передает изменения, имеющие место в самом начале сокращения дыхательной мускулатуры.

Если это учесть, то, глядя на кривую, можно заподозрить, что подъем артериального давления совпадает с началом вдоха. То запаздывание, о котором шла речь в отношении взрослого, у плода отсутствует, поскольку в случае создания отрицательного давления в грудной полости кровь из нижней полой вены

через овальное отверстие непосредственно устремляется в левое сердце.

Если у плода собаки, связанного через пуповину с матерью, вскрыть грудную клетку, то при этом ни ритм сердца, ни высота артериального давления изменений не испытывают (лишь в немногих опытах мы наблюдали падение давления на 5—8 мм ртутного столба). Хотя у такого плода продолжают сохраняться ритмические сокращения диафрагмы и остатков перерезанных межреберных мышц, дыхательные колебания артериального давления у плодов со вскрытой грудной клеткой отсутствуют.

Таким образом, дыхательные колебания артериального давления у плода зависят исключительно от периодического образования отрицательного давления в межплевральной полости при каждом вдохе.

У плодов со вскрытой грудной клеткой отсутствуют те волны второго порядка, которые известны в физиологии под названием волн Траубе-Геринга; их происхождение обычно связывается с так называемой иррадиацией возбуждения с дыхательного центра на сосудодвигательный.

Волны третьего порядка, зависящие от периодического изменения периферического сопротивления оттоку, что связано с периодическим изменением состояния возбуждения вазомоторного центра, во внутриутробном периоде также отсутствуют. Факты эти можно понять, принимая во внимание, что вазомоторный центр во внутриутробном периоде представлен только спинальными звеньями.

Следует, однако, отметить, что столь отчетливо выраженный характер дыхательных колебаний артериального давления при дыхательных движениях у плода, какой приведен на рис. 61 и 62, отнюдь не всегда имеет место.

Хотя кривые эти получены у плодов, нерезко отличающихся друг от друга по возрасту и весу, можно видеть весьма за-

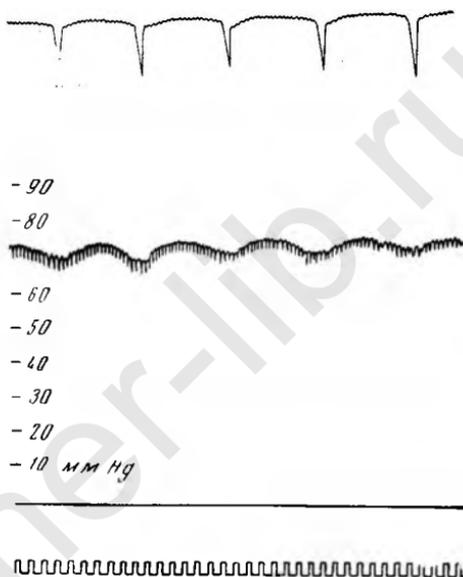


Рис. 62. Кимограмма дыхательных движений (верхняя линия) и артериального давления (вторая линия сверху) плода собаки (292 г). Опускание верхней линии соответствует вдоху, подъем — выдоху. Третья линия сверху — нулевой уровень; нижняя — отметка времени в секундах.

метную разницу в величине амплитуды дыхательных колебаний артериального давления. Амплитуда дыхательных колебаний артериального давления находится в прямой зависимости от величины отрицательного давления, образующегося в грудной полости при внутриутробных дыхательных движениях. Амплитуда последних у плодов одного и того же возраста и веса находится в зависимости от степени насыщения фетальной крови кислородом, что более подробно будет освещено в следующей главе. У первого плода (рис. 61) отрицательное давление при каждом вдохе равнялось — 50 мм водяного столба, у второго оно колебалось в пределах от—70 до—75 мм. При слабых дыхательных движениях, когда образующееся отрицательное давление колеблется в пределах от—20 до—30 мм, амплитуда дыхательных колебаний артериального давления выражена чрезвычайно незначительно.

* * *

Говоря о силе сокращений дыхательных мышц во внутриутробном периоде, естественно поставить вопрос о величине ее по сравнению с силой сокращений дыхательных мышц у взрослых животных. Выше мы уже указывали, что величина отрицательного давления, образующегося в грудной полости при осуществлении внутриутробных дыхательных движений, является относительно большой при всем том, что даже при оценке на глаз амплитуда дыхательных движений до рождения заметно уступает амплитуде установившихся дыхательных движений после рождения. Для получения сравнительных данных о силе сокращения дыхательных мышц в зависимости от возраста нами были выполнены специальные исследования, посвященные осциллографической характеристике силы сокращений дыхательной мускулатуры по амплитуде и частоте токов действия, отводимых с дыхательных мышц при покойном дыхании.

Гассер и Ньюкоммер (Gasser и Newcommer, 1921) установили, что частота токов действия, адресуемая по диафрагмальному нерву при каждом инспираторном возбуждении дыхательного центра в диафрагму, в среднем равна 70—80 в 1 секунду. Авторы отводили токи действия от целого нерва (*n. phrenicus*) в условиях неодновременного или, как принято обозначать, асинхронного, возбуждения составляющих его волокон. Эдриан и Бронк (Adrian и Bronk, 1928) расщепляли *n. phrenicus* на составляющие его нервные волокна. Авторы установили, что при нормальном, покойном дыхании дыхательный центр посылает в диафрагму через отдельную нейрофибриллу 20—35 импульсов в секунду. Более форсированное дыхание характеризуется учащением импульсов до 80—100 в секунду.

С помощью обычных игольчатых электродов, вкладываемых в толщу мышцы, мы отводили токи действия с диафрагмы и межреберных мышц. У взрослых животных (собаки, кошки, кролики, морские свинки) частота импульсов, отводимая при инспираторном возбуждении с диафрагмы и межреберных мышц, колеблется в пределах 60—80 в секунду. У плодов этих же животных частота импульсов, отводимая с дыхательных мышц, в большинстве опытов колеблется в пределах 15—30 в секунду и в более редких случаях можно наблюдать частоту импульсов, равную 40—45. При одной и той же степени чувствительности регистрирующей аппаратуры амплитуда токов действия дыхательных мышц плодов намного ниже амплитуды токов действия этих мышц у взрослых животных. В то время как у взрослых животных продолжительность инспираторного возбуждения колеблется в пределах 0,6—1 секунды, у плодов она колеблется в пределах 0,2—0,4 секунды. Пользуясь той характеристикой дыхательных движений, которая дана Люмсденом (Lumsden, 1923а, 1923в, 1923с, 1923д, 1924) и сейчас является общепринятой в физиологии, мы можем сказать, что в отличие от пневмотаксического характера дыханий у взрослых животных дыхательные движения у плодов имеют характер *gasps*. Этот тип дыхания в нашей литературе известен как судорожное дыхание, как одышка или как вздох.

Хотя с дыханием типа *gasps* принято связывать представление о затрудненном дыхании, у плода дыхание этого типа характеризуется прежде всего краткостью инспираторного возбуждения, быстрым его обрыванием, вследствие чего тотчас за вздохом следует круто развивающийся выдох. Пневмотаксическое дыхание характеризуется постепенностью нарастания инспираторного возбуждения и постепенностью затухания его, что осциллографически выражается в постепенном увеличении амплитуды токов действия и в постепенном снижении их величины в конце инспираторного возбуждения. В случае пневмотаксического дыхания как вдох, так и выдох характеризуются плавной постепенностью своего развития. Термин «вздох», пожалуй, наиболее адекватен для обозначения апнейстического типа дыхания. Однако можно сохранить этот термин, если дыхание, известное под названием типа *gasps*, обозначать как короткий вздох в отличие от апнейстического типа дыхания, который правильнее называть затяжным вздохом. Мы обозначаем внутриутробные дыхательные движения как движения типа кратких вздохов, ибо по своему характеру они были близки к дыханию, возникающему у взрослых животных при поперечной перерезке продолговатого мозга в участке ниже *striae acusticae*.

Из работ Люмсдена мы принимаем только лишь терминологическое обозначение трех типов дыхательных движений, какие можно наблюдать у млекопитающих животных: пневмотак-

сический тип дыхания, апнейстическое дыхание (затяжной вздох) и дыхание типа коротких вздохов.

П. А. Киселев и В. Л. Меркулов (1933) дают совершенно правильную критику принципиальных взглядов Люмсдена. Несомненно, примитивным является предположение Люмсдена, что каждому из перечисленных типов дыхательных движений соответствует свой специальный центральный механизм.

На рис. 63 изображены осциллограммы токов действия с межреберных мышц у взрослой кошки и у плодов с диафрагмы и с межреберных мышц.

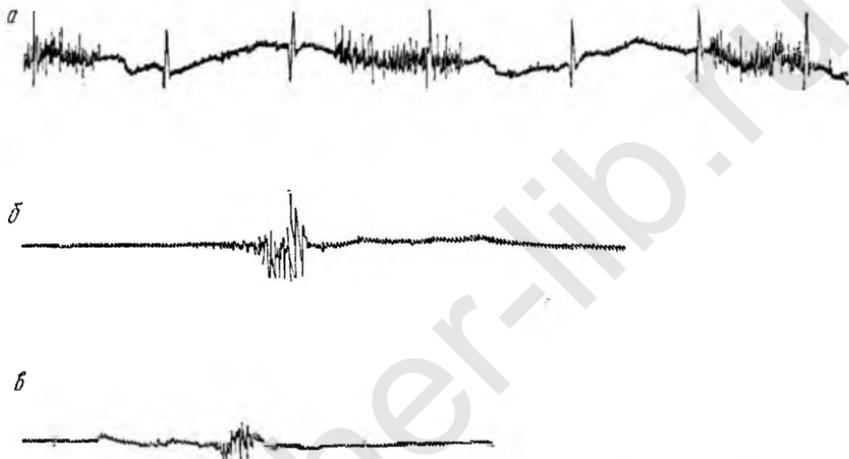


Рис. 63. Осциллограммы токов действия при инспираторном возбуждении. а — у взрослой кошки (с межреберной мускулатуры, $200 \mu V$ — 1 см); б — у плода кошки (52 г) (с диафрагмы, $80 \mu V$ — 1 см); в — у плода кошки (48 г) (с межреберных мышц, $80 \mu V$ — 1 см).

У взрослых животных токи действия с межреберных мышц и с диафрагмы имеют примерно одни и те же характеристики как по частоте, так и по амплитуде. У плодов ранних сроков беременности, когда с диафрагмы регистрируются отчетливо выраженные токи действия, с межреберных мышц зарегистрировать токи действия невозможно.

У плодов более поздних сроков беременности, когда можно зарегистрировать токи действия с межреберных мышц, амплитуда их намного ниже амплитуды токов действия с диафрагмы.

Сопоставляя особенности инспираторного возбуждения у плодов и у взрослых животных, приведенные на осциллограммах (см. рис. 63), можно понять, почему мы позволили себе охарактеризовать внутриутробные дыхательные движения как дыхание типа *gasps*.

Так как частота и амплитуда токов действия, отводимых с дыхательной мускулатуры, являются выражением лабильности

дыхательного центра, естественно считать, что во внутриутробном периоде лабильность дыхательного центра намного ниже лабильности дыхательного центра у взрослых. Хотя при каждой инспирации в грудной полости плода создается относительно большая величина отрицательного давления, она все же является слишком недостаточной, чтобы вызвать расправление легких, продолжающих оставаться в состоянии ателектаза. Для расправления легких необходимо более сильное сокращение дыхательных мышц и тем самым создание более значительной величины отрицательного давления, о чем более подробно речь будет идти ниже.

Низкая лабильность дыхательного центра во внутриутробном периоде обуславливает ту весьма малую степень сокращения дыхательных мышц, которая, обеспечивая увеличение скорости кровообращения у плода, вместе с тем исключает для него возможность утонуть в омывающей его околоплодной жидкости.

Полученные нами данные позволяют считать, что внутриутробным дыхательным движениям, по-видимому, принадлежит несомненное значение в качестве одного из факторов, определяющих скорость кровообращения у плода и тем самым количество крови, протекающей в единицу времени через капилляры плаценты.

А если это так, то дыхательные движения плода представляют собой не только рекапитуляцию и уж во всяком случае не «предварение», «преадаптацию» или «установку на будущее», а специальную и весьма существенную форму приспособления к текущим условиям внутриутробного существования.

Если дыхательные движения в постнатальном периоде осуществляют прежде всего функцию газообмена с внешней средой, то, очевидно, физиологическая функция внутриутробных дыхательных движений в антенатальном периоде должна быть обозначена как *циркуляторная*. Такое обозначение нам представляется приемлемым потому, что основная задача внутриутробных дыхательных движений заключается прежде всего в том, чтобы поддержать кровоток на уровне, соответствующем изменяющимся потребностям плода. Дыхательный аппарат в антенатальном периоде в еще большей степени, чем в постнатальном, представляет собой «насос» с присасывающей по отношению к венозной крови функцией. Физиологическая функция дыхательного аппарата, так же как и функция собственно аппарата кровообращения, подчинена более широкой биологической функции питания, дыхания и выделения плода.

В записке, посвященной методическому плану и развитию общего курса физиологии в Ленинградском государственном университете, А. А. Ухтомский (1939) писал, что общепринятое распределение физиологического материала по отдельным главам (кровообращения, дыхания, пищеварения и т. д.) есть

не более как терпимое и дидактически неизбежное препарирование живой физиологической действительности, которая предполагает на самом деле непрерывное и разнообразное увязывание событий по времени и месту.

Далее: «Обычное и дидактически неизбежное изучение „кровообращения“ в отдельности и „дыхания“ в отдельности в действительности зиждется на абстракции, тогда как реально механизмы гемодинамики и газообмена действуют как две стороны одной и той же физиологической регуляции».

Если эти мысли верны для взрослого сложившегося организма, то их необходимо иметь в виду в особенности при изучении различных физиологических процессов во внутриутробном периоде.

Изучая дыхательные движения человеческого плода через стенку живота матери, мы имели возможность убедиться, что в условиях нормальной беременности их можно наблюдать даже простым глазом на протяжении всей последней трети беременности, начиная с VI—VII месяца (И. А. Аршавский, Е. И. Буланова и И. М. Тугер, 1952).

На VII месяце беременности дыхательные движения человеческого плода характеризуются еще весьма малой амплитудой в соответствии с малыми размерами плода, вследствие чего необходимо весьма тщательное наблюдение, чтобы можно было их обнаружить. На VIII и особенно IX и X месяце амплитуда дыхательных движений выражена так ярко, что наблюдение за ними уже не составляет никакого труда.

На каком месяце беременности возникают внутриутробные дыхательные движения у развивающегося человеческого плода в условиях нормальной беременности, в настоящее время не известно.

Способность плода человека производить дыхательные движения не в условиях нормальной плацентарной циркуляции, а после разобщения связи с матерью, т. е. в условиях асфиксии, была обнаружена Эрбкамом (Erbkam, 1837). Дыхательные движения у плодов человека этого возраста и в возрасте около 3 месяцев, полученных путем аборта, были описаны и другими авторами [Гукером (Hooker, 1936); М. А. Минковским, 1928; Виндлом, 1938)]. Плоды, наблюдавшиеся этими авторами, в условиях полной асфиксии производили дыхательные движения в течение нескольких минут.

В 1940 г. в родильном доме Московского областного акушерского-гинекологического института мы наблюдали дыхательные движения плода человека, извлеченного из полости матки путем кесарева сечения в начале VI месяца беременности. Закутанный в стерильную салфетку и вату, положенный на теплый поднос и согреваемый снаружи лампами плод жил 2 часа 30 минут. В течение этого времени у плода фонендоскопически можно

было выслушивать сердце, ритм которого вначале равнялся 80, затем 60 и 40 ударам в минуту.

Дыхательные движения, которые мы наблюдали глазом, вначале имели частоту 6—4, затем 3—2 в минуту и незадолго до смерти одно дыхание в 2—3 минуты. Хотя дыхательные движения производились вне амниоальной оболочки, на открытом воздухе, на вскрытии были обнаружены легкие в состоянии полного ателектаза. В последующие годы подобного рода дыхательные движения мы наблюдали неоднократно у плодов человека в возрасте от III до VI месяцев. Во всех случаях на вскрытии был обнаружен полный ателектаз легких.

Дыхательные движения плода, находящегося в условиях асфиксии вне материнского организма, как будет видно ниже, существенно отличаются от дыхательных движений плода, имеющего естественную связь с матерью через плаценту.

Ритм дыхательных движений плода человека, согласно нашим наблюдениям, колеблется в пределах 46—64 в минуту.

Во внеутробном периоде невозможен длительный перерыв дыхательных движений на много минут без тяжелых последствий для организма. Во внутриутробном периоде в нормальных условиях дыхательные движения плода осуществляются не постоянно, а периодически, прерываясь на срок от нескольких минут до нескольких часов. Такой непостоянный и прерывающийся на неопределенный период времени характер внутриутробных дыхательных движений плода человека наблюдается у беременных женщин при содержании гемоглобина свыше 50%.

Дыхательные движения плода человека могут быть зарегистрированы. Стеклоянная воронка с диаметром широкого конца 4—5 см устанавливается в месте, где наблюдаются дыхательные движения. Это чаще всего область пупка. Узкий конец воронки через каучуковую трубку соединяется с регистрирующей капсулой. При регистрации дыхательных движений плода человека важно дифференцировать их от пульсации аорты, иногда передаваемой на стенку живота матери.

На рис. 64 приведена кривая дыхательных движений плода человека (у матери Д.) на X месяце беременности. Эта кривая показывает, что дыхательные движения плода человека у разных матерей отличаются не только по ритму, но и по амплитуде.

Нами было обнаружено, что большая амплитуда дыхательных движений у плода человека может служить прогностическим признаком, позволяя предвидеть большие размеры новорожденного ребенка (по весу и длине).

Наряду с дыхательными движениями необходимо различать весьма редко встречающиеся движения у человеческого плода, известные под названием икоты (foetal hiccup). Движения этого рода у плода в полости матки впервые были описаны Мерманом (Mermann, 1880). Де-Ли (De-Lee, 1938) указывает, что дви-

жения типа икоты можно наблюдать даже у 5-месячного плода. Мы наблюдали эти движения в 3 случаях — на VIII и IX месяцах беременности. Один случай при токсикозе беременности зарегистрирован нами графически (рис. 65).

На рис. 65 можно видеть, что движения типа икоты представляют собой быстрые отрывистые толчки (типа усок), кото-

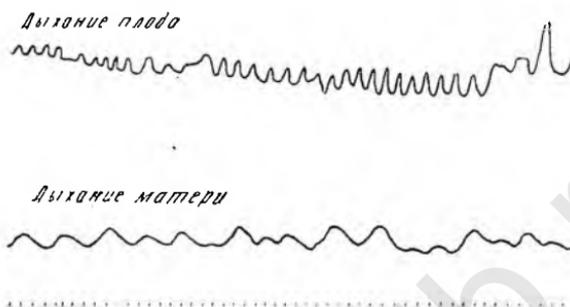


Рис. 64. Кимограмма дыхательных движений человеческого плода (верхняя кривая) и матери (средняя кривая). Нижняя линия — отметка времени в секундах.

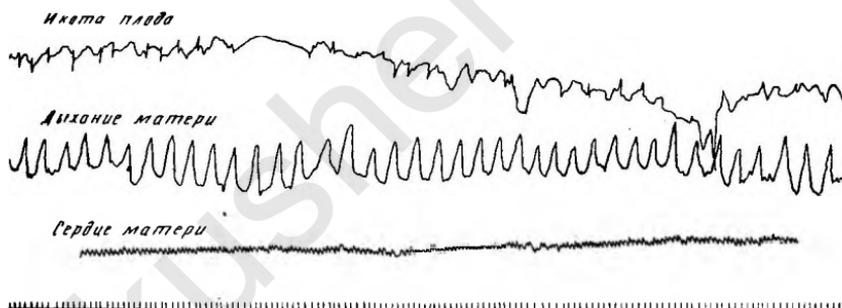


Рис. 65. Кимограмма движений типа икоты у плода человека (верхняя линия), дыхания матери (вторая линия сверху), пульса матери (третья линия сверху). Нижняя линия — отметка времени в секундах.

рые, как принято думать, осуществляются головой и туловищем плода. Частота этих движений колеблется в пределах от 15 до 30 в минуту.

Мы не можем сказать, имеют ли движения этого типа какое-либо физиологическое значение для плода. В наших многочисленных опытах на плодах различных млекопитающих мы ни разу не наблюдали движений типа икоты. Можно полагать, что эти движения представляют собой отклонение от нормы, механизм происхождения которого еще не изучен.

Нельзя не обратить внимания на сходство графической регистрации движений типа икоты у плода человека с графической регистрацией икоты у детей в постнатальном периоде (рис. 66).

В отличие от этих весьма редко встречающихся и уклоняющихся от нормы движений необходимо различать физиологические, медленно протекающие обобщенные двигательные реакции, в которые вовлекаются сокращения мышц туловища и конечно-

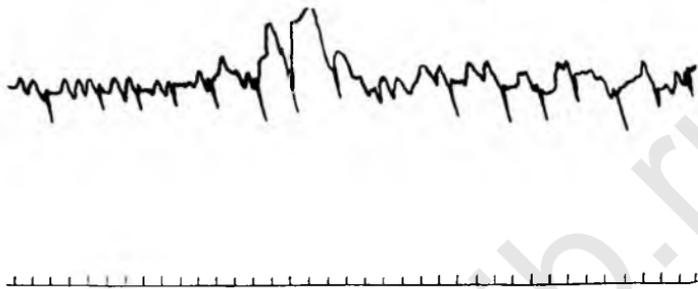


Рис. 66. Регистрация дыхания ребенка К., одного месяца. Иголообразные записи, направленные вниз, соответствуют икоте.

стей. Эти двигательные реакции плода, известные под названием шевелений, будут описаны в следующей главе.

Чем объяснить то, что у плода человека дыхательные движения являются непостоянными и время от времени прерываются так же, как это имеет место и у плодов других млекопитающих?

Ответ на этот вопрос может быть дан в связи с анализом механизмов регуляции дыхательных движений во внутриутробном периоде.

Глава VI

КРОВООБРАЩЕНИЕ И ДЫХАНИЕ ВО ВНУТРИУТРОБНОМ ПЕРИОДЕ В СВЯЗИ С ИЗМЕНЕНИЯМИ ГАЗОВОГО СОСТАВА КРОВИ У МАТЕРИ

В настоящей книге мы не останавливаемся на анализе нервных механизмов регуляции деятельности дыхательной системы во внутриутробном периоде. И. П. Павлов (1911) считал, что для дыхательного центра, как и для пищевого, главным раздражителем являются изменения в химическом составе организма. Инспираторное возбуждение в дыхательном центре, возникающее по поводу химических стимулов, переходит в состояние торможения (выражением чего является выдох) под влиянием афферентных импульсов, образующихся в вагусных рецепторах в легких, во время вдоха (П. А. Киселев и В. Л. Меркулов, 1933, из лаборатории, руководимой А. А. Ухтомским). И. П. Павлов считал, что дыхательный центр регулирует постоянное количество кислорода в организме подобно тому, как пищевой центр регулирует поступление жидких и твердых веществ в организм.

У взрослого организма регуляция амплитуды и ритма дыхательных движений, обеспечивающих известный объем легочной вентиляции, определяется парциальным напряжением углекислоты в альвеолярном воздухе. Принято считать, что влияние углекислоты на дыхательный центр обуславливается не столько прямым химическим действием двуокиси углерода, сколько освобождающимися при его растворении в плазме водородными ионами. Таким образом, согласно этой точке зрения, ритм и амплитуда дыхательных движений регулируются уровнем водородных ионов в артериальной крови, омывающей клетки дыхательного центра. Специфическая зависимость деятельности дыхательного центра от углекислоты объясняется тем, что углекислый буфер, главным образом определяющий концентрацию водородных ионов в крови, является основным буфером крови. Вот почему в случае поступления любой другой кислоты в кровь влияние на дыхательный центр осуществляется сдвигом концентрации водородных ионов, вызываемым увеличением со-

держания свободных молекул углекислого газа. У взрослого организма чрезвычайно высокая чувствительность дыхательного центра к повышению содержания двуокиси углерода в крови (гиперкапния) находится в весьма разительном контрасте с его малой чувствительностью к понижению содержания кислорода в крови (гипоксемия). Несмотря на то, что основное значение легочной вентиляции заключается в доставке кислорода тканям для поддержания в них окислительных процессов, дыхательный центр высших животных и человека реагирует на уменьшение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе весьма слабо по сравнению с весьма значительной реакцией на малейшее увеличение содержания углекислоты во вдыхаемом воздухе. Чтобы получить представление о свойствах крови плода как раздражителя дыхательного центра во внутриутробном периоде, естественно обратиться к характеристикам газового состава крови плодов.

В наших опытах для определения содержания газов в крови плода кровь брали из сонной артерии у плодов собаки весом более 150 г. При взятии крови из сонной артерии плод сохранял связь с матерью через пуповину. Определение газов крови было выполнено нами при участии Н. Е. Озерецковской на манометрической модели аппарата ван Слайка с помощью аппарата Баркрофта (19476). По нашему предложению специальные определения газов крови в пупочной артерии и в пупочной вене были выполнены Р. А. Хентовым (1944) на новорожденных детях, нормальных и родившихся в состоянии асфиксии, до возникновения у них первых внеутробных дыхательных движений.

В табл. 10 приведены цифры (8 опытов), характеризующие процентное содержание кислорода и двуокиси углерода в артериальной крови, полученные у 18 плодов от 5 собак в конце беременности.

Как показывает табл. 10, малому содержанию кислорода в артериальной крови у плода соответствует высокое процентное содержание углекислого газа, что является хорошо известным фактом (А. Г. Гинецинский, 1936; Р. Лейбсон, И. И. Лихницкая и М. Г. Закс, 1936; И. И. Лихницкая, 1950; Баркрофт, 1946).

Мы говорим о высоком процентном содержании углекислого газа в крови плодов по сравнению с содержанием его в крови их матерей или у небеременных взрослых собак. Как известно, у взрослых собак, как небеременных, так и беременных, процентное содержание углекислого газа в крови колеблется в пределах от 40 до 50, между тем как у плодов собаки процент содержания углекислого газа в крови равен в среднем около 60.

Кейс (Keys, 1934) обнаружил у плодов овцы более высокое (на 5—12%) содержание углекислого газа в крови по сравнению с таковым у их матерей. Баркрофт (1946) также указывает

на более высокое напряжение углекислого газа в крови у плодов по сравнению с кровью матери.

Т а б л и ц а 10

Содержание кислорода и углекислого газа в артериальной крови у плодов собаки

Вес плода в г	Кислород в %	Кислородная емкость в %	Степень насыщения в %	Углекислый газ в %
184	14,28	20,56	69,4	63,59
192	16,37	22,8	71,8	58,69
173	10,59	—	—	61,52
208	11,61	19,48	59,59	57,7
202	13,4	19,8	68,0	62,3
168	12,4	—	—	59,8
176	11,1	21,1	52,6	60,96
204	12,5	—	—	61,2

Определение у человеческого плода и у новорожденного ребенка содержания газов в крови, направляющейся к голове, т. е. в крови сонной артерии, невозможно.

У новорожденных детей — доношенных и недоношенных — содержание газов определялось в крови пупочной артерии и пупочной вены. Эти определения могут дать лишь приближенные представления о газах той крови, которая непосредственно снабжает центральную нервную систему плода.

В табл. 11 приведены цифровые характеристики газов крови, полученные Р. А. Хентовым у нормальных доношенных новорожденных детей. Кровь брали из пупочной артерии в пределах 20—40 секунд после выхождения плода из родовых путей, до возникновения первого внеутробного дыхания. Это условие является крайне важным, так как после первых внеутробных дыханий содержание газов в крови значительно меняется.

Газельхорст и Стромбергер (1930—1932) на основании исследований, произведенных у 22 новорожденных детей, приводят следующие цифры, характеризующие среднее содержание газов в крови пупочной артерии: кислорода — 3,4%, двуокиси углерода — 46,2%.

Бидон (Bidone, 1931), исследовавший газы крови в пупочной артерии у 9 новорожденных детей, приводит следующие средние цифры: кислород — 12,9%, двуокись углерода — 50%.

Истмен (Eastman, 1930, 1932), который провел исследования у 15 новорожденных детей, сообщает среднее содержание кислорода в крови пупочной артерии, равное 3,3%.

Газы крови в пупочной артерии нормальных новорожденных детей

№ истории родов	Вес новорожденного в г	Длина тела в см	Содержание газов крови в об. %	
			кислород	углекислый газ
905/50	3800	51	3,4	48,9
1750	2800	50	5,4	46,4
995/140	3000	49	7,5	44,0
1059/204	3000	49	7,3	46,1
1069/214	3650	50	4,6	48,4
1215/86	3650	50	3,2	46,3
1206/47	3600	51	2,7	49,3
1242/83	3300	49	3,4	48,5
1279/120	4300	51	9,4	45,4
1282/123	3350	49	5,4	44,8
1319/160	3250	47	2,7	48,6
1422/263	3550	50	2,4	48,8

Ногуши (Noguchi, 1937а, 1937в, 1937с), исследовавший газы крови в пупочной артерии у 30 новорожденных детей, приводит следующие средние цифры: кислород — 4,4%, двуокись углерода — 44,2%.

Среди данных различных авторов выделяются высокие цифры кислорода приводимые Бидоном. Можно подозревать, что автор брал кровь из пупочной артерии после осуществления новорожденным первых внеутробных дыхательных движений. В отношении же более высокого содержания двуокиси углерода в крови плода по сравнению с кровью матери можно предположить, что оно обязано в какой-то мере феномену Б. Ф. Вериго (1892). Меньшей степени насыщения фетальной крови кислородом соответствует больший процент содержания двуокиси углерода, связываемой кровью плода.

Если к концу беременности, как указывалось выше, количество кислорода, диффундирующего из материнской крови в кровь плода, снижается, то, согласно феномену Б. Ф. Вериго, соответственно должна снизиться диффузия углекислого газа из фетальной крови в кровь матери. Вопрос о диффузии углекислого газа из фетальной крови в кровь матери приобретает особенно большой интерес в связи с данными, характеризующими активность угольной ангидразы в крови плода.

Е. М. Крепс (1945, 1946) и его сотрудники (Г. П. Горбунова, 1945; Э. Д. Пигарева, 1947а, 1947б) установили, что в крови плода угольной ангидразы очень мало (кролики, морские свинки) или ее нет совсем, как, например, у плода человека. Роугтон (Roughton, 1935) обнаружил, что у плода козы угольная ангидраза в крови появляется только лишь на V месяце беременности, т. е. почти в конце внутриутробного развития.

Таким образом, газообмен во внутриутробном периоде, т. е. связывание углекислого газа в капиллярах тканей плода и отдача его в материнскую кровь в капиллярах плаценты, осуществляется без участия фермента — угольной ангидразы.

Отсутствие угольной ангидразы во внутриутробном периоде побуждает предполагать, что углекислый газ, поступая в кровь плода, по-видимому, должен превращаться в бикарбонаты в меньшем количестве, чем у взрослых.

Чем же тогда объяснить высокое содержание двуокиси углерода во внутриутробном периоде?

При всем том, что процентное содержание углекислого газа в крови у плода заметно отличается от такового у матери, содержание щелочного резерва, т. е. концентрация углекислоты, связанной в виде двууглекислого натрия, как у плода, так и у матери является почти одинаковым или даже у плода (человека) меньше, чем у матери (И. И. Лихницкая, 1950).

В табл. 12 приведены цифры, характеризующие щелочной резерв плазмы, выраженный в объемных процентах двуокиси углерода, полученные у 9 плодов собаки и у их матерей. Щелочной резерв плазмы определялся нами с участием В. А. Маятниковой при помощи волюметрической модели аппарата ван Слайка.

Т а б л и ц а 12

Щелочной резерв плазмы у беременных собак и у их плодов

Вес плода в г	Щелочной резерв у плода	Щелочной резерв у матери
156	42,6	43,4
183	41,4	40,6
190	50,2	52,6
178	50,0	48,2
210	46,4	48,0
224	46,8	45,4
168	43,5	46,8
166	52,4	50,6
206	51,6	54,8

У плодов овцы Баркрофт (1933) обнаружил уровень щелочного резерва приблизительно такой же, как и у матери.

Сопоставление уровня щелочного резерва с содержанием углекислого газа в объемных процентах во внутриутробном периоде, естественно, позволяет предполагать высокое напряжение двуокиси углерода в крови плода. В таком случае, по-видимому, диффузионный переход углекислого газа из крови плода в материнскую кровь в отсутствие угольной ангидразы может достигаться за счет высокого напряжения двуокиси углерода в капиллярах хориальных ворсинок. Переход будет тем эффективнее, чем выше градиент диффузии. Высокий градиент мог бы поддерживаться быстрым связыванием кровью матери углекислого газа, поступающего из крови плода.

С этой точки зрения огромный интерес представляет тот факт, что у матери, в частности у человека, к концу беременности заметно увеличивается содержание угольной ангидразы (Е. М. Крепс, 1945, Г. П. Горбунова, 1945). Высокое содержание ее в крови матери, по-видимому, необходимо рассматривать как приспособительный фактор, обеспечивающий быстрый переход свободной двуокиси углерода в двууглекислый натрий и тем самым поддерживающий высокий градиент диффузии.

Можно было бы думать, что более высокое содержание двуокиси углерода в крови плода обязано более высокому порогу или более низкой возбудимости дыхательного центра во внутриутробном периоде по сравнению со степенью возбудимости дыхательного центра у взрослых, если считать, что в этом периоде так же, как и у взрослых, регуляция деятельности дыхательного центра находится в зависимости главным образом от изменения содержания двуокиси углерода в крови.

В свете сказанного представляют интерес данные Снайдера и Розенфельда (1937в). Авторы установили на плодах кроликов, связанных с матерью через пуповину, что вдыхание матерью избыточных концентраций двуокиси углерода никак не отражается на ритме и амплитуде дыхательных движений плода, в то время как сама крольчиха отвечала обычной реакцией учащения и углубления дыхания. Если же у матери снизить содержание углекислого газа путем создания у нее гипервентиляции, то существовавшие у плода дыхательные движения угнетаются или даже совсем прекращаются. Эти же авторы обнаружили, что гипоксемия у матери оказывает исключительно тормозящее влияние на дыхательные движения плода, в то время как сама мать отвечает на нее учащением дыхания.

Мы провели опыты всего лишь на 5 беременных собаках. Незадолго до естественных родов собаки вдыхали газовую смесь с высоким содержанием углекислого газа — 8%, 18% и 24%. У матери регистрировались реакции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, у плода, связанного с матерью через пуповину, — внутриутробные дыхательные движения и арте-

риальное давление. Реакции матери и плода регистрировались на разных кимограммах.

Хотя у беременной собаки, согласно определениям Н. Е. Озерцковской, содержание двуокиси углерода в крови повышалось до 80% (при 24% углекислого газа во вдыхаемом воздухе), внутриутробные дыхательные движения либо совсем не менялись как по амплитуде, так и по частоте, либо, даже испытывали некоторое торможение.

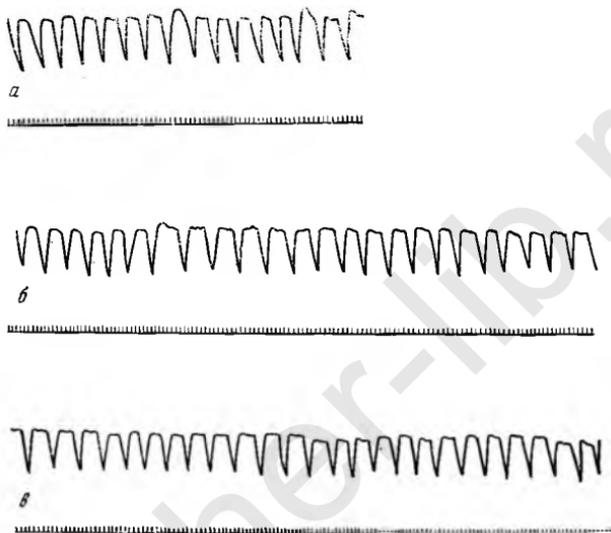


Рис. 67. Кимограмма дыхательных движений плода собаки (204 г).

а — до вдыхания матерью газовой смеси; б — через 2 минуты после начала вдыхания смеси (с 18% содержанием углекислого газа); в — через 10 минут после начала вдыхания газовой смеси.

Рис. 67 и 68 свидетельствуют об отсутствии каких-либо изменений как в частоте дыхательных движений, так и в величине артериального давления в связи с повышением напряжения двуокиси углерода в крови матери.

На рис. 69 в целях сопоставления приведена кривая, характеризующая реакции дыхательной и сердечно-сосудистой систем у матери (морфино-эфирный наркоз) при вдыхании ею газовой смеси с 18% содержанием углекислого газа. На кривой можно видеть обычную реакцию, характеризующуюся значительным увеличением амплитуды и ритма дыхательных движений, сопряженную с реакцией подъема артериального давления. Хорошо известно, что введение в кровь взрослой собаке молочной кислоты даже в небольшом количестве вызывает увеличение легочной вентиляции (увеличение амплитуды и ритма

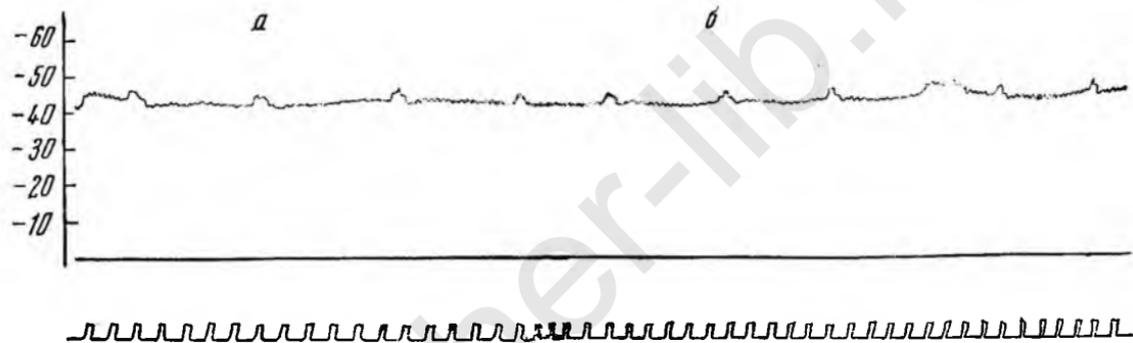


Рис. 68. Кимограмма артериального давления плода собаки, вдыхавшей газовую смесь с 18% содержанием углекислого газа.

а — на 1-й минуте экспозиции; б — на 5-й минуте экспозиции.

дыхательных движений), учащение сердечного ритма и подъем артериального давления. Эти реакции выражены тем резче, чем большее количество молочной кислоты вводится в кровь животного. Введение молочной кислоты в 5% растворе плоду собаки в дозе менее 0,5 мл может не вызвать никакой реакции как со стороны дыхательной, так и сердечно-сосудистой системы. Введение молочной кислоты в дозе 0,5 мл и выше, как правило, вы-

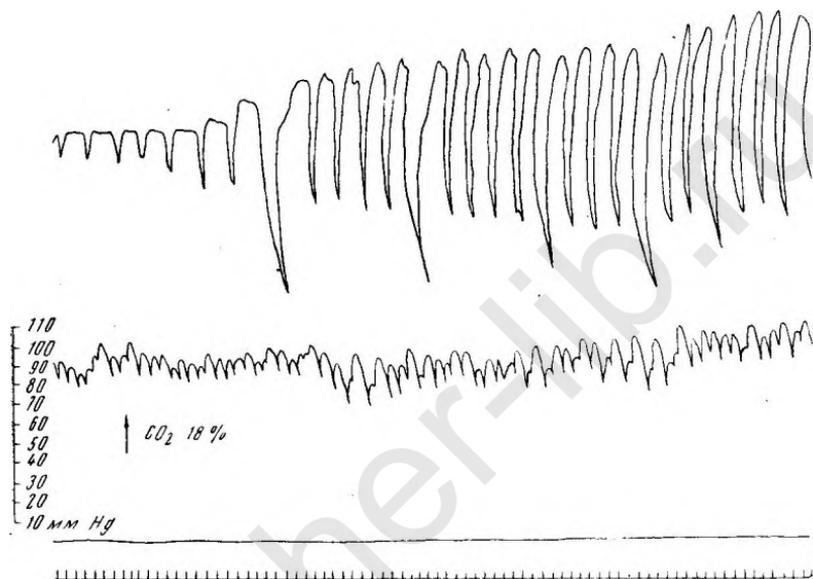


Рис. 69. Кимограмма дыхания (верхняя линия) и артериального давления (вторая линия сверху) взрослой собаки. Стрелкой отмечено начало вдыхания газовой смеси с 18% содержанием углекислого газа. Третья линия сверху — нулевая линия. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

зывает торможение внутриутробных дыхательных движений, урежение сердечного ритма и небольшое падение артериального давления.

На рис. 70 приведена кривая, полученная у взрослой собаки (морфино-эфирный наркоз), которой в наружную яремную вену был введен 5% раствор молочной кислоты в дозе 1 мл/1 кг. На кривой видны описанные выше реакции дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

На рис. 71 изображена кривая, полученная у плода собаки (198 г), связанного с матерью через пуповину. В наружную яремную вену плода введено 0,8 мл 5% раствора молочной кислоты. При такой дозе в крови плода из бикарбоната должно вытесниться большое количество двуокиси углерода и, казалось бы, оказать стимулирующее действие на центры дыха-

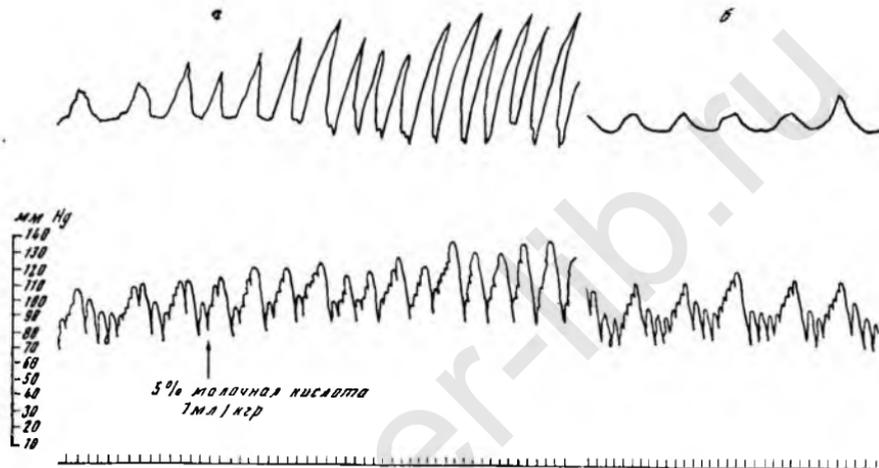


Рис. 70. Кимограмма дыхания (верхняя линия) и артериального давления (средняя линия) взрослой собаки. Нижняя линия — отметка времени в секундах и нулевая линия.

а — стрелкой отмечено внутривенное введение 5% раствора молочной кислоты в дозе 1 мл/кг;
б — кимограмма дыхания и артериального давления через 15 минут после введения.

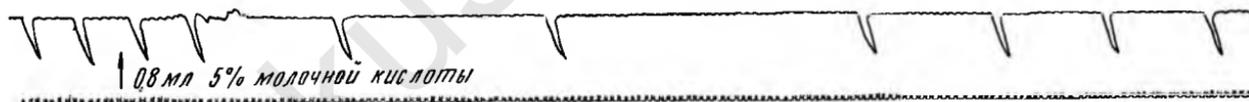


Рис. 71. Кимограмма дыхательных движений плода собаки (198 г). Внутривенное введение плоду 5% раствора молочной кислоты в количестве 0,8 мл отмечено стрелкой. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

ной и сердечно-сосудистой систем. Однако на кривой можно видеть, что после введения молочной кислоты плод ответил значительно выраженным торможением внутриутробных дыхательных движений, в то время как при введении 0,5 мл 5% раствора молочной кислоты дыхание не изменялось, но отмечалось лишь небольшое обратимое падение давления (рис. 72).

На рис. 73, а приведена кривая, полученная у плода собаки, которому введен внутривенно 5% раствор молочной кислоты в количестве 1 мл на весь плод. На кривой можно видеть реак-

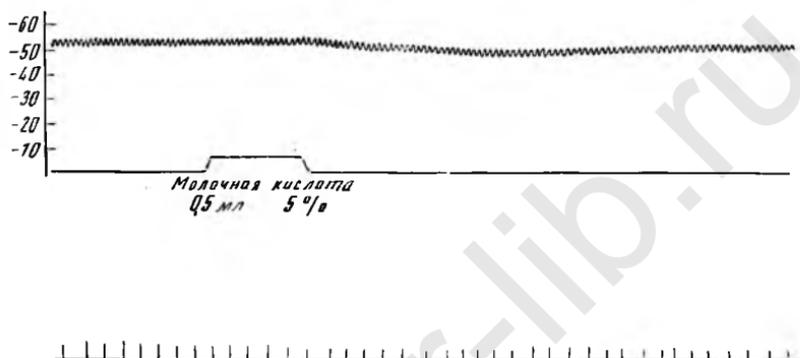


Рис. 72. Кимограмма артериального давления плода собаки (200 г). Внутривенное введение плоду 0,5 мл 5% раствора молочной кислоты отмечено подъемом средней линии. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

цию значительно выраженного обратимого урежения сердечного ритма. На рис. 73, б представлен другой вариант реакции в ответ на внутривенное введение молочной кислоты, выразившийся в заметном снижении давления без изменения частоты сокращений сердца.

Гезелл и Гертцман (Gesell и Hertzman, 1926а, 1926в) обнаружили, что внутривенное введение двууглекислого натрия собаке, подвергшейся наркозу, вызывает уменьшение кислотности крови и увеличение легочной вентиляции (увеличение амплитуды и ритма дыхательных движений). Подобное действие двууглекислого натрия было обнаружено и у человека (Хетени, Холло и Вейсс (Hetenyi, Hollo и Weiss, 1925).

Плоды собак не обнаруживают подобных реакций, о чем убедительно свидетельствуют кривые, изображенные на рис. 74 и 75.

Итак, можно считать доказанным экспериментально, что углекислый газ во внутриутробном периоде не имеет того значения в регуляции деятельности дыхательной (и сердечно-сосудистой) системы, какое он имеет у взрослого организма.

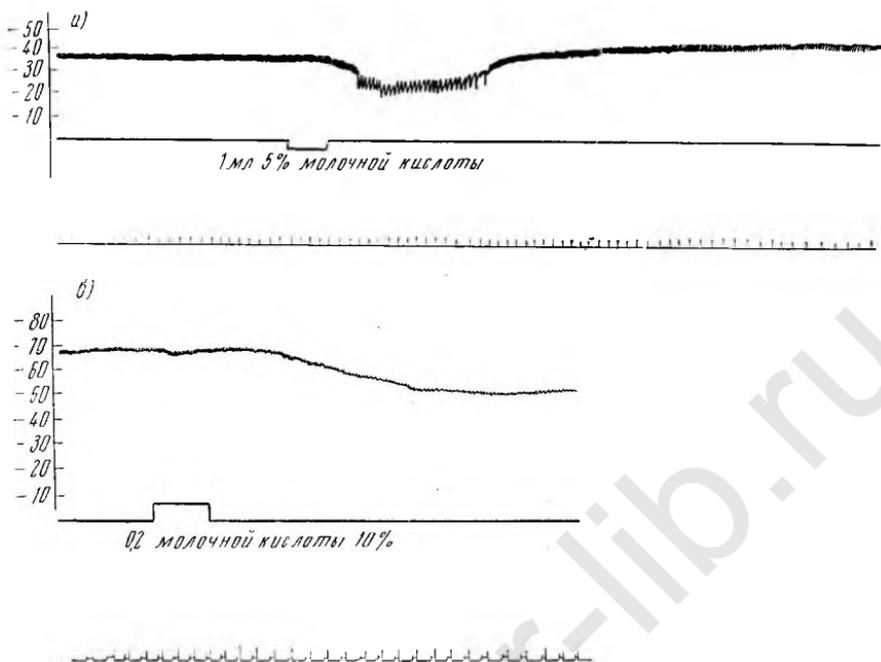


Рис. 73. Кимограммы артериального давления плода собаки (188 г). Внутривенное введение в вену плода молочной кислоты отмечено опусканием средней линии. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

а — введение 1 мл 5% раствора, б — введение 0,2 мл 10% раствора.

Какова роль изменения содержания кислорода во внутриутробном периоде в качестве фактора регуляции деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой систем плода?

У 12 беременных собак мы исследовали влияние снижения содержания кислорода во вдыхаемом ими воздухе на дыхательные движения и кровообращение плодов.

Зависимость возникновения и прекращения дыхательных движений у плода от степени насыщения крови пупочной вены кислородом можно наблюдать в какой-то мере даже простым глазом. Такие наблюдения лучше всего производить на плодах кошки, сделав достаточно доступной для этого пуповину. При продолжительном наблюдении можно видеть, что дыхательным движениям соответствует хорошо выраженный алый цвет крови, не исчезающий тотчас после прекращения дыхательных движений. Лишь через несколько минут (от 3 до 10 и более) можно видеть, что пупочная вена постепенно теряет свой выраженный алый цвет. Уменьшение степени насыщения крови пупочной вены кислородом вновь вызывает дыхательные движения, и кровь

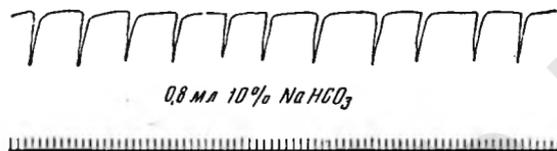


Рис. 74. Кимограмма дыхательных движений плода собаки (182 г). Стрелкой отмечено начало внутривенного введения 0,8 мл 10% двууглекислого натрия. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

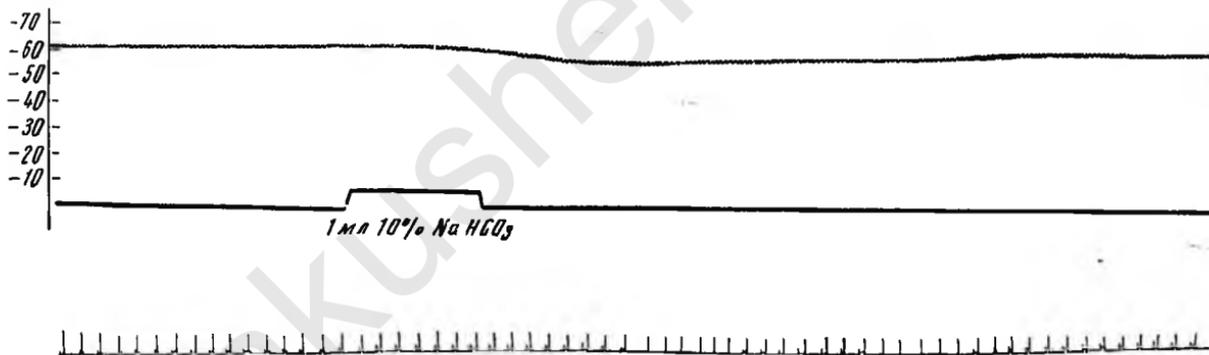


Рис. 75. Кимограмма артериального давления плода собаки (203 г). Внутривенное введение 1 мл 10% двууглекислого натрия отмечено подъемом средней линии. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

пупочной вены вновь приобретает более выраженный алый цвет. На основании этих наблюдений можно было бы полагать, что апноэ плода вызывается увеличением степени насыщения его крови кислородом, а возникновение внутриутробных дыхательных движений — постепенным развитием гипоксемического состояния у плода.

В упомянутой выше серии опытов на 12 беременных животных у плодов собаки, извлеченных из полости матки и сохранявших связь с матерью через пуповину, записывалось у одних артериальное давление, у других — дыхательные движения, у третьих — одновременно и то и другое. Наряду с этим электрокардиографически регистрировалось изменение ритма сокращения сердца у плода.

Если у плода, извлеченного из полости матки посредством кесарева сечения, в течение длительного времени имеет место апноэ, то вдыхание матерью газовой смеси, содержащей 18% кислорода, вызывает у плода дыхательные движения через 1—3 минуты. При каждом дыхательном движении у плода образуется отрицательное давление, колеблющееся в пределах от —40 до 60 мм водяного столба. После того как мать прекращает вдыхать газовую смесь, у плода через 3—5 минут вновь наступает апноэ.

На рис. 76 приведена кривая артериального давления, полученная в одном из опытов на плоде собаки. Кривая *a* показывает постепенное возникновение дыхательных колебаний артериального давления. Вместе с возникновением дыхательных движений можно видеть небольшое учащение сердечного ритма (на 25 ударов в минуту) и соответствующий этому учащению небольшой подъем артериального давления. Кривая *b* свидетельствует об исчезновении дыхательных колебаний артериального давления и некотором урежении сердечного ритма у плода в связи с прекращением вдыхания газовой смеси матерью. Если собаке давать вдыхать газовую смесь с 16% содержанием кислорода, то при этом у плода возникнет несколько бо́льшая амплитуда дыхательных движений с образованием отрицательного давления от —70 до —80 и в отдельных случаях даже —90 мм водяного столба. Хотя отрицательное давление увеличивается в грудной полости до —90 мм, у плода собаки легкие при этом давлении продолжают оставаться в состоянии ателектаза.

На рис. 77 приведена кривая, полученная у плода собаки, у которого были перерезаны блуждающие и синокаротидные нервы. У денервированного таким образом плода одновременно регистрировались дыхательные движения и артериальное давление. На кривой *a* можно видеть редкие дыхательные движения небольшой амплитуды, при которых отрицательное давление в грудной полости не превышало —10, —15 мм водяного столба. Кривая *b* показывает, что на гипоксемию у матери плод ответил учащением дыхательных движений и увеличением их амплитуды

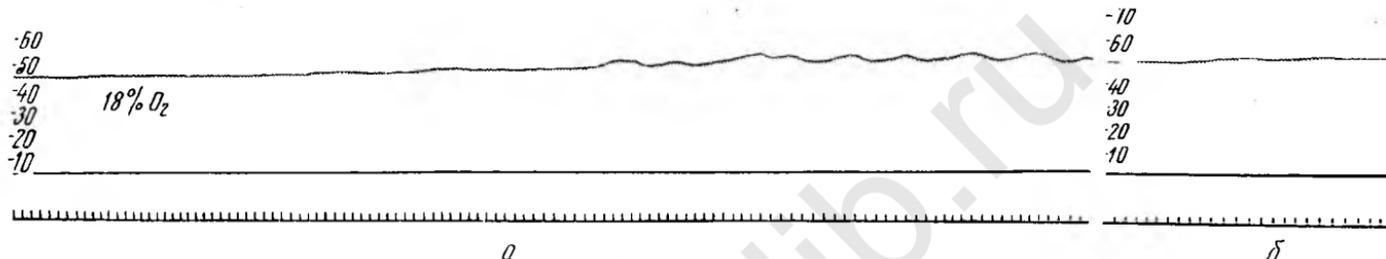


Рис. 76. Кимограмма артериального давления (верхняя линия) плода собаки (220 г). Средняя — нулевая линия. Нижняя — отметка времени в секундах.

а — при вдыхании матерью газовой смеси с 18% содержанием кислорода; б — при переключении матери на вдыхание воздуха.

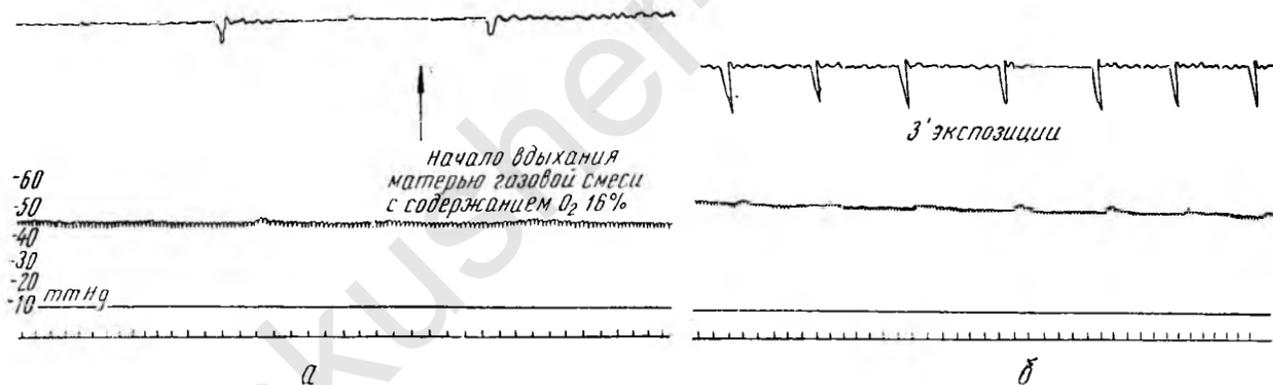


Рис. 77. Кимограммы дыхательных движений (верхняя линия) и артериального давления (вторая линия сверху) плода собаки с перерезанными блуждающими и синокаротидными нервами.

а — до и после начала вдыхания матерью газовой смеси с 16% содержанием кислорода; начало вдыхания обозначено стрелкой; б — то же через 3 минуты после начала экспозиции.

с образованием отрицательного давления — 40 мм водяного столба. Можно видеть, что плод адаптируется к гипоксемии, возникшей у матери, не только изменением дыхания, но и учащением сердечного ритма, что в свою очередь обуславливает подъем артериального давления. Наряду с учащением дыхательных движений подъем артериального давления увеличивает скорость кровообращения плода, вследствие чего увеличивается количество кислорода, переходящего за единицу времени из материнской крови в кровь плода.

Является ли приспособление к гипоксемии у плода сходным по механизму своего происхождения с механизмом приспособления к гипоксемии у взрослой собаки? Как известно, взрослая собака отвечает на гипоксемию сходными реакциями дыхательной и сердечно-сосудистой систем. При уменьшении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе взрослая собака отвечает увеличением легочной вентиляции и минутной отдачи сердца. Увеличение минутной отдачи сердца достигается в основном за счет учащения сердечного ритма. Подобной же реакцией на острую гипоксемию отвечает и взрослый человек.

Многочисленными исследованиями, начиная с К. Гейманса (1929, 1940), доказано, что приспособительная реакция к гипоксемии по механизму своего возникновения является рефлекторной. Рецептивным полем этого рефлекса являются хеморецепторы синокаротидной и сердечно-аортальной зон, стимулируемые снижением парциального давления кислорода в плазме крови. В случае гипоксемии у взрослой собаки наряду с увеличением легочной вентиляции и минутной отдачи сердца возрастает кислородная емкость крови. Последняя реакция обязана выходу эритроцитов из кровяных депо, прежде всего из селезенки. Эта реакция также представляет собой рефлекс, осуществляемый через синокаротидные и сердечно-аортальные нервы (А. П. Полосухин, 1937, 1938а, 1938б, 1947, 1948, и др.) После перерезки синокаротидных и сердечно-аортальных нервов у взрослой собаки перечисленные выше приспособительные реакции, вызывающие изменение дыхания и кровообращения, не осуществляются.

Как было показано на рис. 77, у плода перерезка блуждающих и синокаротидных нервов не изменяет реакцию со стороны дыхания и кровообращения на гипоксемию. Данные, полученные нами на плодах, позволяют прийти к заключению, что реакция их на гипоксемию матери имеет центральное, а не рефлекторное происхождение. Гипоксемический состав крови плода, возникающий в связи с гипоксемией у матери, действует непосредственно на дыхательный центр и центр симпатической иннервации сердца. Однако у нас нет достаточных оснований утверждать, что в естественных физиологических условиях на весьма малые и менее резко выраженные изменения напряжения кислорода плод не способен отвечать рефлекторными реак-

циями со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Такая возможность не может быть исключена, если принять во внимание морфологические исследования, установившие наличие примитивных и еще мало дифференцированных, по-видимому, не только прессо-, но и хеморецепторов в синокаротидной и аортальной зонах у плодов человека (А. А. Смирнов, 1952; Б. А. Долго-Сабуров, 1952).

Вместе с тем необходимо отметить, что при изучении регуляции функций различных систем органов мы неоднократно наблюдали, как реакция, имевшая центральное происхождение, с переходом на следующий этап онтогенеза начинала осуществляться рефлекторно в связи с новым типом взаимодействия со средой, осуществлявшимся через соответствующие рецептивные поля.

При гипоксемическом состоянии у плода, вызываемом остро развивающейся гипоксемией у матери, мы ни разу не наблюдали увеличения кислородной емкости крови, определявшейся при помощи манометрической модели аппарата ван Слайка, или увеличения числа эритроцитов, определявшегося обычным образом в счетной камере (наблюдения были произведены С. И. Еникеевой и Н. Е. Озерцковской).

Следовательно, хотя плод уже способен отвечать на остро развивающуюся гипоксемию у матери такой важной приспособительной реакцией, как повышение деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой систем, в этом периоде еще отсутствует не менее существенная приспособительная реакция — увеличение кислородной емкости крови вследствие выхождения эритроцитов из кровяных депо (главным образом из сокращающейся селезенки).

Наши опыты позволяют прийти к заключению, что регуляция деятельности дыхательного центра во внутриутробном периоде является исключительно центральной, т. е. автоматической или гуморальной. Нам пока неизвестна более детально роль двуокиси углерода в регуляции автоматической деятельности дыхательного центра во внутриутробном периоде. Вместе с тем нами обнаружена высокая чувствительность дыхательного центра во внутриутробном периоде к весьма небольшим изменениям степени насыщения крови плода кислородом.

Мы проанализировали реакцию плода на тот характер аноксического состояния у матери, который, согласно общепринятой классификации, называется аноксической аноксией и вызывается снижением напряжения кислорода в артериальной крови вследствие снижения содержания кислорода во вдыхаемом воздухе.

Указанным типом реакции как со стороны дыхания, так и в некоторых случаях со стороны сердца плод отвечает и на тот характер аноксического состояния у матери, который известен под названием анемической аноксии. При этом типе аноксии напря-

жение кислорода в артериальной крови нормальное; уменьшается лишь количестве гемоглобина. В остром опыте у беременной собаки этот тип аноксии вызывался в наших наблюдениях кровопусканием. Мы не знаем объема циркулирующей крови у беременной собаки, особенно во второй половине беременности. При кровопускании мы исходили из общепринятого представления, согласно которому объем крови у взрослой собаки равен $\frac{1}{13}$ веса тела. Если плод собаки, извлеченный из полости матки посредством кесарева сечения, находится в течение длительного периода в состоянии апноэ, то при выпускании у матери крови в количестве, равном $\frac{1}{8}$ или $\frac{1}{6}$ ее объема, у плода отмечается возникновение дыхательных движений и в некоторых случаях учащение ритма сердца (Э. И. Аршавская).

Таким образом, и в случае анемической аноксии плод может компенсировать обеднение материнской крови кислородом и тем самым обеднение кислородом своей собственной фетальной крови, увеличением скорости кровообращения, что достигается дыхательными движениями и учащением сердечного ритма.

Подобную же реакцию со стороны дыхания при анемической аноксии у матери мы наблюдали и в клинике. В родильном доме имени Клары Цеткин нами были проведены наблюдения над 23 беременными женщинами с симптомами анемии в конце беременности — на VIII, IX и X месяце. У женщин, бывших под нашим наблюдением, содержание гемоглобина в крови равнялось 45, 40 и 35%.

У всех исследованных нами женщин наблюдались непрерывные дыхательные движения плода с весьма выраженной амплитудой, величину которой можно было оценивать не только с помощью пневмографической регистрации, но и простым глазом через стенку живота матери. Благодаря реакции, обнаруживаемой дыхательной системой, рост и развитие у наблюдавшихся нами плодов не испытывали задержки. Вес и длина тела у 12 родившихся детей не отличались от нормы; у 5 новорожденных вес колебался в пределах 2800—3100 г; у 6 вес и длина тела превышали нормальные величины.

На рис. 78 представлена кривая внутриутробных дыхательных движений, полученная у беременной Л. в сроки, соответствующие концу IX или началу X месяца беременности. Во время беременности содержание гемоглобина колебалось в пределах 38—42%. Кривая показывает значительно увеличенные амплитуды дыхательных движений у плода, а также небольшую длительность перерыва в осуществлении дыхательных движений. У данного плода длительность перерыва колебалась от нескольких секунд до 10—15 минут. Характер дыхательных движений побуждал нас подозревать, что размеры новорожденного превышают нормальные. Так как вследствие увеличения скорости кровообращения плода увеличивается количество крови, протекающей через капилляры плаценты в единицу време-

ни, можно было думать, что плод не только компенсирует свои потребности в кислороде, но и получает питательные вещества в количестве, превышающем его запросы. Наш прогноз был оправдан — при рождении вес новорожденного был равен 4400 г, длина — 53 см.

Наблюдения, проведенные нами на беременных женщинах с пониженным содержанием гемоглобина, а также наблюдения в условиях острого опыта на беременных собаках (кровопускание) побудили нас провести специальную серию опытов, задачей которых являлось проследить влияние хронической анемической аноксии, создаваемой кровопусканием, у беременных крольчих в первую, вторую и третью трети беременности на рост и развитие плодов.

Соответствующие наблюдения были сделаны Л. С. Галеевой (19506) и нами. В острых опытах на беременных крольчихах



Рис. 78. Кимограмма внутриутробных дыхательных движений плода человека (верхняя линия) и дыхания матери (средняя линия). Нижняя линия — отметка времени в секундах.

третьей трети беременности нами было обнаружено, что вдыхание газовой смеси со сниженным содержанием кислорода до 18%, так же как и у беременных собак, вызывает стимуляцию дыхательных движений у плода как по ритму, так и по амплитуде. Поскольку острые опыты на беременных крольчихах мы производили, не прибегая к наркозу, осуществление описываемых наблюдений после 25-го дня беременности представляет значительные трудности. Примерно после 25-го дня беременности вдыхание газовой смеси со сниженным содержанием кислорода обуславливает увеличение сократительной активности матки, преждевременное отслоение плаценты и рождение плода. В период между 20-м и 25-м днем беременности снижение содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси до 14% и в особенности до 12% после кратковременной стимуляции внутриутробных дыхательных движений вызывает угнетение их (урезание и остановку).

При вдыхании газовой смеси со сниженным содержанием кислорода во второй трети беременности, в периоде между 15-м и 20-м днями, также имеет место стимуляция внутриутробных дыхательных движений, но менее выраженная как по длитель-

ности протекания, так и по амплитуде. Угнетение внутриутробных дыхательных движений во второй декаде беременности можно наблюдать при снижении содержания кислорода до 16 и особенно до 14%. В хронических наблюдениях с кровопусканием мы также исходили из предположения, что у беременной крольчихи объем крови равен $\frac{1}{13}$ веса тела. В соответствующих опытах количество выпускаемой крови колебалось в пределах от $\frac{1}{10}$ до $\frac{1}{3}$ объема всей крови. Этот объем выпускался порциями из вены уха один раз в день в течение 3—4 дней подряд. Как у подопытных беременных крольчих, так и у новорожденных плодов определялось количество эритроцитов и содержание гемоглобина. У новорожденных кроликов, помимо определения веса и длины тела, проводилась общая клинико-физиологическая характеристика их состояния.

В этих опытах ставилась задача проследить влияние хронически развивающейся гипоксии на развитие плодов. Необходимо при этом отметить, что во время каждого кровопускания наряду с уменьшением кислородной емкости крови у матери естественно допустить уменьшение количества крови, протекающей через материнскую часть плаценты. Этот фактор также должен способствовать развитию гипоксического состояния у плода.

В связи с кровопусканием содержание гемоглобина и количество эритроцитов у наших подопытных беременных крольчих либо совсем не менялось, либо несколько увеличивалось, либо снижалось и весьма значительно, если объем выпущенной крови равнялся $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{3}$ всей крови. Так, например, у беременных крольчих № 15, 16, 12, 13, 3, 9, 7, 2, 17 количество эритроцитов в связи с хроническим кровопусканием снизилось: с 4 700 000 до 4 300 000; с 4 650 000 до 4 230 000; с 3 980 000 до 2 600 000; с 4 360 000 до 3 060 000; с 4 750 000 до 3 270 000; с 4 870 000 до 4 100 000; с 5 480 000 до 4 100 000; с 5 010 000 до 4 105 000; с 4 730 000 до 3 080 000.

Крольчихи, у которых состояние хронической анемической аноксии создавалось в пределах третьей трети беременности, т. е. после того как у них в основном завершалось образование плаценты и дальнейший рост ее, как правило, рожали в срок. Вес рождавшихся крольчат мало отличался от нормального и в большинстве случаев колебался в пределах 40—55 г. Новорожденные крольчата характеризовались признаками физиологической зрелости. Лишь в случаях, когда объем выпущенной крови у беременной крольчихи в третьей трети беременности достигал $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{5}$, можно было наблюдать новорожденных с признаками физиологической незрелости, хотя вес их мог колебаться также в пределах 40—50 г.

Существенно, однако, отметить следующее: в большинстве случаев, особенно у новорожденных крольчат с признаками физиологической зрелости, количество гемоглобина и эритро-

цитов не только оставалось в норме, но и превышало таковую. Согласно данным Е. Г. Зиновьевой (1941), количество эритроцитов у новорожденных кроликов колеблется в среднем от 3 800 000 до 4 000 000. По данным С. И. Еникеевой, количество эритроцитов у новорожденных кроликов породы шиншилла колеблется в пределах от 3 400 000 до 4 000 000, составляя у большинства новорожденных 3 600 000. В наблюдениях Л. С. Галеевой у подопытных новорожденных кроликов количество эритроцитов превышало 4 000 000, доходя в отдельных случаях до 5 000 000 с лишним.

Эти данные позволяют заключить, что снижение кислородной емкости крови у матери, создаваемое кровопусканием, может быть стимулирующим поводом для эритропоэза и тем самым для увеличения кислородной емкости крови у плода. Можно полагать, что увеличение числа эритроцитов у новорожденных кроликов, родившихся от крольчих, подвергавшихся во время беременности кровопусканию, также представляет собой форму приспособления к состоянию анемической аноксии у матери.

Этот факт особенно интересен потому, что, как указывалось выше, при острых аноксических состояниях у беременных собак и крольчих плоды не отвечают увеличением кислородной емкости, т. е. увеличением числа эритроцитов и гемоглобина, вследствие освобождения кровяных депо.

У взрослых животных увеличение кислородной емкости при острых аноксических состояниях (первичная гиперглобулия) достигается освобождением кровяных депо и в первую очередь сокращением селезенки. Сокращение селезенки при острых аноксических состояниях у взрослого организма представляет собой рефлекторную реакцию, рецептивным полем которой являются хеморецепторы синокаротидной и сердечно-аортальной зон, раздражаемые гипоксемическими состояниями различного происхождения. А. П. Полосухиным (1937, 1938а, 1938б, 1947, 1948) было установлено, что щенки примерно до полуторамесячного возраста не способны отвечать рефлекторным сокращением селезенки при раздражении синокаротидной и сердечно-аортальной зон.

Н. В. Лауэр (1946, 1949) указывает, что новорожденные кролики в условиях острой аноксии, создаваемой кратковременным понижением барометрического давления, не отвечают увеличением числа эритроцитов. Лишь после двухчасового пребывания в разреженной атмосфере, соответствующей высоте 12 000 м, у новорожденных кроликов, по данным Н. В. Лауэр, число эритроцитов увеличивалось на 500 000 — 700 000.

Вместе с тем полученные нами данные позволяют предполагать, что в ответ на хронические аноксические состояния у матери плоды в период установившегося плацентарного кровообращения способны отвечать приспособительной реакцией, выра-

жающейся в повышенной деятельности кровотовающих органов (увеличение эритропоза — вторичная гиперглобулия), подобно тому как это имеет место во внеутробном периоде.

Е. В. Кравкова (1954) обнаружила, что у беременных женщин с заболеваниями сердца в крови плодов, начиная с IV месяца внутриутробной жизни и старше, содержание гемоглобина и количество эритроцитов выше, чем у плодов, развивающихся нормально. Обнаруженное различие Е. В. Кравкова трактует как реакцию приспособления плода к кислородному голоданию, какое естественно заподозрить у беременной матери, страдающей тем или иным заболеванием сердечно-сосудистой системы.

С. Г. Крыжановский (1950) на основании изучения эмбрионального развития у рыб приходит к выводу, что при недостатке кислорода все развитие закономерно перестраивается таким образом, чтобы удовлетворить кислородную потребность развивающегося зародыша. В случаях кислородной недостаточности в яйцах рыб обильно откладываются пигменты, у эмбрионов ускоренно развиваются многочисленные эритроциты и кровеносная система; создаются специальные, чрезвычайно увеличенные, органы дыхания. При избытке кислорода в окружающей среде все развитие закономерно изменяется в противоположную сторону, т. е. организм защищается от избыточного кислорода. В условиях избытка кислорода яйца откладываются почти или совсем без пигмента, эритроциты появляются в ничтожном количестве и чрезвычайно поздно, эмбриональные органы дыхания совсем не развиваются.

С. Г. Крыжановский подчеркивает, что нормальное протекание жизненных процессов требует определенных количеств кислорода: организму на всех этапах его индивидуального развития вредит и недостаток кислорода, и его избыток.

И. И. Лихницкая (1950) установила, что под влиянием пребывания беременных крольчих и беременных морских свинок в условиях аноксической аноксии и в условиях анемической аноксии, создаваемой кровопусканием, кислородосвязующие свойства гемоглобина плода изменяются таким образом, что форма кривой диссоциации утрачивает свой фетальный характер и приближается к форме кривой диссоциации взрослого организма. Это изменение резко выражено у морской свинки, чем у коолика.

Вместе с тем И. И. Лихницкая указывает, что аноксия аноксического или анемического типа, создаваемая в течение беременности у морских свинок, обуславливает увеличение кислородной емкости крови у плода.

Мы имели возможность наблюдать в родильном доме № 6 больную П.

Больная П. поступила в родильный дом 14/XI 1948 г. с диагнозом анемии (беременность 4^{1/2} месяца). В родильном до-

ме был поставлен клинический диагноз: гипопластическая анемия макроцитарного типа. Кровь при поступлении: Hb 30%, эр. 1 890 000, цветной показатель 0,83; РОЭ 60 мм в час. Уже в ближайшие 2—3 недели пребывания в родильном доме содержание гемоглобина снизилось до 25, 20, 18%. Начиная с VI месяца беременности и до конца ее больной было произведено 38 переливаний эритроцитарной массы в количестве от 150 до 250 мл. За время беременности всего перелито 6950 мл крови. Реакции на переливание крови не было [группа крови А (II)]. К концу беременности содержание гемоглобина доведено до 56%. В течение всего времени пребывания в родильном доме моча нормальная. Ритм сердцебиения у плода в течение беременности колебался в пределах 130—140 ударов в минуту. Пневмографическая регистрация дыхательных движений у плода не могла быть осуществлена. Наблюдаемые глазом через стенку живота матери дыхательные движения плода имели амплитуду, несколько превышающую таковую у плода в условиях нормальной беременности. По сравнению с амплитудой, наблюдаемой нами иногда у беременных женщин при анемии с содержанием гемоглобина 35—40%, в данном случае амплитуда внутриутробных дыхательных движений была несколько ниже.

Роды 13/IV 1949 г. Новорожденный ребенок (мальчик): вес 3150 г, длина 52 см. Окружность головы 35 см; окружность груди 33 см. Кровь: Hb 85%, эр. 5 100 000, цветной показатель 0,85. Так называемая физиологическая потеря веса — 150 г. Ребенок был выписан 17/V 1949 г. с весом 3140 г. Согласно общеклинической характеристике, ребенок считался нормальным. Мы хотели бы, однако, обратить внимание на то, что, невзирая на пребывание в родильном доме в течение 1 месяца и 4 дней, ребенок выписался с весом на 10 г ниже веса при рождении. Мы привели этот случай, поскольку он позволяет понять, как значительно может быть выражена способность плода компенсировать даже такие резко выраженные явления анемической аноксии, какие имели место у больной П.

Мы полагаем, что для развивающегося плода явления анемической аноксии у матери являются, по-видимому, менее угрожающими по сравнению с явлениями аноксической аноксии. В случаях анемической аноксии, невзирая на то, что содержание гемоглобина и количество эритроцитов могут значительно снизиться, парциальное давление кислорода в плазме крови ничем не отличается от напряжения кислорода в нормальном состоянии. В случаях же аноксической аноксии, несмотря на нормальное содержание гемоглобина и количества эритроцитов, угрожающим для развивающегося плода является недостаток парциального давления кислорода в плазме крови.

Можно полагать, что в период плацентарного кровообращения плод способен компенсировать также и те аноксические состояния у матери, которые создаются вследствие недостаточ-

ности функции сердечно-сосудистой системы при тех или иных формах патологии ее. Наряду с этим естественно предположить, что снижается скорость течения крови не только в тканях тела у матери, но и в межворсинчатых пространствах материнской части плаценты (ишемическая или застойная форма аноксии).

Если плод способен осуществлять приспособление к аноксическим состояниям матери, естественно поставить вопрос о сравнительной степени устойчивости его к кислородному голоданию по сравнению со взрослым организмом, в частности по сравнению с матерью.

Этот существенный вопрос важен не только с теоретической стороны; он имеет большое значение и в повседневной акушерской практике. Однако до последнего времени этот вопрос еще не решен; в литературе он отражен весьма недостаточно, а экспериментально-научный анализ его начат лишь в самое последнее время.

Наши отечественные ученые (В. С. Груздев, 1914, 1919, 1922, 1928; П. Ф. Колчин, 1904; Е. Д. Рузский, 1908, и др.) подчеркивали вредное влияние недостаточного снабжения плода кислородом, которое может служить причиной возникновения уродств и других аномалий развития.

Еще в средние века было обнаружено, что пребывание на большой высоте вызывает преждевременные роды и смерть новорожденных как у животных, так и у людей [Аоста (Acosta, 1913) и др.].

Монге (Monge, 1943) на основании материалов летописей обнаружил, что завоеватели-испанцы, поселившиеся в горах Боливия на высоте 14 000 футов, не имели потомства в течение 58 лет. В 1535 г. столица Перу была перенесена с высоты 11 500 футов в Лиму, расположенную на уровне моря, так как домашние животные и птицы не имели потомства. По Монге, мертворождаемость и смертность новорожденных детей в высокогорных районах Южной Америки столь велики, что жительницы гор спускаются на время родов в низменные местности. По материалам автора, беременность на высотах часто заканчивается выкидышем и преждевременными родами.

Фендер, Нефф и Бингер (Fender, Neff и Binger, 1946) исследовали беременных собак в условиях низкого барометрического давления, при котором концентрация кислорода доводилась до 4—6%. 20—30-минутное пребывание в этих условиях в последнюю треть беременности вызывало у собак преждевременные роды. В то время как собаки оставались в живых, плоды, родившиеся в этих условиях, погибали в течение первых суток или в ближайшие 2—3 дня внеутробной жизни.

Эти же авторы описывают опыт на беременной собаке, которая в конце беременности подвергалась влиянию резкого недостатка кислорода. Из 5 щенков, живших в течение 5 недель, у двух обнаружены приступы эпилептического характера. Авто-

ры предполагают, что аноксия в фетальном периоде или в периоде новорожденности может быть поводом для развития эпилептических состояний во внеутробном периоде.

Буреш (Buresch, 1933), изучая отравление окисью углерода беременных свинок и беременных крольчих, наблюдал преждевременные роды нежизнеспособным плодом и рождение мертвых плодов. Заключение Буреша, что отравление матери окисью углерода не влияет на развитие плода не вытекает из материалов, полученных автором.

Э. Д. Пигарева (1947а, 1947б), изучая влияние пребывания беременных крольчих в условиях пониженного содержания кислорода на активность угольной ангидразы, обнаружила малую устойчивость зародышей кроликов к кислородному голоданию матери. Так, в условиях атмосферы, в которой содержание кислорода поддерживалось равным 15%, автору ни разу не удалось получить живой помет. В этих условиях у самок или наступал аборт, чаще на 25-м дне беременности, или эмбрионы подвергались обратному развитию — рассасывались (как показывало вскрытие). Если беременность оказывалась доношенной, крольчиха делала гнездо, но новорожденных крольчат, по видимому мертворожденных, поела.

И. И. Лихницкая (1950), подвергая беременных крольчих и беременных морских свинок в условиях барокамеры (в атмосфере, соответствующей высоте 4000 м) влиянию хронической аноксической аноксии, получила пометы только от небольшого числа животных (9) с доношенной беременностью. Широко распространенное в настоящее время представление о высокой устойчивости организма к кислородной недостаточности на ранних этапах онтогенеза возникло еще в начале прошлого столетия в связи с исследованиями новорожденных животных.

В. И. Бодяжина (1950, 1951, 1953) обнаружила, что при анемической аноксии, создаваемой у беременных крыс и крольчих массивным кровопусканием в период, соответствующий имплантации оплодотворенного яйца и развития эктоплаценты, а также в период васкуляризации плаценты, т. е. в гистотрофный период питания зародыша, нарушается не только процесс имплантации, но также и процесс развития плаценты. Вызываемые в этом периоде аноксические состояния у матери, согласно данным В. И. Бодяжиной, обуславливают морфологические изменения цитотрофобласта и нарушение васкуляризации плаценты. В. И. Бодяжина, кроме того, подвергала различным видам кислородного голодания беременных крольчих и беременных мышей с 10-го до 15-го дня беременности. Соответствующие изменения были обнаружены как в плаценте, так и у эмбриона.

При микроскопическом исследовании плацент подопытных кроликов и мышей, убитых на 15-й день беременности, В. И. Бодяжина обнаружила следующие изменения: резкое замедление

роста плодовой части плаценты, нарушение процесса формирования долек плаценты, замедление процесса васкуляризации плодовой части плаценты, а также дегенерацию эндотелия капилляров, синцития и децидуальных клеток. Кроме того, было обнаружено снижение веса зародышей в 1—1½ раза, а в некоторых случаях и в 3 раза по сравнению с весом контрольных зародышей, резкое замедление развития мозга, сердца, сосудов, крови, печени, скелета и других органов и систем, расстройство кровообращения в виде престаза, стаза и кровоизлияния, а также дегенеративные изменения в органах. На основании полученных данных В. И. Бодяжина приходит к заключению, что эмбрионы кроликов и мышей с 10-го по 15-й день беременности обнаруживают исключительно высокую чувствительность и малую устойчивость к кислородному голоданию матери.

Обратимся к экспериментальному анализу вопроса об устойчивости плода к кислородному голоданию.

Остановимся вначале на анализе реакций дыхательной системы плода при кислородной недостаточности. Выше указывалось, что небольшая степень аноксии, создаваемая у беременного животного во вторую половину беременности снижением содержания кислорода во вдыхаемом воздухе или кровопусканием, является фактором, стимулирующим внутриутробные дыхательные движения. Обеднение фетальной крови кислородом служит раздражителем для дыхательного центра у плода лишь в тех случаях, когда это обеднение не чрезмерно. Если содержание кислорода в крови плода прогрессивно снижается, то первоначальная стимуляция дыхательного центра сменяется торможением его деятельности.

У плода кошки, извлеченного из полости матки, регистрируются описанным выше методом дыхательные движения. Если пальцами слегка сжать пуповину в области пупочной вены, то в ответ на это можно видеть увеличение амплитуды дыхательных движений. При дальнейшем сжатии вплоть до закрытия просвета пупочных сосудов увеличение амплитуды сменяется вначале снижением амплитуды и, наконец, полным прекращением дыхательных движений. На рис. 79 приведены данные, полученные в соответствующем опыте на плоде кошки.

Если через 10—20 секунд после прекращения дыхательных движений разжать пуповину, то вслед за возобновлением пульсации пуповины возобновляются внутриутробные дыхательные движения с прежним ритмом и амплитудой.

У беременной собаки за 8—10 дней до естественных родов записывается артериальное давление и дыхание. Одновременно у плода, извлеченного из полости матки путем кесарева сечения, регистрируются дыхательные движения и ведется электрокардиографическая регистрация изменений деятельности сердца.

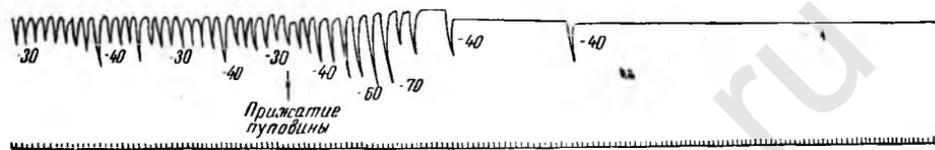


Рис. 79. Кимограмма дыхательных движений плода кошки (76 г). Цифрами отмечены величины отрицательного давления в плевральной полости. Стрелкой отмечено сжатие пуповины. Внизу — отметка времени в секундах.



Рис. 80. Кимограмма дыхания (верхняя линия) и артериального давления (вторая линия сверху) беременной собаки. Начало и конец вдыхания ею газовой смеси с 10,6% содержанием кислорода отмечены стрелками. Четвертая линия сверху — дыхательные движения плода. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

Если собаке давать вдыхать газовую смесь с содержанием кислорода 10% и ниже, то у собаки наблюдаются типичные приспособительные реакции, выражающиеся в изменении дыхания и кровообращения, плод же, связанный с матерью через пуповину, отвечает торможением дыхательных движений, вплоть до остановки их (рис. 80). На рисунке видно вслед за кратковременной стимуляцией обратимое торможение дыхательных движений плода. Через некоторое время после переключения собаки на дыхание наружным воздухом дыхательные движения плода возобновились.

Как показывает рис. 81, при большей степени гипоксемии у матери, вдыхавшей газовую смесь с 6,6% кислорода, плод не

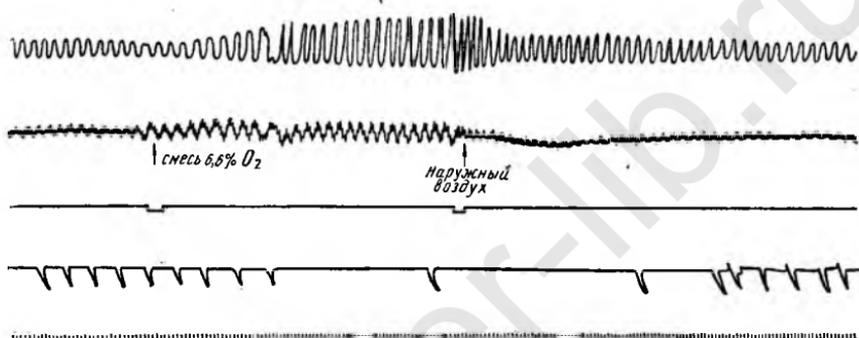


Рис. 81. Кинематограмма дыхания (верхняя линия) и артериального давления (вторая линия сверху) беременной собаки и дыхательных движений плода (четвертая линия сверху). Стрелками и опусканием третьей линии отмечены начало и конец вдыхания беременной собакой газовой смеси с 6,6% содержанием кислорода. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

ответил первой фазой, выражающейся в стимуляции амплитуды дыхательных движений. Вследствие высокой степени гипоксемии, вызванной у матери, наступившее у плода торможение дыхания прервалось возникновением дыхательных движений типа внеутробных, что выразилось в увеличении их амплитуды. При переключении матери на дыхание обычным воздухом и у плода возобновились дыхательные движения типа внутриутробных. На рис. 82 приведена электрокардиограмма плода, связанного через пуповину с матерью при вдыхании ею газовой смеси с 10% кислорода (экспозиция 2 минуты).

В этих опытах урежение ритма сокращений сердца происходило не одновременно с торможением дыхательных движений, а через некоторое время — от 10 до 30 секунд. После переключения матери на дыхание обычным воздухом восстановление нормального ритма сокращений сердца происходит не одновременно с возобновлением дыхательных движений, а также через некоторое время — от 10 до 30—40 секунд.

При указанных выше концентрациях кислорода во вдыхаемом воздухе у взрослой собаки, согласно опытам Л. А. Красновской (1941), выполненным в нашей лаборатории, поддерживается повышенная легочная вентиляция и минутная отдача сердца до 8 часов и дольше.

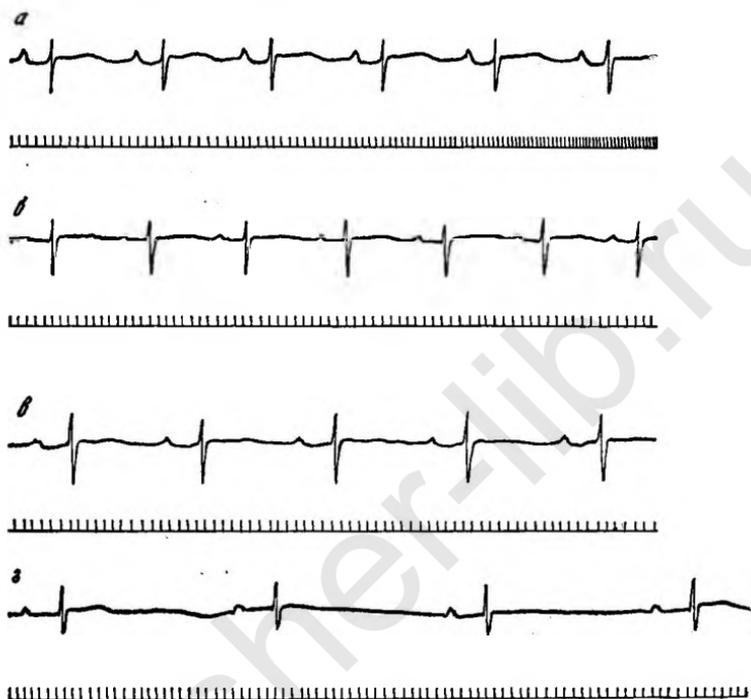


Рис. 82. Электрокардиограмма плода собаки.

а — до начала вдыхания матерью гипоксемической смеси с 10% содержанием кислорода; б — в течение первой минуты экспозиции; в — в течение второй минуты экспозиции; г — через 5 минут после переключения матери на вдыхание воздуха. Отметка времени — $\frac{1}{50}$ секунды.

Согласно наблюдениям Н. Е. Озерецковской, при содержании кислорода во вдыхаемом воздухе, равном 9—10%, степень насыщения крови кислородом у собаки снижается до 65—70%, а содержание кислорода — до 13—14%.

При содержании кислорода во вдыхаемом воздухе, равном 6%, степень насыщения крови снижается до 35—40%, а содержание кислорода в крови — до 5—8%.

Мы видим, что взрослая собака способна компенсировать гипоксемическое состояние, возникающее не только в первом, но и во втором случае, обнаруживая, таким образом, высокую степень устойчивости к недостатку кислорода во вдыхаемом воздухе, т. е. к аноксической аноксии. Взрослая собака компенсирует гипоксемию и в случае, когда содержание кислорода во

вдыхаемом воздухе равно 5 и даже 4%. Компенсаторные возможности у взрослой собаки быстро исчерпываются, как только содержание кислорода во вдыхаемом воздухе делается ниже 4%, т. е. когда процентное содержание кислорода в крови снижается до 3—4, а степень насыщения крови кислородом — до 25—30%. В этих случаях вслед за кратковременным учащением и углублением дыхательных движений наступает их остановка с последующим переходом в терминальное дыхание; вслед за резко выраженным учащением сердечного ритма до 250 ударов в минуту наступает урежение сердца и падение артериального давления, т. е. типичное состояние коллапса. Естественная постановка вопроса о сравнительной степени устойчивости к аноксической аноксии, с одной стороны, взрослого организма, с другой — плода во внутриутробном периоде сразу же встречает значительные затруднения. Такие характеристики гипоксемического состояния в артериальной крови, как 12—14% содержания кислорода и степень насыщения кислородом в среднем около 60%, требуют от взрослой собаки значительных приспособительных реакций, осуществляемых системой дыхания и кровообращения. Эти же характеристики гипоксемического состояния в артериальной крови плода (в сонной артерии) являются для него нормальным состоянием.

Во внеутробном периоде, скоро после появления первых внеутробных дыхательных движений, степень насыщения крови кислородом делается приблизительно равной 95% и сохраняется такой на протяжении всего последующего постнатального развития. Во внутриутробном периоде степень насыщения кислородом артериальной крови, снабжающей верхнюю часть туловища, равна 50%, а нижнюю часть туловища — 30%. В сопоставлении с внеутробным периодом кровь во внутриутробном периоде характеризуется как бы выраженными признаками гипоксемии. У взрослого организма, как только степень насыщения артериальной крови кислородом падает ниже 60%, ткань начинает испытывать состояние прогрессирующей гипоксии. Плод при этой и даже несколько более низкой степени насыщения крови кислородом способен полностью покрывать текущие потребности метаболизма.

Приведенные характеристики степени насыщения крови плода кислородом можно понять как нормальное физиологическое состояние, если принять во внимание значительно сниженное потребление кислорода почти у всех плодов млекопитающих. Потребление кислорода в состоянии так называемого «основного обмена» во второй половине внутриутробного периода в единицу времени и на единицу веса тела в 4—5 раз ниже по сравнению с потреблением кислорода в состоянии «основного обмена» во внеутробном периоде (Баркрофт, 1935).

Несмотря на столь сниженное потребление кислорода, плоды во внутриутробном периоде характеризуются весьма высо-

кой чувствительностью к малейшему снижению содержания кислорода в фетальной крови. Мы видели, что вначале на снижение содержания кислорода в крови плод отвечает либо возникновением дыхательных движений, если этому предшествовало состояние апноэ, либо некоторым учащением и углублением уже существовавших внутриутробных дыхательных движений, а также учащением ритма сокращений сердца. Дальнейшее даже незначительное снижение содержания кислорода в крови плода вновь вызывает состояние апноэ, незначительное прогрессирование которого связано с переходом на внеутробное дыхание. Этот тип апноэ по механизму своего возникновения существенно отличается от апноэ, вызываемого насыщением фетальной крови кислородом.

В приведенной выше серии опытов на 18 плодах у 5 беременных собак нами было обнаружено, что снижение содержания кислорода в сонной артерии плода до 10, а иногда и до 12% сопряжено с остановкой у него дыхательных движений.

Здесь следует вспомнить, что при содержании кислорода в артериальной крови, равном не только 10, но и 5%, у взрослой собаки длительное время поддерживается повышенная легочная вентиляция.

Границы изменения содержания кислорода, в пределах которых осуществляется адаптация у плода, являются чрезвычайно узкими по сравнению с теми широкими границами, в пределах которых осуществляется адаптация у взрослых собак.

Мы описали реакции дыхательной и сердечно-сосудистой систем плода собаки при вдыхании матерью газовой смеси с содержанием кислорода, равным от 18 до 6%, при сравнительно незначительной экспозиции.

На рис. 83 приведена кривая, полученная у плода собаки, связанного с матерью через пуповину. У плода регистрировалось артериальное давление и изменение его в связи с дачей матери газовой смеси с 14% содержанием кислорода, но в условиях более длительной экспозиции.

Вначале плод, как и обычно, ответил учащением и увеличением амплитуды внутриутробных дыхательных движений, что нашло соответствующее выражение в дыхательных колебаниях артериального давления (а). Однако уже к началу 3-й минуты экспозиции внутриутробные дыхательные движения и соответствующие им дыхательные колебания артериального давления прекратились. На рисунке приведен отрезок кривой (б) через 3—4 минуты после начала экспозиции, когда у плода возникло заметное урежение сердечного ритма, сопровождающееся нерезким постепенным падением артериального давления. Третий отрезок кривой (в) демонстрирует весьма сниженный сердечный ритм на 37-й минуте вдыхания матерью газовой смеси со сниженным содержанием кислорода. Ритм сердечных сокращений снизился с 250 ударов в минуту до начала вдыхания газовой

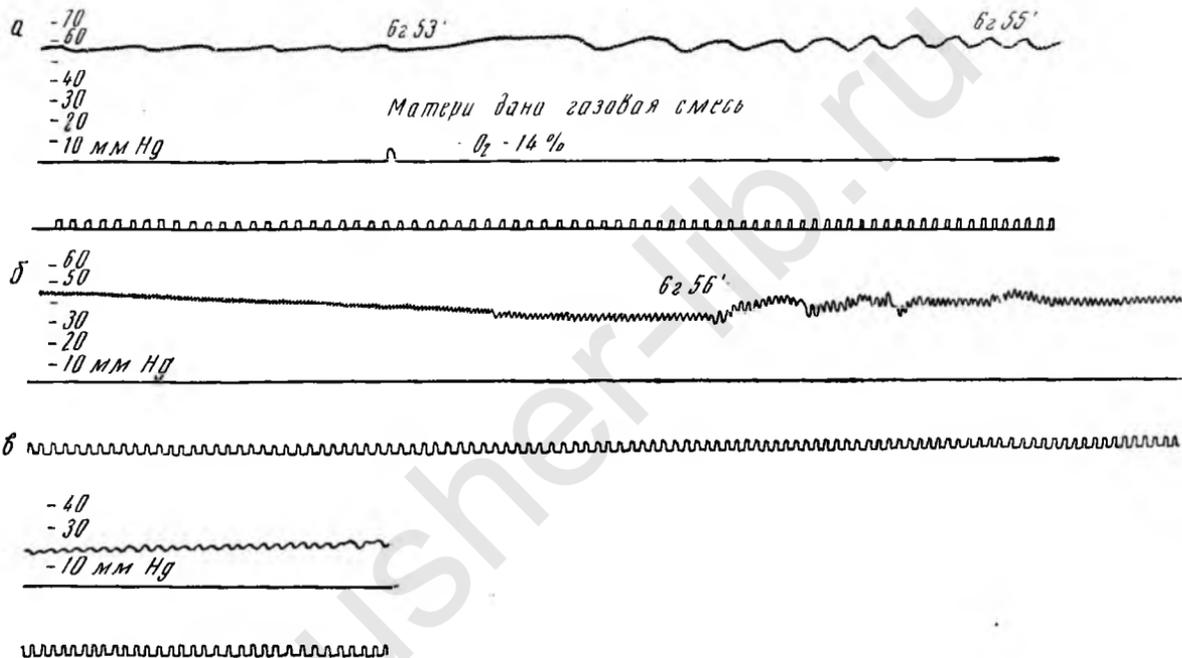


Рис. 83. Кимограмма артериального давления плода собаки (верхняя линия). Средняя линия — нулевая, нижняя — отметка времени в секундах.

а — до вдыхания и в течение 2 минут после вдыхания матерью газовой смеси с 14% содержанием кислорода; б — через 3—4 минуты после начала вдыхания; в — на 37-й минуте экспозиции.

смеси до 48 ударов в минуту после вдыхания ее. Артериальное давление снизилось с 55 до 15 мм ртутного столба. При таком низком артериальном давлении сердце сокращалось в редком ритме, дополнительно снизившемся до 40 и 30 в минуту, еще 1 час 30 минут.

На 40-й минуте экспозиции перед тем как дыхание собаки было переключено на наружный воздух, частота дыханий у нее равнялась 38 в минуту, сердечный ритм — 160 ударов в минуту, артериальное давление — 140 мм ртутного столба. Хотя на 40-й минуте экспозиции собака была переключена на наружный воздух, вследствие чего были созданы условия для устранения гипоксемического состояния и восстановления нормального парциального давления кислорода в плазме крови, плод, продолжающий сохранять связь с матерью через пуповину, не восстановил самостоятельно ни нормальный сердечный ритм, ни дыхательных движений.

Обратимся к анализу реакций, зарегистрированных в приведенном на рис. 83 опыте.

На кривой (рис. 83) можно видеть, что на 6-й минуте экспозиции ритм сердечных сокращений стал постепенно снижаться и достиг 104 в минуту. Несмотря на снижение частоты ритма более чем вдвое, уровень артериального давления не изменился. Сохранение прежнего уровня артериального давления обязано еще продолжающемуся состоянию той степени тонического возбуждения вазомоторного центра, благодаря которому увеличивается предкапиллярное сопротивление и уменьшается отток крови из артериальной системы.

Каков механизм возникновения урежения сердечного ритма при описанном развитии аноксического состояния у плода?

Если на фоне описываемого снижения частоты сердечного ритма перерезать оба блуждающих нерва на шее, что мы делали в многочисленных опытах подобного рода, то при этом никакого изменения в частоте сердечных сокращений не происходит.

Таким образом, урежение сердечного ритма, возникающее в связи с развитием аноксического состояния у плода, не является вагусным по своему происхождению.

В некоторых опытах мы наблюдали, однако, что в случаях острого развития аноксического состояния у плода быстро возникающее урежение сердечного ритма сменяется типичным учащением; если на фоне возникшего урежения перерезать оба блуждающих нерва на шее (рис. 84 и 85).

Рис. 84 показывает, что после перерезки блуждающих нервов на фоне урежения сердечного ритма наступило нерезко выраженное и кратковременное его учащение, которое вновь сменялось урежением.

На рис. 85 можно видеть, что на фоне урежения сердечного ритма, вызванного наложением клеммы на пуповину, перерезка

блуждающих нервов на шее плода вызвала заметно выраженное учащение сердечного ритма, которое сравнительно быстро вновь сменяется выраженным его урежением (В. Д. Розанова, 1958).

Можно предполагать, что в этих опытах, как и при сдавливании головки, имеет место временное или эпизодическое осуществление тонического возбуждения центров вагусной иннер-

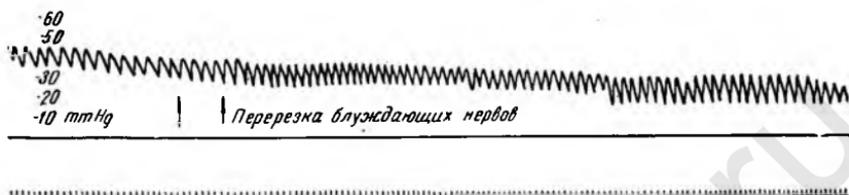


Рис. 84. Кимограмма артериального давления (верхняя линия) плода собаки (210 г) через 15 минут после внутривенного введения ему 1,5 мг цианистого калия. Перерезка блуждающих нервов отмечена стрелками. Средняя линия — нулевой уровень. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

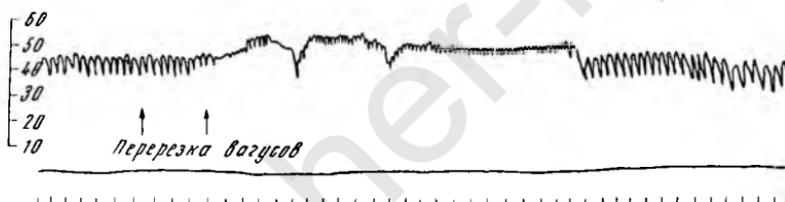


Рис. 85. Кимограмма артериального давления плода собаки (224 г) через 1 минуту после наложения клеммы на пуповину. Перерезка блуждающих нервов отмечена стрелками. Средняя линия — нулевой уровень. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

вации сердца. Необходимо отметить, что описанное урежение сердечного ритма вагусного происхождения можно видеть только у плодов поздних сроков беременности незадолго до естественных родов.

Рис. 86 свидетельствует, что плод в связи с кровопусканием у матери ответил особой формой проявления дыхательной аритмии сердца. Мы говорим об особой форме на следующем основании. У собак начиная с $2\frac{1}{2}$ —3 месяцев дыхательная аритмия сердца является естественным физиологическим состоянием, отражающим возникновение постоянного тонического возбуждения в центре вагусной иннервации сердца. Дыхательная аритмия сердца у собак выражается в учащении ритма сокращений сердца во время вдоха и в урежении во время выдоха и дыхательной паузы (С. И. Еникеева, 1951).

В разбираемом случае у плода урежение ритма сокращений сердца периодически возникало непосредственно перед началом вдоха. После выдоха и наступления дыхательной паузы ритм сокращений сердца учащался. Демонстрируемое периодическое урежение ритма сокращений сердца, неоднократно наблюдавшееся нами в подобных случаях, имеет вагусное происхождение, оно тотчас же исчезает после перерезки вагусов на шее. Демонстрируемая кривая представляет исключительный интерес и может иметь следующее объяснение.



Дыхательная аритмия у плода при гипоксии у матери

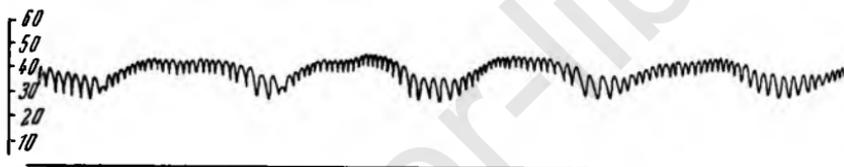


Рис. 86. Кимограмма дыхательных движений (верхняя линия) и артериального давления (вторая сверху) плода (246 г) собаки в конце выпускания у нее $\frac{1}{6}$ объема крови из бедренной артерии. Третья линия сверху — нулевой уровень. Внизу — отметка времени в секундах.

В связи с гипоксемией у матери возникающая гипоксемия у плода действует в качестве раздражителя клеток центра вагусной иннервации сердца и дыхательного центра. Возникающее дыхательное движение, сопряженное с образованием отрицательного давления в грудной полости, увеличивает скорость кровообращения у плода и тем самым количество крови, протекающее через капилляры плаценты в единицу времени. Увеличение кровотока через капилляры плаценты компенсирует гипоксемию у плода; раздражение центра вагусной иннервации сердца прекращается, вследствие чего ритм сердечных сокращений вновь возвращается к норме. Демонстрируемая кривая является еще одной формой экспериментального доказательства той роли, какую играет дыхательная система в качестве факто-

ра, способствующего осуществлению функций кровообращения во внутриутробном периоде.

Урежение сердечного ритма, возникающее после перевязки пуповины, в подавляющем большинстве опытов не имеет вагусного происхождения. Дальнейший анализ показал, однако, что урежение ритма сердца после перевязки пуповины имеет вагусное или невагусное происхождение в зависимости от глубины наркоза, которому подвергается плод собаки в связи с наркозом матери, и — от скорости развития аноксии у плода. В случае неглубокого наркоза, поскольку при перевязке пуповины происходит острое развитие аноксического состояния, урежение сердечного ритма, как указывалось выше, может быть обусловлено эпизодическим возбуждением центров вагусной иннервации сердца. Однако в большинстве наших опытов урежение сердечного ритма сердца, возникавшее после перевязки пуповины, нельзя было связать с раздражением центра вагусной иннервации.

На рис. 87 представлена кривая, полученная у плода собаки незадолго до естественных родов. Через некоторое время после перевязки пуповины наступило обычное урежение сердечного ритма.

Рис. 87 показывает, что после перевязки пуповины на фоне урежения сердечного ритма перерезка блуждающих нервов на шее не вызывает изменений в ритме сердечных сокращений. Можно полагать, что в случаях развития аноксического состояния у плода обычно наступающее урежение сердечного ритма обязано снижению лабильности центров симпатической иннервации сердца, развитию в них парабриотического торможения, вследствие чего выключается обычное субординирующее влияние, идущее из центров и определяющее высокий ритм сердечной деятельности. Снижению лабильности центров симпатической иннервации сердца может предшествовать повышение их лабильности; в таких случаях, как указывалось выше, урежению сердечного ритма предшествует некоторое учащение.

В связи с постепенным развитием аноксического состояния у плода снижение лабильности и переход в парабриотическое торможение происходят вначале в дыхательном центре, затем в центрах симпатической иннервации сердца и лишь позднее в сосудодвигательном центре. Это также свидетельствует о меньшей устойчивости к гипоксическому состоянию плода по сравнению со взрослым организмом. Если при вдыхании газовой смеси с содержанием кислорода, равным 14%, собака остается живой, а ее плод погибает, то, очевидно, последний является менее устойчивым к аноксии по сравнению с матерью.

Для сопоставления со сказанным приведем, однако, данные другой серии опытов.

У беременной собаки (последняя треть беременности) под наркозом обычным образом извлекали плод, фиксировали его

и регистрировали внутриутробные дыхательные движения и артериальное давление. Собаке-матери накладывали на трахею защекивающийся пинцет, т. е. производили обычную процедуру задушения. Если пинцет не снимался, то через 3—5 минут собака погибала. При этом у плода в связи с развитием аноксического состояния у матери вначале прекращались внутриутробные дыхательные движения, затем происходило обычное урежение сердечного ритма и падало артериальное давление. На фоне сниженного давления работа сердца плода может продолжаться от 40 минут до 2 часов, в то время как у матери сердце прекратило свою работу через 5 минут после начала задушения.

На вопрос о сравнительной степени устойчивости матери и плода большинство авторов, опираясь на описанную форму опыта, отвечает, что плод более устойчив к аноксическому состоянию, нежели мать.

Специальный экспериментальный анализ этого вопроса побудил нас прийти к заключению, что способность организма на ранних этапах индивидуального развития к длительному переживанию в условиях полного аноксического состояния не может быть принята в качестве точного критерия более высокой устойчивости ранних этапов по сравнению со взрослым состоянием.

В качестве критерия устойчивости мы предлагаем учет способности организма осуществлять приспособительные реакции по отношению к изменениям во внешней и внутренней среде и тем самым способность осуществлять сопротивление альтертирующему действию раздражителя.

Описанные выше приспособительные реакции у взрослого организма компенсируют состояние гипоксемии, вследствие чего предупреждается возможность развития аноксического состояния — прежде всего в нервных центрах. Тем самым предупреждается возникновение состояния коллапса, имеющее место в случаях крайних степеней аноксии — зажатие трахеи, вдыхание газовой смеси с содержанием кислорода ниже 5—4%. Слабая выраженность и недлительное протекание приспособительных реакций у плода обуславливают возникновение состояния аноксии — прежде всего в нервных центрах и тем самым постепенное снижение их лабильности, выражением чего является развитие длительно протекающего коллапса.

Более быстрый переход в состояние коллапса у плода при таких степенях аноксии, которые свободно компенсируются взрослым организмом, характеризует, с нашей точки зрения, взрослый организм как более устойчивый по сравнению с плодом.

Развитие коллапса у плода не является выражением «паралича» нервных центров, в частности дыхательного, центров симпатической иннервации сердца и сосудодвигательного. Об-

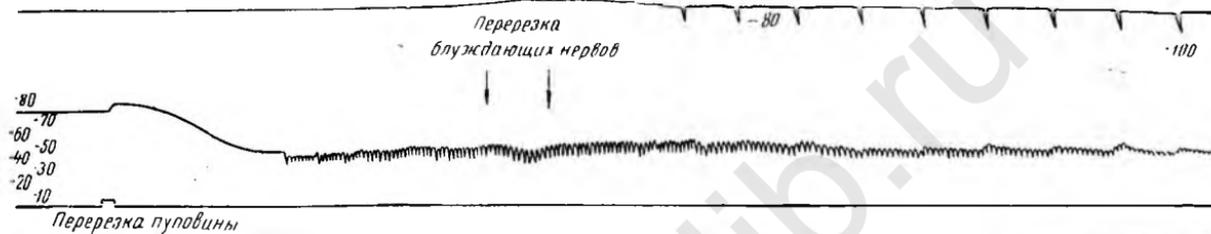


Рис. 87. Кимограмма дыхательных движений (верхняя линия) и артериального давления (вторая линия сверху) плода собаки. Перерезка пуповины отмечена подъемом третьей линии. Перерезка блуждающих нервов обозначена стрелками. Цифрами вверху обозначена величина отрицательного давления плевральной полости.



Рис. 88. Кимограмма артериального давления плода собаки (верхняя линия) на 8—9-й минуте (а, б и в) вдыхания матерью газовой смеси с 14% содержанием кислорода. Средняя линия — нулевой уровень и отметка раздражения центрального отрезка седалищного нерва индукционным током разной силы, выраженной в сантиметрах расстояния катушек (Р. К.). Нижняя линия — отметка времени в секундах.

щепринятое представление связывает прекращение дыхания, урежение сердечного ритма и падение артериального давления с «параличом» соответствующих нервных центров. «Паралич» в общепринятом понимании связывают с утратой возбудимости.

Как показали наши экспериментальные исследования, снижение частоты или даже полное прекращение дыхательных движений, урежение сердечного ритма, а также падение артериального давления при аноксических состояниях у плода обязаны не параличу, а развитию парабактериотического торможения в соответствующих нервных центрах. Парабациотическое торможение, по Н. Е. Введенскому, отнюдь не предполагает утраты возбудимости; обычно она делается парадоксальной. В этих случаях весьма важно подобрать такую форму раздражения, при которой возбудимость нервных центров может быть восстановлена.

На рис. 88 приведена кривая, полученная у плода собаки, связанного через пуповину с матерью, вдыхавшей газовую смесь с 14% кислорода. Урежение сердечного ритма началось на 4-й минуте экспозиции, а первые признаки падения артериального давления — на 6-й минуте. Кривая демонстрирует 8-ю и 9-ю минуты экспозиции. У плода отпрепарован седалищный нерв и центральный отрезок его взят на лигатуру. На кривой *a* можно видеть, что раздражение центрального отрезка седалищного нерва индукционным током при расстоянии между катушками в 10 см вызывает учащение сердечного ритма и подъем артериального давления более высокий, чем при более сильном раздражении (кривая *b*) — при расстоянии между катушками, равном 5 см. Последующее, менее сильное, раздражение при расстоянии между катушками 8 см (отрезок *в*) вызывает более сильную реакцию, чем при расстоянии между катушками 5 см, — близкую, но все же меньшую реакцию, чем при расстоянии между катушками в 10 см. На 11-й и 12-й минуте экспозиции раздражение нерва при расстоянии между катушками в 10 см вызывает уже менее выраженное учащение сердечного ритма, но достаточно отчетливый подъем артериального давления. Раздражение при расстоянии между катушками в 5 см вызывало едва заметную реакцию. На 20-й и особенно на 25-й минуте экспозиции раздражение нерва при любой силе тока уже не вызывало никаких реакций.

На рис. 89 приведена кривая, полученная у плода собаки на 32-й минуте вдыхания матерью газовой смеси с 14% содержанием кислорода.

На кривой рис. 89 можно видеть, что раздражение даже очень сильным индукционным током при расстоянии между катушками в 6 и 3 см уже не вызывает никакой реакции как в изменении частоты сердечного ритма, так и в величине артериального давления. На демонстрируемой кривой артериальное давление упало до 8 мм ртутного столба.

Отсутствие эффекта можно наблюдать и в той стадии течения аноксического коллапса, когда давление падает до 18—20 мм ртутного столба.

Необходимо, однако, отметить, что отсутствие рефлекторных реакций сердечно-сосудистой системы при раздражении центрального отрезка седалищного нерва в глубоких стадиях аноксического коллапса еще не означает исключения возможности возобновить нормальную работу сердечно-сосудистой и дыхательной систем. В связи с экспериментальным обоснованием средств борьбы с асфиксией новорожденных мы могли убе-

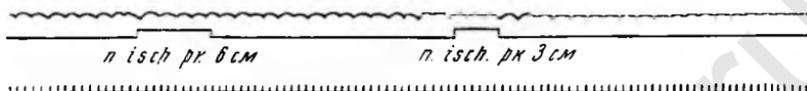


Рис. 89. Кимограмма артериального давления плода (188 г) собаки на 32-й минуте вдыхания матерью газовой смеси с 14% содержанием кислорода. Средняя линия — нулевой уровень и отметка раздражения седалищного нерва индукционным током. Нижняя линия — отметка времени в секундах.



Рис. 90. Дыхательные движения плода кошки (66 г) при раздражениях лапки анатомическим пинцетом, отмеченных соответствующими надписями на 9-й минуте после прекращения собственного дыхания. Цифрами обозначена величина отрицательного давления в плевральной полости при появлении дыхательных движений.

диться, что эта возможность может быть достигнута длительным обогащением крови плода кислородом в сочетании с одновременным рефлекторным возбуждением нервной системы.

У плода в состоянии аноксического коллапса раздражение нерва или даже простое механическое раздражение одной из лапок щипком анатомическим пинцетом вызывает либо общую двигательную реакцию, сочетающуюся с сокращением дыхательной мускулатуры, либо только реакцию дыхательной системы. У плода кошки (рис. 90) постепенное развитие аноксии было вызвано отслоением плаценты, выполненным в несколько приемов. На рисунке приведен отрезок кривой на 9-й минуте после прекращения внутриутробных дыхательных движений. На кривой можно видеть, что плод сохранил еще способность на раздражение одной из лапок отвечать возбуждением дыхательного центра.

Таким образом, нервные центры плода в состоянии аноксии сохраняют способность поднимать свою лабильность под влия-

нием эфферентной импульсации, приходящей в центральную нервную систему. Раздражение умеренной силы действует при этом более эффективно по сравнению с сильным раздражением. По мере углубляющейся альтерации нервные центры постепенно переходят в необратимое отмирание и полностью утрачивают свою возбудимость. У плодов кошек и собак это, по-видимому, имеет место на 20—25-й минуте развития аноксического коллапса. Хотя нервные центры уже полностью утрачивают свою возбудимость, сердце еще способно сокращаться в «автоматическом» ритме в течение 1 часа и более.

Считаем необходимым подчеркнуть тот весьма существенный факт, что состояние аноксического коллапса у плода может иметь обратимый характер до тех пор, пока парабактериальное торможение в нервных центрах не перешло в необратимое отмирание.

В пределах времени, пока нервные центры не успели перейти в необратимое отмирание, поднять их лабильность и тем самым восстановить их функцию можно своевременной ликвидацией аноксического состояния у матери.

На рис. 91 приведена кривая, полученная у беременной собаки (последняя треть беременности) и у плода, связанного с нею через пуповину. На кривой представлена регистрация реакций дыхательной и сердечно-сосудистой систем (артериальное давление) у матери и внутриутробных дыхательных движений у плода. Стрелка слева указывает момент наложения на трахею матери зашелкивающегося пинцета. Через 75 секунд пинцет с трахеи был снят (стрелка справа). У плода одновременно производилась электрокардиографическая регистрация изменения деятельности сердца (рис. 92).

Анализ данных, приведенных на обоих рисунках, позволяет сделать следующие выводы. Задушение матери в течение 75 секунд не вызывает у нее состояние коллапса. Через 1 минуту после начала задушения можно видеть на отрезке б рис. 92 учащение сердечного ритма плода и на отрезке а рис. 91 увеличение амплитуды внутриутробных дыхательных движений. Это увеличение ограничилось, однако, всего лишь тремя дыхательными движениями, после чего наступило торможение дыхательного центра и остановка дыхания. На электрокардиограмме в через 2 минуты после начала задушения видно урежение сердечного ритма как результат снижения лабильности центров симпатической иннервации сердца.

Таким образом, задушение, длившееся у матери в течение 75 секунд и не вызвавшее у нее снижения лабильности центров, привело у плода к отчетливо выраженным признакам начинающегося коллапса.

Однако через 5 минут после снятия пина с трахеи матери (см. рис. 92, г) у плода можно видеть восстановление первоначальной частоты сердечных сокращений, последовавшее вско-

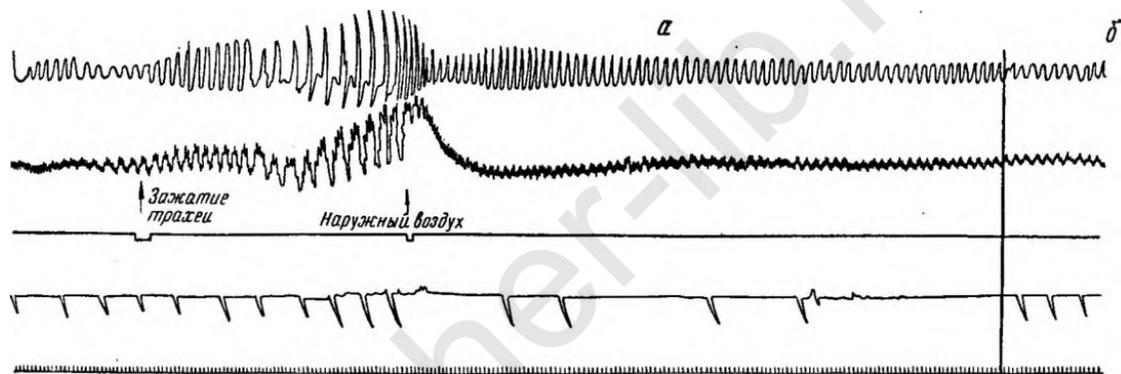


Рис. 91. Кимограмма дыхания (верхняя линия) и артериального давления (вторая сверху) беременной собаки. Опустимостью третьей линии сверху и стрелками отмечены начало и конец зажатия трахеи (а). Четвертая линия сверху — дыхательные движения плода, нижняя — отметка времени в секундах. Отрезок б — через 5 минут после снятия псана с трахеи.

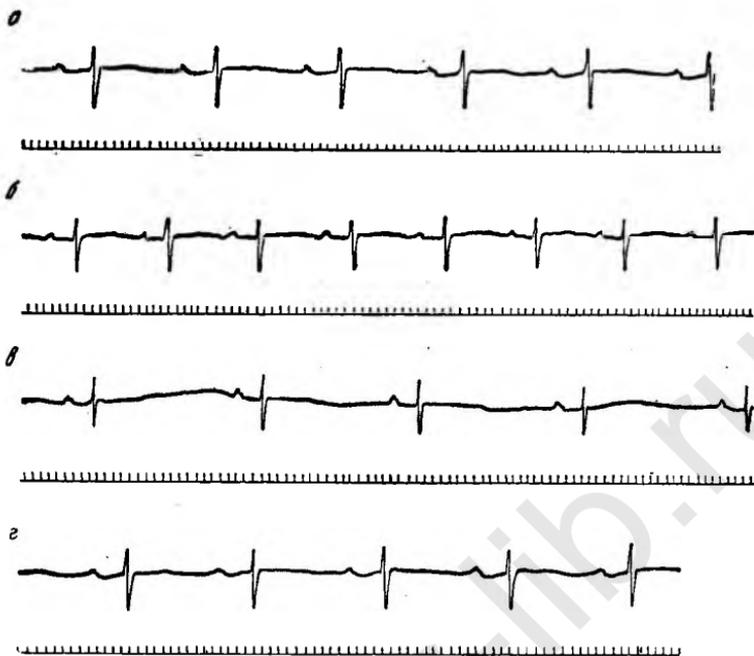


Рис. 92. Электрокардиограмма плода собаки. Отметка времени — $\frac{1}{50}$ секунды.

а — до зажатия трахеи у матери; б — через 1 минуту после зажатия трахеи; в — через 2 минуты после зажатия; г — через 5 минут после снятия псака с трахеи.

ре после восстановления внутриутробных дыхательных движений.

Демонстрируемый опыт позволяет видеть, что плод может выйти из состояния гипоксического коллапса в случае своевременного устранения аноксического состояния у матери.

Мы разобрали вопрос об устойчивости плода к явлениям гипоксической гипоксии у матери.

Выше мы указывали, что в случае выпускания у беременной собаки $\frac{1}{8}$ или даже $\frac{1}{6}$ объема крови плод отвечает некоторым увеличением амплитуды и ритма внутриутробных дыхательных движений, а также некоторым учащением сердечного ритма.

Э. И. Аршавской было показано, что при выпускании у беременной собаки $\frac{1}{5}$ и особенно $\frac{1}{4}$ объема крови плод отвечает типичными признаками коллапса, выражающимися в торможении и остановке внутриутробных дыхательных движений и в урежении сердечного ритма.

На рис. 93 приведена кривая, полученная у беременной собаки в последней трети беременности. На кривой представлена регистрация реакций дыхательной и сердечно-сосудистой систем (артериальное давление) у матери и внутриутробных дыхательных движений у плода. У собаки выпущено 280 мл крови, т. е. примерно $\frac{1}{4}$ всего объема. Демонстрируемая кривая представляет собой начало 4-й минуты постепенного кровопускания, когда дыхание и артериальное давление у собаки временно устано-

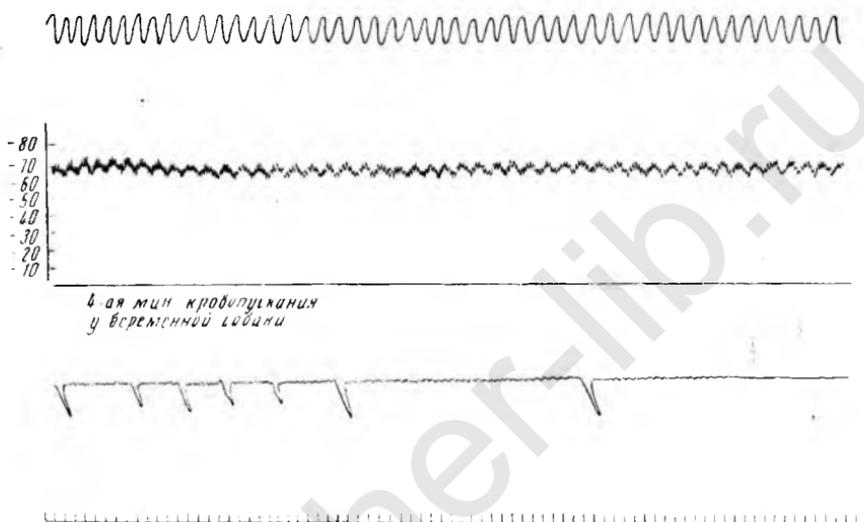


Рис. 93. Кимограмма дыхания (верхняя линия) и артериального давления (вторая линия сверху) беременной собаки на 4-й минуте кровопускания (в количестве, равном $\frac{1}{4}$ объема крови). Третья линия сверху — нулевой уровень; четвертая линия сверху — дыхательные движения плода. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

вились на определенном уровне. У плода одновременно производилась электрокардиографическая регистрация изменений деятельности сердца (рис. 94).

Анализ данных, приведенных на рис. 93 и 94, позволяет сделать следующее заключение. В то время как сама беременная собака оказалась способной компенсировать столь значительную кровопотерю и не впала в состояние коллапса, плод ответил необратимым состоянием коллапса. Интересно отметить, что у плода собаки лишь на 4-й минуте возникли первые отчетливые признаки торможения внутриутробных дыхательных движений. Последние 2 дыхательных движения приближаются по своему характеру к нерезко выраженным «затяжным апнейстическим вздохам». На электрокардиографических кривых можно видеть, что в начале 3-й минуты (рис. 94, б) кровопускания сердечный ритм незначительно увеличился. На 5-й ми-

ноте (рис. 94, в) после кровопускания можно видеть заметно выраженное урежение сердечного ритма, продолжающееся и на 12-й минуте (рис. 94, г) после начала кровопускания. Г. Д. Дерчинский (1950) в наблюдениях на беременных кошках также обнаружил при кровопускании у матери урежение сердечного ритма плода.

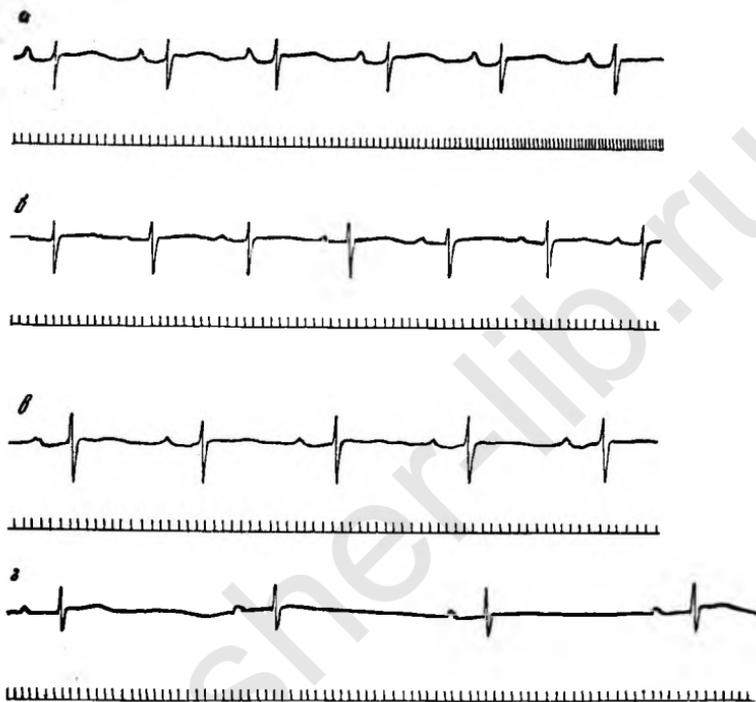


Рис. 94. Электрокардиограмма плода собаки. Отметка времени — $\frac{1}{50}$ секунды.

а — до начала кровопускания у матери; б — на 3-й минуте кровопускания (около $\frac{1}{4}$ объема крови); в — на 5-й минуте; г — на 12-й минуте после начала кровопускания.

Полученные нами экспериментальные данные побуждают думать, что так называемые массивные кровопускания у беременных женщин, когда в связи с гипертонической болезнью у них выпускается 800, 1000 мл крови, т. е. примерно $\frac{1}{5}$ объема, могут быть не безразличными для состояния плода. Впрочем, акушерской клинике известно отрицательное влияние массивных кровопусканий у беременной женщины на состояние плода.

Мы имели возможность в условиях острого опыта, которому подверглись 4 беременные собаки, наблюдать влияние на

состояние плода еще одного типа анемической гипоксии, вызываемой острым отравлением окисью углерода. Хотя мы располагаем данными, полученными всего лишь на 4 беременных собаках, важность этих результатов имеет достаточное основание, чтобы сообщить о них.

Беременная собака (последняя треть беременности) в условиях морфино-эфирного наркоза вдыхала газовую смесь с содержанием окиси углерода, равным 0,2%. У собаки регистрировались реакции дыхательной и сердечно-сосудистой систем; у плода внутриутробные дыхательные движения и ритм сердечных сокращений оценивались глазом. У собаки и у плода определялось содержание карбоксигемоглобина по методу Сайерса. У 6 плодов от 2 беременных собак было определено содержание кислорода в крови, взятой из сонной артерии.

Принято считать, что окись углерода, поскольку она связывает гемоглобин в эритроцитах, препятствует нормальному переносу кислорода кровью, но не является гистотоксическим или тканевым ядом. С этой точки зрения окись углерода не препятствует клеточным элементам тела потреблять кислород, имеющийся в плазме. В отравлении окисью углерода сочетается уменьшение кислородной емкости крови с некоторым уменьшением парциального давления кислорода в плазме, поскольку окись углерода вытесняет некоторое небольшое количество физически растворенного кислорода.

При отравлении окисью углерода взрослые собаки отвечают такими же реакциями дыхательной и сердечно-сосудистой систем, как и при гипоксемии от недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе. Реакции эти имеют также рефлекторную природу и осуществляются через синокаротидные и сердечно-аортальные хеморецепторные зоны. Однако, в то время как при недостатке кислорода эти реакции имеют приспособительное защитное значение для организма, предупреждая развитие гипоксемии, при отравлении окисью углерода они только увеличивают поступление ее в кровь и тем самым углубляют степень интоксикации. Когда содержание карбоксигемоглобина достигает 70—80%, у собаки развивается быстро протекающая реакция коллапса, сходная по своим признакам с коллапсом при крайних степенях недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе.

О глубине интоксикации у беременной собаки мы судили по реакциям дыхательной и сердечно-сосудистой систем, регистрируемым на кимографе. В одном случае отравление окисью углерода было доведено до гибели собаки. У этой собаки содержание карбоксигемоглобина в крови равнялось 75%. В остальных 3 случаях отравление окисью углерода не было доведено до гибели собаки. В одном случае интоксикация была приостановлена при содержании карбоксигемоглобина в крови, равном 40%, в другом — при 50% и в третьем — при 55%. В этих

случаях, хотя сами беременные собаки остались живы, плоды у всех 3 собак погибли. Естественно, погибли плоды и у собаки, у которой содержание карбоксигемоглобина достигло 75%.

Начиная с 5—8-й минуты интоксикации, когда содержание карбоксигемоглобина у матери достигало 25—35%, у плодов прекращались внутриутробные дыхательные движения и началось урежение сердечного ритма.

В то время как у беременной собаки в связи с отравлением окисью углерода венозная кровь приобретала ярко алую окраску, у плодов артериальная кровь делалась столь же темной, как и венозная.

Если у беременных собак содержание карбоксигемоглобина достигало 40 и 50%, в крови плода можно было обнаружить едва уловимые следы карбоксигемоглобина (5—8%). У третьей собаки, у которой содержание карбоксигемоглобина достигло 55%, содержание карбоксигемоглобина у плода было равным сколо 10% и в четвертой погибшей собаки содержание карбоксигемоглобина у плодов колебалось в пределах 10—12%. У 6 исследованных нами плодов содержание кислорода в крови сонной артерии колебалось в пределах 3—4%.

Полученные данные позволили сделать заключение, что при отравлении беременных собак окисью углерода плод перестает получать кислород в необходимом для него количестве и гибнет прежде всего от явления аноксической аноксии, а не от отравления окисью углерода. Малое количество окиси углерода, переходящего из материнской крови в кровь плода, можно объяснить замедлением скорости фетального кровообращения вследствие прекращения внутриутробных дыхательных движений и особенно вследствие урежения сердечного ритма. В связи с уменьшением скорости фетального кровообращения уменьшается количество крови, протекающее через капилляры плаценты в единицу времени, а вследствие этого уменьшается возможность перехода окиси углерода из материнской крови в кровь плода. У плодов, как только урежался сердечный ритм, дальнейшая работа сердца в редком ритме продолжалась, как обычно, около часа и несколько более.

Естественно предполагать, что своевременное принятие мер по устранению явления аноксической аноксии у плода в связи с интоксикацией окисью углерода у матери может способствовать более успешному восстановлению нормальных функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем у плода, нежели у матери. Эту разницу можно объяснить тем, что у матери возможность насыщения крови кислородом лимитируется медленным освобождением гемоглобина от связи его с окисью углерода. У плода этот лимитирующий фактор отсутствует.

Мы разобрали те влияния на плод со стороны матери, которые принято обозначать как состояния аноксической и анемической

ческой аноксии. Во многих опытах мы наблюдали те влияния со стороны матери, которые можно обозначить как состояние циркуляторной или застойной гипоксии. При этом состоянии артериальная кровь у матери характеризуется нормальной кислородной емкостью, обычной степенью насыщения крови кислородом и нормальным напряжением его. Однако вследствие уменьшения общего количества циркулирующей крови в результате частичного депонирования ее количество кислорода, отдаваемого как тканям самой матери, так и в фетальную кровь (из матеинской части плаценты) значительно снижается.

Приведем следующий опыт. У плода собаки, связанного с матерью через пуповину, получали электрокардиограмму при артериальном давлении у матери, равном 120—130 мм ртутного столба. Если у матери раздражать центральный отрезок седалищного нерва сильным индукционным током, то у нее постепенно развивается шоковое состояние, артериальное давление падает до 80, 60 и даже 50 мм ртутного столба. В этих условиях у плода невозможно регистрировать артериальное давление и дыхание. О реакциях плода мы судили по изменению деятельности сердца, регистрировавшейся электрокардиографически. Вначале плод отвечал учащением ритма сокращений сердца, затем, как только давление у матери снижается до 80 и особенно до 60 и 50 мм ртутного столба, у плода ритм сокращений сердца постепенно снижается, приобретая признаки, типичные для описанного выше протрагированного коллапса. Вследствие развития циркуляторной аноксии у матери у плода развивается состояние аноксической аноксии. В кооки, взятой из сонной артерии плода, мы обнаруживали при этом содержание кислорода, оавное 5—4%. Возникновение аноксической аноксии у плода в этом случае можно понять как результат уменьшения количества кооки, протекающей через материнскую часть плаценты в связи с падением артериального давления у матери. Еще П. Кубасов (1879) обратил внимание на то, что значительное снижение артериального давления у матери может быть чевато для плода внутриутробной смертью. Смерть плода П. Кубасов объяснял тем, что при снижении артериального давления у матери количество кислорода, поступающее в кровь плода, значительно уменьшается.

Чем объясняется способность плода к длительному переживанию, выражающемуся, в частности, в способности сердца к длительной работе в условиях почти полного отсутствия кислорода в крови плода?

Для освещения некоторых сторон этого вопроса обратимся к анализу специально поставленных в этом направлении опытов.

У плода собаки, связанного с матерью через пуповину, аноксическое состояние может быть вызвано введением в кровь плода синильнокислого калия или натрия. Цианиды относят к гистотоксическим ядам, нарушающим окислительные процессы в тканях тела. В норме существенной окислительной системой в клеточных элементах является сочетание дыхательного фермента Варбурга и цитохрома, т. е. система цитохромоксидазы. Цианиды, связывая железо дыхательного фермента, блокируют цитохромоксидазную систему, не нарушая, однако, процессов освобождения энергии, связанных с анаэробным гликолизом.

На кривой, представленной на рис. 95, можно видеть, что введение плоду (215 г) собаки цианистого калия в дозе 0,5 мг/кг не сразу, а лишь через некоторое время вызывает значительно выраженное урежение сердечного ритма и лишь весьма небольшое падение артериального давления. Реакция эта длится около 1 минуты, после чего сердечный ритм и артериальное давление восстанавливаются. При введении этого количества цианистого калия плод способен, по-видимому, обезвреживать цианистые соли переводом их в циановую кислоту или в роданистые соединения.

Рис. 96 показывает, что введение плоду (228 г) собаки цианистого калия в дозе 1 мг/кг вызвало более быстрое развитие коллапса по сравнению с предыдущим опытом. Однако в этом случае коллапс был для плода совершенно необратимым ввиду невозможности обезвреживания цианистых солей в таком количестве. Продолжающееся поступление кислорода в кровь плода в таких условиях является неэффективным.

В опытах на новорожденных кроликах и щенках В. Д. Розановой было показано, что увеличение смертельной дозы цианистой соли в 5 и даже в 20 раз не изменяет обычной длительности течения коллапса, вызываемого одной смертельной дозой. То же самое нами было подтверждено и на плодах. Таким образом, из этих опытов следует, что способность осуществлять сниженные рабочие эффекты в условиях длительно протекающего коллапса окупается не за счет энергии окислительных реакций.

Рейс и Хейровиц (Reiss и Hayrowitz, 1929), Селл (Selle, 1942, 1944), Химвич, Фазекас и Александер (Himwich, Fazekas и Alexander, 1941) в исследованиях на новорожденных животных указали на возможность использования анаэробной энергии при длительном переживании в условиях аноксического состояния.

То же было обнаружено и В. Д. Розановой (1947б, 1949, 1950, 1953) на новорожденных животных.

В лаборатории Химвич установлено, что если новорожденные крысята дышат чистым азотом, они переживают 50 минут. После введения этим крысятам моноидуксусной кислоты пребывание их в атмосфере чистого азота вызывает смерть через 3 минуты, т. е. через такой же срок как и у взрослой крысы. Предварительное введение фтористого натрия сокращает дли-

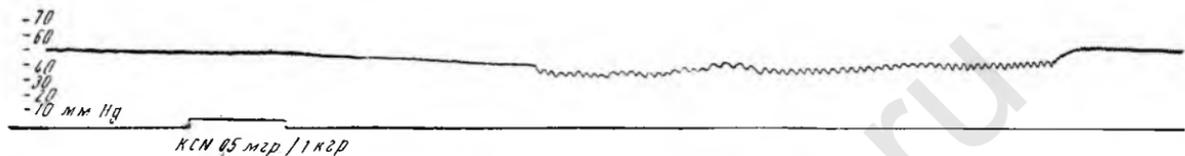


Рис. 95. Кимограмма артериального давления плода собаки — верхняя линия. На средней — нулевой линии подъемом отмечено время введения в вену цианистого калия в дозе 0,5 мг/кг веса тела. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

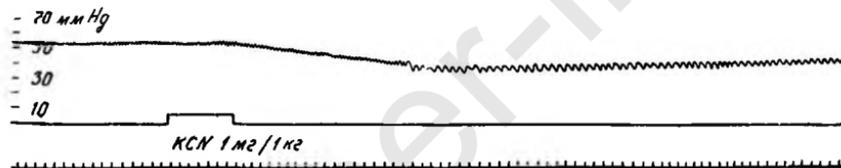


Рис. 96. Кимограмма артериального давления плода собаки. Внутривенное введение цианистого калия в дозе 1 мг/кг отмечено подъемом средней — нулевой линии. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

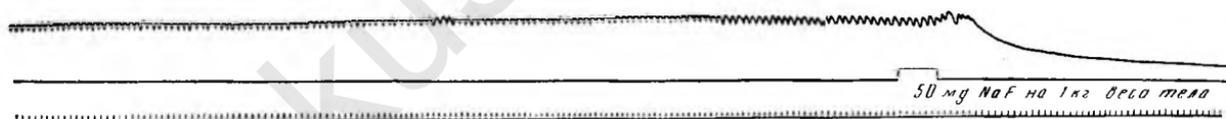


Рис. 97. Кимограмма артериального давления плода собаки (178 г) на 16-й минуте развития аноксического коллапса. На средней (нулевой) линии отмечен момент внутривенного введения раствора фтористого натрия в дозе 50 мг/кг. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

тельность переживания новорожденных крысят в атмосфере азота до 16 минут.

Известно, что фтористый натрий тормозит анаэробное расщепление углеводов на стадии триозофосфата, предупреждая переход его в фосфоглицериновую кислоту. Моноидуксусная кислота оказывает блокирующее действие в более ранних стадиях анаэробного гликолиза — при переходе глюкозофосфата в триозофосфат.

На рис. 97 приведена кривая, полученная у плода собаки, у которого аноксический коллапс был вызван состоянием аноксической аноксии у матери. На 16-й минуте аноксического коллапса плоду был введен в наружную яремную вену раствор фто-

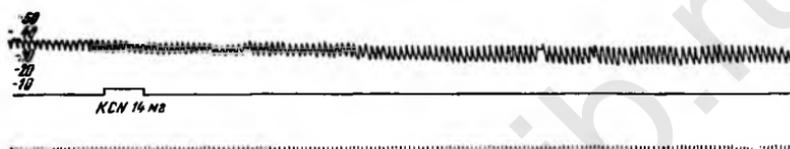


Рис. 98. Артериальное давление плода собаки (192 г) на 12-й минуте развития аноксического коллапса. Подъемом средней (нулевой) линии отмечен момент введения в вену плода цианистого калия в количестве 14 мг на весь плод. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

ристого натрия в количестве 50 мг/кг. На кривой можно видеть почти мгновенное прекращение деятельности сердца в связи с введением флюорида натрия.

На рис. 98 приведена кривая, полученная в опыте на плоде собаки, у которого аноксический коллапс был вызван состоянием аноксической аноксии у матери. На 12-й минуте течения коллапса плоду было введено в наружную яремную вену 14 мг цианистого калия. Кривая показывает, что введение плоду столь значительного количества цианистой соли никак не сказалось на работе сердца. Как и в остальных случаях, коллапс в данном опыте длился еще 55 минут.

Интересно отметить, что внутривенное введение фтористого натрия плоду собаки, не находящемуся в состоянии коллапса, не сказывается каким-либо заметным образом на состоянии дыхания и деятельности сердечно-сосудистой системы у плода.

Таким образом, длительное переживание в условиях аноксического коллапса обеспечивается возможностью осуществления сниженных рабочих эффектов за счет энергии анаэробного гликолиза. Блокирование процессов анаэробного гликолиза вызывает почти тотчас же прекращение жизнедеятельности плода.

Описанные факты позволяют понять, почему у плода не только млекопитающих, но и человека, рождающегося в состоянии асфиксии и не производящего внеутробных дыхательных

движений, сокращения сердца в редком ритме могут длиться до 30—40 минут, а в некоторых случаях — до 1 часа и более (Ц. Гарецкий, 1877). Длительность переживания в этих случаях находится в зависимости от запасов гликогена в сердечной мышце, что в свою очередь будет зависеть от количества глюкозы, успевшей перейти из материнской крови в кровь плода к моменту рождения.

Блокирование как процессов оксидации (цианидами), так и процессов анаэробного гликолиза (моноацетатом, фтористы-



Рис. 99. Кимограмма артериального давления плода собаки (178 г) на 16-й минуте развития аноксического коллапса. Стрелкой отмечено внутривенное введение формальдегида плоду в дозе 0,04 г/кг. Нижняя линия — нулевая и отметка времени в секундах.

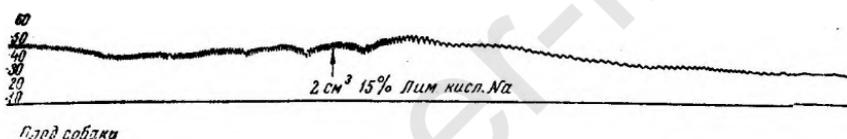


Рис. 100. Кимограмма артериального давления плода собаки (215 г). Стрелкой отмечен момент введения в вену 2 мл 15% раствора лимоннокислого натрия. Средняя линия — нулевой уровень. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

ми солями) возможно также и действием других фармакологических агентов, в частности наркотиками, из которых ниже будет описано действие хлоралгидрата.

На рис. 99 приведена кривая, полученная у плода собаки, у которого состояние аноксического коллапса было вызвано кровопусканием у матери. Кривая характеризует сердечный ритм и высоту артериального давления у плода на 16-й минуте течения аноксического коллапса. В наружную яремную вену введен раствор формальдегида в дозе 0,04 г/кг веса тела. На кривой видно прекращение работы сердца через несколько секунд после введения раствора формальдегида.

На рис. 100 изображена кривая, полученная у плода собаки, в наружную яремную вену которого введено 2 мл 15% раствора лимоннокислого натрия. Кривая показывает, что введение раствора лимоннокислого натрия обуславливает не только падение артериального давления, но и прекращение работы сердца.

Физико-химический механизм действия лимоннокислого натрия на тканевое дыхание нам неизвестен. Мы вынуждены были убедиться в описанном выше действии лимоннокислого натрия, употребляя его в целях предупреждения свертывания крови для заполнения соединительных трубок, связывающих сонную артерию и ртутный манометр при регистрации артериального давления¹.

Согласно приведенным опытам, длительного переживания в условиях анаэробноза, являющегося столь характерной чертой для плода, по-видимому, может и не быть при условии, если соответствующие интоксикационные воздействия со стороны матери блокируют не только оксидотические процессы, но и процессы анаэробного гликолиза.

Та специфическая форма физиологической активности, которая характеризует деятельность нервных центров и сердца у взрослого организма, исключает возможность длительного сохранения деятельности их за счет энергии анаэробных превращений. Опираясь на этот факт, мы, однако, не можем признать взрослый организм менее устойчивым к аноксическим состояниям по сравнению с плодом во внутриутробном периоде. И так, в фетальном периоде устойчивость плода к аноксическим состояниям по сравнению со взрослым организмом является еще небольшой и весьма ограниченной.

Диапазон возможного изменения реакций сердечно-сосудистой и дыхательной систем на более ранних этапах фетального периода, а тем более в эмбриофетальном периоде является еще более низким по сравнению с тем, что имеет место на разобранных, более поздних этапах. Можно понять поэтому наблюдаемую в опыте и гораздо менее выраженную способность к осуществлению приспособительных реакций и гораздо более низкую устойчивость, какую обнаруживают плоды (кролики) к аноксическому состоянию матери во второй трети беременности (Л. С. Галева, 19506).

На рис. 101 приведены электрокардиограммы, характеризующие деятельность сердца у плода собаки (вторая треть беременности) в связи с вдыханием матерью газовой смеси с 15% содержанием кислорода. Как видно из рисунка, уже на 1-й минуте экспозиции плод почти сразу же отвечает урежением ритма сердечных сокращений, в то время как в более поздние сроки беременности при этих же условиях экспозиции плод отвечает учащением ритма сердечных сокращений.

Поскольку в первой трети внутриутробного периода еще структурно не оформлены и не функционируют сердечно-сосудистая и дыхательная системы, соответственно не может быть и речи о приспособительных реакциях зародыша в указанном

¹ При регистрации артериального давления у плодов для заполнения соединительных трубок обычно мы пользуемся 20—25% раствором соды.

выше смысле к аноксическим состояниям матери в собственно эмбриональном периоде.

Из сказанного не следует, однако, что развивающийся зародыш в этом периоде не способен осуществлять других форм устойчивого сопротивления и защиты к соответствующим отклонениям от требующихся для него оптимальных условий среды. Защита или устойчивое сопротивление в этом периоде сказывается в непосредственной реакции клеточных элементов и в первую очередь тех частей зародыша, из которых в будущем образуется нервная трубка. При этом мы имеем в виду именно первую фазу парабитической реакции. Как известно, первая фаза реакции характеризуется повышением резистентности и лабильности реагирующего субстрата. Как показывают иссле-

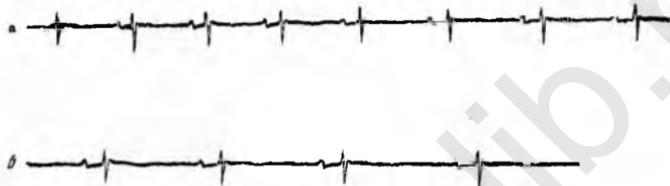


Рис. 101. Электрокардиограмма плода собаки (40 г) при вдыхании матерью газовой смеси с 15% содержанием кислорода:

а — до вдыхания матерью газовой смеси; б — на 1-й минуте вдыхания.

дования А. П. Дыбана (1951, 1956), первая фаза парабитической реакции у зародыша в морфологическом выражении сказывается в интенсификации клеточного деления и явлений пролиферации. Если реакция ограничивается пределами первой фазы парабитического процесса, то это не только не сказывается отрицательно на дальнейшем развитии, но, напротив, дает даже некоторую стимуляцию роста и развития эмбриона и плода.

Если отклонение от оптимальных условий среды является более или менее значительным, то первая фаза реакции переходит во вторую фазу парабитического процесса, выражающегося в постоянном и прогрессивном снижении лабильности и резистентности. В этих случаях имеет место задержка роста и развития, возникновение различных форм патологии развития и даже прекращения его вследствие наступающей внутриутробной смерти зародыша.

С момента оформления нервной системы парабитический тип реакции продолжает сохраняться и далее, в первую очередь для нервных центров. При этом в зависимости от того, ограничивается ли реакция нервных центров пределами первой фазы парабитического процесса или переходом во вторую фазу парабитоза, можно наблюдать либо стимуляцию роста и развития, либо, напротив, задержку роста и развития или даже разнообразные варианты патологии развития.

В работе Л. С. Галеевой (19506) было показано, что анемическая аноксия, вызываемая во вторую треть беременности, обуславливает задержку или даже прекращение развития зародышей, что не имеет места в случае создания анемической аноксии в третью треть беременности. Нами были дополнительно поставлены опыты на 12 крольчихах. Кровь брали из вены уха (у 8 крольчих начиная со 2—3-го дня беременности, а у 4 — начиная с 14—16-го дня беременности) в течение 3—4 дней по одному разу в день. Общее количество выпускаемой крови составляло $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{4}$ часть объема всей крови. Вскрытие крольчих производили на 12-й, 16-й, 20-й и 30-й день беременности. Во всех случаях создания анемической аноксии в первой трети беременности на вскрытии мы обнаружили полное или почти полное рассасывание зародышей. В случаях создания анемической аноксии во второй трети беременности при вскрытии на 30-й день или ранее мы обнаруживали резко выраженную задержку развития плода и более или менее выраженную мацерацию. Кроме того, можно было видеть весьма выраженное несоответствие между размерами плаценты и плода. Оно заключалось в том, что весу плаценты в 1,5—2 г соответствовал плод весом 3—4 г с признаками микроцефалии и даже уродства. Весу плаценты в 2,5—3 г соответствовали плоды весом от 3—4 г до 6—10 г. Ни в одном случае к концу беременности плацента не имела нормальных размеров (рис. 102).

Если в связи с анемической аноксией понятно отрицательное влияние недостатка кислорода на развитие зародыша, то менее ясно отрицательное и даже повреждающее влияние недостатка кислорода на развитие плаценты. Выше мы сообщали об опытах В. И. Бодяжиной, которая обнаружила, что анемическая аноксия, создаваемая у беременных крыс и крольчих массивным кровопусканием в периоде, соответствующем имплантации оплодотворенного яйца и развитию эктоплаценты, а также в период васкуляризации плаценты (т. е. в гистотрофном периоде питания зародыша), нарушает не только процесс имплантации, но и процесс развития плаценты.

Вызываемые в этом периоде аноксические состояния у матери, согласно данным В. И. Бодяжиной, обуславливают морфологические изменения цитотрофобласта и нарушение васкуляризации плаценты. В связи с этим понятно, почему при этом развитие зародыша тормозилось, а затем и полностью прекращалось. Принимая во внимание, что сама крольчиха полностью адаптируется к создаваемой анемической аноксии, остается неясным, как мог недостаток кислорода столь отрицательно сказаться на морфологической структуре плаценты?

Мы обратили внимание на то, что во всех случаях создания анемической гипоксии в первой и второй трети беременности невозможность реализации физиологически полноценной плацентации, сочетающейся с инволюцией желтых тел беременно-

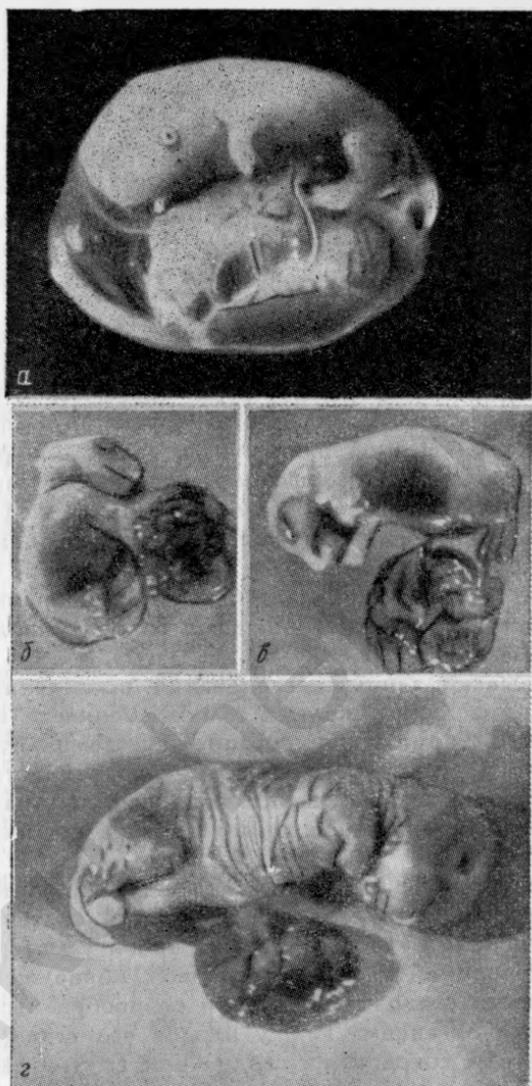


Рис. 102. Фото плодов кроликов.

а — нормальный плод на 20-м дне внутриутробного развития; плоды на рис. б, в и г получены от крольчих, у которых создавалась анемическая аноксия во второй трети беременности: б — на 22-й день; в — на 23-й день; г — на 28-й день.

сти, особенно выражена при создании анемической аноксии в первой трети беременности.

Инволюцию желтых тел беременности естественно объяснить подавлением гонадотропной функции гипофиза. Последнее, как указывалось в первой главе, является следствием торможения гестационной доминанты.

Создавая у крольчих в первой и второй трети беременности анемическую аноксию повторными кровопусканиями, мы вызывали возникновение нового доминантного очага возбуждения, лежащего в основе адаптационной реакции на гипоксию. Реакция эта делалась столь господствующей для организма, что в порядке сопряженного торможения подавлялась уже возникшая гестационная доминанта.

В свете описываемого механизма могут быть объяснены данные, полученные в приведенной выше работе В. И. Бодяжиной. Обнаруженные в наших опытах при анемической гипоксии в первой и второй трети беременности нарушения в создании физиологически полноценной плаценты, а также обнаруженные в опытах В. И. Бодяжиной морфологические изменения в плаценте не могут быть объяснены прямым влиянием недостатка кислорода в материнской крови на плацентарную ткань. Изменения в плаценте правильнее объяснить нарушением гормональной функции желтого тела, наступающем при анемической гипоксии вследствие частичной или даже полной инволюции желтых тел беременности.

Как показывают данные исследований, проведенных в нашей лаборатории, инволюция желтых тел беременности имеет место лишь в случаях торможения гестационной доминанты. Последнее наблюдается тогда, когда во время беременности, особенно в первую и вторую трети ее, возникает новый доминантный очаг, могущий образоваться по поводу действия разнообразных патогенных агентов.

В настоящей главе изложены материалы, характеризующие изменение деятельности сердечно-сосудистой системы плода в связи с изменениями газового состава крови у матери. В лаборатории, руководимой Н. Л. Гармашовой, обнаружены изменения деятельности сердца у плода при разнообразных влияниях на материнский организм. Так, у плодов человека обнаружено снижение частоты сокращений сердца при внутривенном введении матери бромистого натрия, а при подкожном введении матери кофеина плоды в некоторых случаях отвечали учащением ритма сокращений сердца (В. К. Пророкова, 1954). С. Э. Дригалович (1954) обнаружено снижение частоты сокращений сердца при горячем и холодном влажاليшном душах. К. Д. Утегенова (1954) обнаружила, что введение беременной женщине сернокислого магния, хлористого кальция и питуитрина вызывает хотя кратковременное и незначительное, но выраженное снижение ритма сокращений сердца.

Необходимо отметить, что при разнообразных воздействиях на материнский организм или при введении ей тех или иных веществ влияние на нервные центры плода и тем самым на деятельность его сердца может быть непосредственным вследствие поступления соответствующих веществ в фетальную кровь. Кроме того, необходимо различать опосредованное влияние, обусловленное изменением кровообращения у матери и тем самым изменением скорости кровообращения через материнскую часть плаценты.

Чтобы получить представление о действии на плод того или иного вмешательства, в частности фармакологического вещества, очень важно в условиях экспериментального анализа сопоставить соответствующее влияние, оказываемое на плод непосредственно через мать. В качестве примера может служить анализ, произведенный нами в отношении кофеина. Как показали исследования В. Д. Розановой (1950), кофеин в дозе 5—10 мг/кг у взрослой собаки подкрепляет существующее в покойном естественном состоянии тоническое возбуждение центра вагусной иннервации сердца, вследствие чего ритм сокращений последнего снижается. Артериальное давление при этой дозе кофеина не меняется. При увеличении дозы до 20 и особенно до 40 мг/кг тоническое возбуждение центра вагусной иннервации сердца переходит в стационарное возбуждение, т. е. торможение, вследствие чего ритм сердечных сокращений увеличивается тем больше, чем выше доза кофеина. При дозе 20 мг/кг и более артериальное давление заметно снижается (рис. 103а, и 103б).

Если беременной собаке ввести в кровь кофеин в дозе 5 или 10 мг/кг, то у плода ритм сокращений сердца почти не испытывает изменений. У плода, извлеченного из полости матки кесаревым сечением и связанного с матерью через пуповину, сокращения сердца регистрировались с помощью электрокардиографа. При введении беременной собаке кофеина в дозе 20 или 30 мг/кг ритм сокращений сердца у плода повышается на 20—40 в минуту (рис. 104).

Опыты с изучением непосредственного действия кофеина на плод ставились в условиях регистрации артериального давления. В наружную яремную вену плода вводился кофеин в дозе 5 мг/кг. На приведенном рис. 105 видно падение артериального давления, не сопровождающееся каким-либо отчетливым изменением частоты сокращений сердца. При введении плоду кофеина в дозе 10 мг/кг артериальное давление снижается еще более значительно и на более продолжительное время. Частота сокращений сердца при этой дозе также не меняется (рис. 106).

Судя по амплитуде пульсовых колебаний артериального давления (на приведенной кривой), естественно полагать, что систолический объем сердца у плода при этом снижается.

Если испытывать действие кофеина (в концентрации 1:500) на изолированном сердце плода (С. И. Еникеева), то при этом,

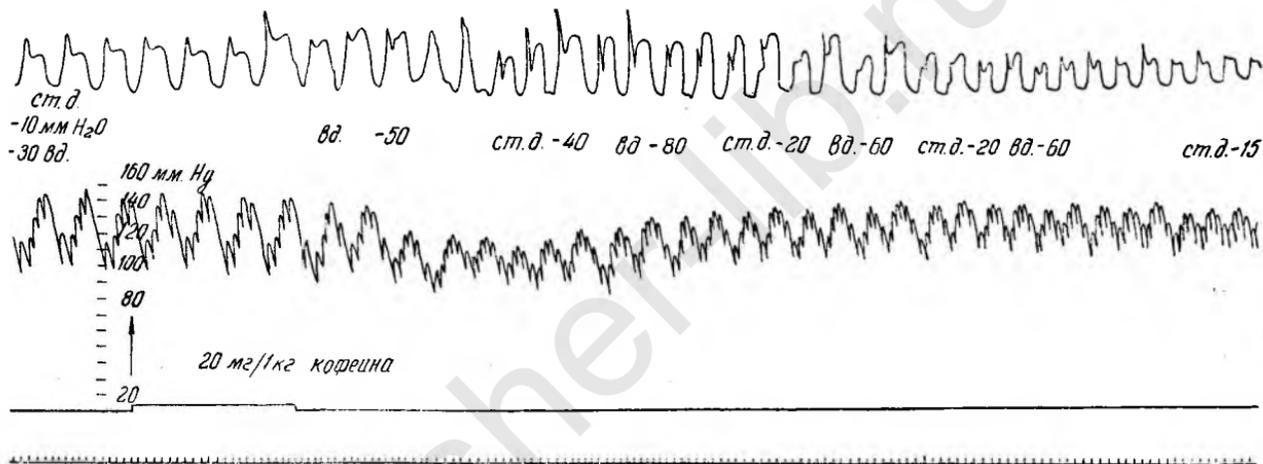


Рис. 103а. Кимограмма дыхания с отметкой величины внутриплеврального давления на вдохе (ВД.) и статической депрессии (Ст. д.) (верхняя линия), артериального давления (вторая линия сверху) взрослой собаки. Третья линия сверху — нулевая и отметка начала и продолжительности введения в вену кофеина в дозе 20 мг/кг. Начало введения отмечено также стрелкой. Внизу — отметка времени в секундах.

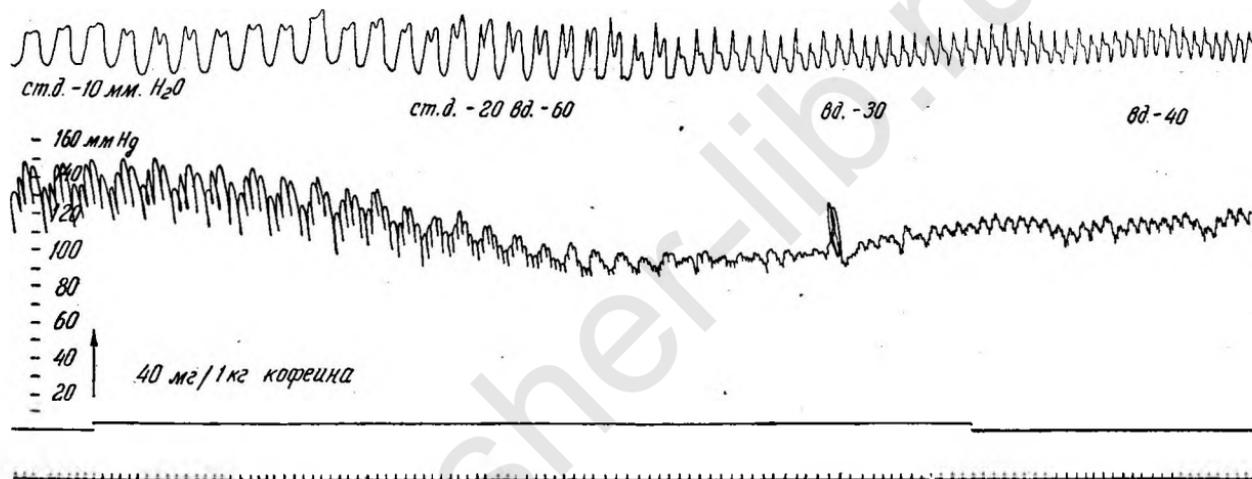


Рис. 1036. Кимограмма дыхания и артериального давления взрослой собаки. Внутривенное введение кофеина в дозе 40 мг/кг. Обозначения те же, что на рис. 103а.



Рис. 104. Электрокардиограмма плода собаки. Отметка времени — $\frac{1}{50}$ секунды.

а — до введения матери кофеина; б — через 2 минуты после введения матери кофеина в дозе 30 мг/кг.

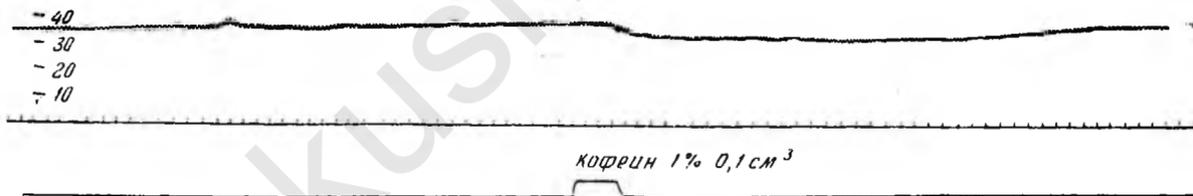


Рис. 105. Кимограмма артериального давления плода собаки (200 г). Средняя линия — нулевая и отметка времени в секундах. На нижней линии подъемом ее отмечено время введения кофеина в вену плода в дозе 5 мг/кг.

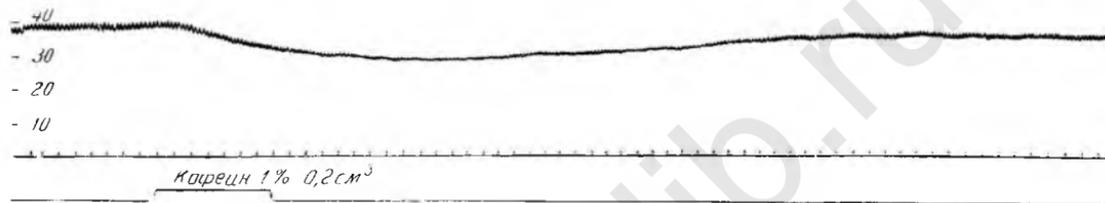


Рис. 106. Кимограмма артериального давления плода собаки (200 г). На нижней линии подъемом ее отмечено время введения в вену плода кофеина в дозе 10 мг/кг. Средняя линия — нулевой уровень и отметка времени в секундах.

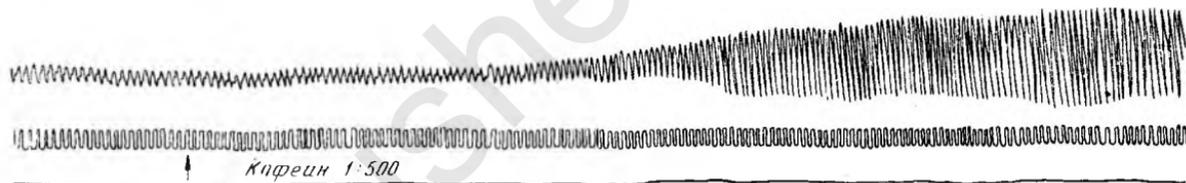


Рис. 107. Кимограмма сокращений изолированного сердца плода собаки. Начало перфузии кофеина 1:500 обозначено стрелкой на нижней линии. Средняя линия — отметка времени в секундах.

как правило, можно наблюдать резко выраженное положительное инотропное и в отдельных опытах положительное хронотропное действие (рис. 107). Демонстрируемое на рисунке 107 положительное инотропное и хронотропное действие, проявляющееся на изолированном сердце, не наблюдается в условиях целостного организма плода. Снижение величины систолического объема, о чем можно судить по уменьшению величины пульсовых колебаний артериального давления (см. рис. 106), не является следствием отрицательного инотропного действия кофеина в условиях целостного организма плода. Уменьшение величины пульсовых колебаний, имеющее место при введении кофеина в вену плода, можно объяснить снижением притока в правое сердце вследствие падения артериального давления. Учащение ритма сокращений сердца, регистрируемое у плода собаки при введении матери кофеина в дозе 20—30 мг/кг, естественно объяснить как реакцию на снижение количества крови, протекающей через материнскую часть плаценты, вследствие падения артериального давления у самой матери. При снижении количества крови, протекающей через материнскую часть плаценты, у плода может возникнуть некоторое состояние гипоксии, вызывающее, как указывалось выше, увеличение ритма сокращений сердца. Таким образом, нужно думать, что наблюдаемое у плода собаки учащение ритма сердечных сокращений при введении кофеина матери является реакцией не столько на действие самого кофеина, сколько на измененное кровообращение у матери.

Глава VII

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ, ЕЕ РОЛЬ В ОСУЩЕСТВЛЕНИИ ФУНКЦИЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ ВО ВНУТРИУТРОБНОМ ПЕРИОДЕ

У плодов кроликов через 1—2 дня после преобразования деятельности сердца на повышенный уровень лабильности, а именно на 16—17-й день беременности, можно впервые видеть через стенку амниональной оболочки возникновение ритмических движений туловища, ассоциированных с ритмическим сокращением диафрагмы. Движения эти имеют характер обобщенных двигательных реакций, выражающихся в плавных ритмических экстензиях головы по отношению к туловищу. Ритм этих движений колеблется от 5 до 10 в минуту.

Двигательные реакции в фетальном периоде изучались авторами у плодов различных млекопитающих: у крыс Свенсон (Swenson, 1928а, 1928в, 1929), Ангуло и Гонзалес (Angulo и Gonzalez, 1932, 1933а, 1933в), Виндл, Минер, Аустин и Орт (Windle, Minear, Austin и Orr, 1935); у кошек Брун (Brown, 1915), Виндл и Гриффин (Windle и Griffin, 1930), Виндл, О'Доннелл и Глассхагг (Windle, O'Donell и Glasshagle, 1933), Виндл, Орт и Минер (1934); у овец Баркрофт и Барон (Barcroft и Barrow, 1939б, 1942); у морских свинок И. Р. Тарханов (1879), Прейер (1885), Бриджмен и Кэрмичел (Bridgman и Carmichael, 1935), Е. Л. Голубева (1949), А. А. Волохов (1947, 1951); у кроликов Панкратц (Pankratz, 1931, 1936), И. М. Вул (1937, 1938, 1940, 1947а, 1947б), А. А. Волохов и Е. П. Стакалич (1946); у человека М. А. Минковский (1921, 1925, 1927, 1928), Болаффико и Артом (Bolaffio и Artom, 1924), Берсо (Bersot, 1920, 1921), Виндл и Фицджеральд (Windle и Fitzgerald, 1937, Фицджеральд и Виндл, 1942) и др.

Необходимо, однако, отметить, что современные представления о физиологической природе двигательных реакций у плодов млекопитающих развиваются в значительной мере под влиянием

исследований, выполненных на низших позвоночных, особенно на амфибиях (Когхилл, 1929, 1930).

Начиная с 1913 г. Когхилл в ряде работ, гистологических по методике и физиологических по своему содержанию, суммированных им в «Лондонских лекциях» (1929), и других работах (1929, 1930, 1933) развивает точку зрения, согласно которой первые двигательные реакции представляют собой целостную форму поведения — интегрированное единство (total pattern), выражающееся в реакциях, названных им mass action. Обобщенные двигательные реакции развивающейся амблистомы Когхилл объясняет особенностями анатомической структуры нервной системы на соответствующем этапе онтогенеза. До того как амблостома приобретает способность отвечать двигательной реакцией на экстероцептивное раздражение какого-либо участка кожной поверхности, состояние животного характеризуется Когхиллом как неподвижная стадия. В этой стадии можно получить мышечное сокращение на непосредственную стимуляцию уколом острой иглой, механическим или электрическим воздействием. Строго локальная реакция ограничивается сокращением лишь только того мускула, который непосредственно подвергается раздражению.

Уже на этой стадии можно видеть наличие продольно проводящей системы эфферентных нейронов, аксоны которых уже осуществили связь с соответствующими миотомами, и наличие проводящей системы афферентных нейронов. Отсутствие реакции в этой стадии обусловлено тем, что та и другая системы еще не связаны друг с другом. С момента, когда структурно оформляются промежуточные (коннекторные) нейроны, связывающие обе системы, впервые возникает способность отвечать на экстероцептивное раздражение. Так как первые коннекторные нейроны структурно оформляются в продолговатом мозгу, на границе с верхней частью спинного мозга, можно понять, почему возбуждение, возникшее в ответ на экстероцептивное раздражение, должно распространиться в восходящем направлении, сперва пройти через основание продолговатого мозга и после этого отразиться в нисходящем направлении, распространяясь по системе эфферентных нейронов. В состоянии возбуждения вовлекаются все эфферентные нейроны, так как каждый из них через посредство соответствующих коллатералей связан с вышележащими. Эти структурные особенности продольно проводящей системы эфферентных нейронов позволяют понять обобщенно-двигательный, интегрированный характер реакции мускулатуры одной половины туловища (стадия петлеобразного или скорее кольцеобразного сгибания одной половины туловища). Когда структурно оформляется связь продольно проводящей системы одной половины через коннекторные нейроны с продольно проводящей системой другой половины, создаются анатомические основания для осуществления механизма плавания

(ритмическое попеременное сгибание одной и другой половины туловища).

В ходе онтогенеза у амблистомы передние конечности развиваются намного раньше задних, но возникновение как одной, так и другой конечности происходит в полном подчинении туловищу. Первые движения конечности представляют собой часть реакции животного, как целого. «Господство» туловища над конечностью объясняется дальнейшим ростом путей связи. От аксонов, иннервирующих мускульные сегменты туловища, ответвляются коллатерали, направляющиеся к мускулам конечности. Эти коллатерали проникают в конечность задолго до того, как в ней закончится оформление мышечной ткани. Вследствие такого раннего охвата тканей, из которых строится конечность, ветвями нейронов, уже интегрирующих туловище, первые движения конечностей по необходимости полностью включены в обобщенные сокращения туловищных мускульных сегментов всей амблистомы. Лишь позднее возникают местные рефлекс конечности в процессе обособления из общего типа поведения. Местный рефлекс конечности не является первичным или элементарным типом поведения; он вторичен и выключается из общего типа поведения процессами индивидуации.

Обособление локальной рефлекторной реакции или, как выражается Когхилл, частичного типа поведения внутри целостного типа, предусматривается в центральной нервной системе ростом какого-то особого нервного механизма, имеющего специальное отношение к этому частичному типу. Это обособление происходит задолго до того, как частичный тип или местная рефлекторная реакция проявятся в поведении. По мнению Когхилла, детали этого процесса еще предстоит определить, однако, общий характер этого процесса следует, по-видимому, уже и сейчас признать вполне наглядным. Этот автор полагает, что в основе индивидуации лежит создание специального нервного механизма (вторичная моторная система), осуществляющего локальные рефлекс, подобно тому, как до этого вначале создается специальный нервный механизм (первичная моторная система) для осуществления целостных обобщенных форм реагирования.

Благодаря процессу индивидуации устанавливается отношение части тела, в данном случае конечности, к организму как целому. С момента, когда процессами индивидуации в пределах организма создается анатомическая база для осуществления рефлекторных реакций, следует другой процесс, названный Когхиллом (1933) «специализацией», или «спецификацией». После того как заканчивается процесс индивидуации, процессами специализации, обеспечивающими установление определенного отношения организма к окружающей его среде, создаются приспособительные реакции отдельных частей тела.

В такой характеристике последовательности двух якобы разных процессов («индивидуации» и «специализации») нельзя не

видеть явных признаков схематизации. Она и естественна для Когхилла, оценивающего ранние стадии онтогенеза как выражение «установки на будущее»; организм вначале внутри себя создает структурные механизмы, через посредство которых лишь потом устанавливается определенное отношение к окружающей среде. Эти взгляды, как можно видеть, созвучны представлениям о дофункциональном периоде Ру, о чем речь шла выше.

Механизм, установленный для постепенной индивидуации локомоторной реакции, осуществляемой конечностями, является принципиально общим и тождественным и для других реакций, в частности для пищевой. Пищевая реакция аксолотля также развивается вначале на базе обобщенных сокращений мышечных сегментов туловища всего организма.

Опираясь на свои данные, Когхилл приходит к выводу, что рефлексы отнюдь нельзя рассматривать как первичный или элементарный тип поведения. В противоположность представителям классической физиологии он не признает за рефлексом значения и роли функциональных единиц, на базе которых в ходе индивидуального развития организма создается и развивается сложное поведение его. Напротив, местные рефлекторные реакции образуются в результате обособления из общего типа поведения. Местные рефлексы, возникающие как частичные типы внутри общей, растущей, усложняющейся и все охватывающей целостности организма, в нормальных условиях всегда остаются в подчинении организму как целому.

Когхилл сближает свои выводы со взглядами представителей школы гештальт-психологии, исходящей из положения об изначальности «целого» (К. Коффка, 1934). Для представителей гештальт-психологии ощущения не являются элементарными единицами, сочетающимися для построения восприятий. Восприятие является целостным единством, с самого начала «качеством на определенном фоне». Переводя свои представления на язык гештальт-психологии, Когхилл считает, что местные рефлексy возникают как «качества на определенном фоне»; таким фоном является постоянно господствующий механизм интеграции всего организма. Данные своих исследований Когхилл считал находящимися в противоречии с классическими представлениями рефлекторной теории нервной деятельности. Отсюда призыв к пересмотру этих представлений, так как эмбриология противоречит рефлексологии. Взгляды Когхилла нашли широкий отклик и сочувствие у многих исследователей. Когхилл (1929) полагал, что обнаруженная им закономерность развития различных форм поведения (локомоция, пищевая реакция), которая происходит не путем интеграции простых рефлексов в одну цепь, а путем развития интегрированного целостного типа и последующей индивидуации частичных типов внутри целостного, является действительной не только для низших позвоночных — для исследованных автором амфибий и для рыб (личинки *Opsanus-tracyi*).

Он считал возможным обобщить эту закономерность и в отношении плодов млекопитающих, опираясь на данные Свенсон (1928а, 1928в, 1929), Ангуло и Гонзалец (1932, 1933а, 1933в), особенно благодаря наблюдениям, проведенным на плодах человека. Так, М. А. Минковский (1927) еще до обобщающих выводов Когхилла обнаружил, что на плодах человека начиная с 2-месячного возраста невозможно наблюдать строго изолированные рефлексы, которые были бы локализованы в части тела, подвергающейся раздражению. Напротив, реакция, вызываемая раздражением любого участка кожной поверхности (слабое давление на стопу, прикосновение к руке), имеет тенденцию иррадиировать, вовлекая в ответное движение организм зародыша.

Анализируя полученные различными авторами данные, касающиеся характеристики двигательных реакций плода человека, Когхилл приходит к выводу, что развитие поведения у человека так же, как и у амблостомы, начинается от некоего общего типа, с самого начала интегрированного в единое целое. Внутри этого единого целого по мере развития происходит постепенная индивидуация частичных типов поведения, т. е. рефлексов.

Необходимо отметить, что в плане физиологического анализа впервые И. М. Сеченов (1866) обратил внимание на то, что первые двигательные реакции у новорожденного ребенка имеют обобщенный характер. И. М. Сеченов писал: «Детский возраст характеризуется вообще чрезвычайной обширностью отраженных движений при относительной слабости (для взрослого человека) внешних чувственных возбуждений. Рефлексы с уха и глаза распространяются, например, чуть не на все мышцы тела. Приходит, однако, время, когда движения, как говорится, группируются — из массы действовавших беспорядочно мышц выделяется одна, две целые группы, и движение, становясь ограниченнее, принимает уже определенную физиономию».

Можно лишь выразить удивление, что в связи с дискуссией по поводу вопроса о природе двигательных реакций на ранних этапах это указание И. М. Сеченова до сего времени совершенно игнорировалось. Данные Когхилла подверглись критике не только со стороны физиологов, но и со стороны морфологов-нейрогистологов. Согласно А. А. Заварзину (1941), морфологические—нейрональные схемы, предложенные Когхиллом, стоят в полном противоречии с тем, что известно нейрогистологам о строении спинного мозга поздних личинок и взрослых амфибий.

В то время как исследования Когхилла были многими сочувственно приняты как подрыв основных принципов рефлекторной теории нервной деятельности, появились работы, подвергающие сомнению ту закономерность в развитии поведения, на которую он так настойчиво обращал внимание. Эти работы принадлежат прежде всего Виндлу и его сотрудникам. Наблюдения были сделаны главным образом на плодах кошки. Данные своих первых наблюдений Виндл и Гриффин (1931) оцени-

ли в основном как подтверждающие теорию, предложенную Когхиллом. Эти наблюдения также склоняли к выводу, что первые движения развивающегося зародыша являются в значительной степени массовыми и генерализованными. Авторы полагали, что в основном, лишь за немногими исключениями, дискретные рефлекторные единицы развиваются из первоначально целостного типа поведения, именно так, как это предлагал понимать Когхилл. Однако в дальнейших исследованиях (1934а, 1934в, 1937, 1940, 1944) Виндл отказался от этой точки зрения, противопоставив ей прямо противоположную.

В одной из своих последних обобщающих статей Виндл (1944) пишет, что необходимо признать неудачным то, что энтузиазм Когхилла позволил последнему с такой уверенностью протянуть мост между амблистомой и человеком, несмотря на то, что исследования его ученика Свенсона, выполненные на плодах млекопитающих (крыс), не давали оснований для такой уверенности. Очевидно, энтузиазм был слишком впечатляющим и заразительным, так как в сферу его влияния вначале был вовлечен и сам Виндл.

Согласно Виндлу, спинной мозг млекопитающих развивается не как продольно проводящая система, что имеет место у амблистомы, а отдельными сегментами. Первые рефлекторные дуги структурно созревают в брахиальной области спинного мозга. Соответственно этому первые местные рефлекторные реакции можно наблюдать в пределах передней конечности. Первые рефлекторные дуги, созревающие в этой области, являются двухнейронными и трехнейронными. В первых трехнейронных дугах афферентные нейроны устанавливают связь с ассоциационными коннекторными нейронами и, стало быть, с эфферентными нейронами своей половины. Вот почему первые рефлекторные реакции в пределах передней конечности являются не только односегментными, но и ипсилатеральными (или гомолатеральными, по обозначению Виндла). С момента, когда афферентные нейроны устанавливают связь с комиссуральными коннекторными нейронами и тем самым с эфферентными нейронами противоположной стороны, возникают анатомические основания для получения контралатеральных рефлекторных реакций в пределах передних конечностей. К числу первых рефлекторных реакций у плода кошки Виндл относит контралатеральную экстензию головы, вызываемую раздражением области носа или рта, т. е. максиллярной ветви тройничного нерва. В пределах задних конечностей рефлекторные реакции возникают позднее, чем на передних; они, однако, также имеют характер местных ответов. Интеграция отдельно возникающих индивидуальных сегментных рефлексов в специфические двигательные комплексы осуществляется по мере того, как в спинном мозгу развиваются продольные пути, обеспечивающие образование межсегментных связей. Местные рефлекторные реакции у зародыша могут

быть получены при условии, если связь с матерью через пуповину достаточно полноценна и плод не находится в состоянии асфиксии. Если у плода наступает состояние асфиксии, то раздражение, до этого вызывавшее местную рефлекторную реакцию, в условиях асфиксии приводит к обобщенному движению туловища, головы и конечностей. Виндл полагает, что обобщенные двигательные реакции, наблюдавшиеся разными авторами у плодов млекопитающих, были обусловлены состоянием асфиксии этих плодов.

Наблюдая человеческий эмбрион в возрасте около 8 недель, Фицджеральд и Виндл (1942) обнаружили, что легкие удары по амниональному мешку вызывали у эмбриона движения, имевшие характер индивидуальных рефлексов. Эти реакции авторы наблюдали, пока эмбрион находился в связи с матерью и условия оксигенации у эмбриона не были нарушены. После нарушения связи с матерью и наступления асфиксии только сильное раздражение вызывало обобщенную двигательную реакцию шеи, туловища, рук и ног.

Подобный характер реакций, описываемый М. А. Минковским на плодах человека, Виндл объясняет состоянием асфиксии вследствие изоляции плода от матери. На основании данных своих исследований Виндл приходит к выводу, что поведение в ходе онтогенеза создается и развивается путем интеграции местных рефлексов, которые возникают с самого начала как индивидуальные и частичные ответы.

Таким образом, в отношении механизма возникновения и развития поведения у эмбриона возникли две прямо противоположные точки зрения: одна из них известна под названием *total pattern*, другая — *local reflexes*. Каждая из них основана на данных анатомического и физиологического исследования.

Цинг-Янг-Куо (Кио Z. G., 1939) отмечает как самое «курьезное» то, что два различных противоположных лагеря оспаривают друг у друга точность наблюдений.

Весьма существенные факты, связанные с изучением возникновения и развития мышечного поведения у эмбрионов млекопитающих, были получены в нашей стране. Здесь прежде всего следует упомянуть исследования П. К. Анохина и его сотрудников, Х. С. Коштоянца и его сотрудников, И. М. Вула и А. А. Волохова. Необходимо отметить, что борьба изложенных выше двух точек зрения нашла отражение и в нашей литературе. Более важным, является не столько начальное отношение к обсуждаемой проблеме, сколько выкристаллизовавшиеся с течением времени точки зрения отдельных исследователей.

П. К. Анохин (1937, 1948, 1949, 1956) полагает, что при анализе различных функций в эмбриогенезе необходимо руководствоваться таким критерием, как совокупность экологических факторов, с которыми взаимодействуют соответствующие виды животных. Факторы эти, повторяясь в течение длитель-

ного периода в процессе филогенеза, действуют в качестве причин, формирующих специфические формы поведения уже в эмбриональном периоде, вследствие чего новорожденные животные сразу же после рождения оказываются приспособленными к тем экологическим условиям среды, какие являются характерными для того или иного вида животных. В процессе внутриутробного развития структурно созревают не отдельные рефлекторные дуги в качестве функциональных единиц целостной нервной системы, а те структуры, которые П. К. Анохиным обозначаются как «функциональные системы». По мере созревания отдельных функциональных систем обеспечивается возможность осуществления таких сложных физиологических отправлений, связанных с той или иной системой, как дыхание, сосание, глотание, локомоция и другие различные формы системного функционирования или поведения. Созревание системы в процессе эмбриогенеза происходит не сразу, а последовательно отдельными структурами, взаимодействие между которыми постепенно приводит к изоляции самостоятельной функциональной системы, обеспечивающей к моменту рождения выполнение соответствующей сложной функции. Созревание функциональных систем проходит через ряд стадий: а) стадию внутрисистемной гетерохронии, б) стадию консолидации функциональной системы, в) стадию минимального обеспечения функциональной системы и т. д. Развиваемые П. К. Анохиным представления о функциональной системе весьма созвучны с учением А. А. Ухтомского о доминанте и констелляции центров. Можно полагать, что в связи с дальнейшим анализом физиологического механизма созревания и становления функциональных систем существенную пользу может принести привлечение понятий, созданных школой Введенского — Ухтомского.

И. М. Вул (1937, 1938, 1940, 1947а, 1947б) обнаружил у эмбрионов кроликов, что первые движения возникают на 16-м дне внутриутробной жизни и выражаются в локальном повороте головы. Это движение И. М. Вул оценивает как основной компонент ориентировочной реакции (павловского исследовательского рефлекса «что такое»). И. М. Вул считает альтернативу «mass action», или «локальный рефлекс», схематичной и не позволяющей раскрыть истинные закономерности развития нервной деятельности, так как на одном уровне филогенетического развития первые движения могут начинаться с типа «mass action», а на другом уровне — с движений типа локальных рефлексов.

По мнению А. А. Волохова (1947, 1951), в процессе развития мышечного поведения у плодов млекопитающих следует различать следующие фазы: 1) фазу локальных рефлекторных реакций (в отличие от Когхилла, А. А. Волохов, так же как и Виндл, считает, что первые движения эмбрионов имеют характер локальных рефлексов); 2) фазу первичной генерализации

рефлексов; 3) фазу вторичной генерализации рефлексов; 4) фазу специализации отдельных рефлекторных реакций. А. А. Волохов считает, что уже во внутриутробном периоде в последние дни его у кроликов возникают такие отдельные специализированные рефлексы, как умывательный, чесательный, отряхивательный, лизательный.

Х. С. Коштойаңц и А. М. Рябиновская (1935) обнаружили, что в скелетных мышцах эмбрионов кроликов до 23-го дня внутриутробной жизни фосфаген представлен аргининфосфатом, а с 23-го дня последний заменяется креатинфосфатом. Этот факт Х. С. Коштойаңц связывает с возникновением способности осуществить переход от реакций типа «mass action» к локальным координированным рефлекторным реакциям.

Данные наших исследований позволяют считать, что для возникшей дискуссии, которая была изложена выше, нет достаточных физиологических оснований.

Баркрофт и Баррон (1939) в начале одной из своих обобщающих статей, посвященной описанию движений у плодов млекопитающих, пишут, что точка зрения исследователя на понимание природы двигательных реакций в антенатальном периоде в значительной мере зависит от того, что он сам видел. Эту точку зрения исследователь должен использовать как основную линию, в направлении которой должны быть излагаемы и интерпретируемы не только свои данные, но и литературные материалы других авторов. Мы в значительной мере разделяем эту глубоко верную мысль.

Наши наблюдения сделаны на плодах кроликов, морских свинок, кошек и собак. Возникновение первых двигательных реакций мы изучали у кроликов и в меньшем числе опытов у морских свинок. Дальнейший анализ двигательных реакций как у кроликов и морских свинок, так и у кошек и собак производился в основном во вторую половину беременности (И. А. Аршавский, Э. И. Аршавская, С. И. Еникеева, А. А. Оганисян, В. Д. Розанова, 1951).

Принято считать, что до возникновения первых рефлекторных реакций имеет место так называемая миогенная стадия, когда нервные волокна еще не осуществили связь с мышечными. В этой стадии локальными сокращениями отвечают только те мышцы, которые непосредственно подвергаются стимуляции уколом острой иглы или раздражением фарадическим током тонким игольчатым электродом.

За миогенной стадией следует так называемая нервно-мышечная стадия, когда мышцы приобретают способность отвечать на раздражение соответствующего нерва или на непосредственное раздражение спинного мозга, но еще не обладают способностью отвечать на экстероцептивное раздражение кожи. Нервно-мышечную стадию на плодах кроликов, в частности на мышцах передних конечностей, согласно нашим данным, можно

торы пользовались наркозом. Наркоз, как показали наши наблюдения, в особенности угнетает центральные или автоматически осуществляющиеся реакции, в частности дыхательные. Этим можно объяснить, что в работах А. А. Волохова и Е. П. Стакалич отсутствуют указания и на дыхательные движения у зародышей кроликов и морских свинок.

В последнее время Л. Б. Левинсон и М. И. Лейкина (1957, 1958) установили, что у зародышей крыс, т. е. у млекопитающих, первые двигательные реакции, так же как и у зародышей птиц, начинаются с нервно-мышечной стадии. На основании данных гистохимического анализа авторы указывают, что возникновение первых «спонтанных» двигательных реакций совпадает со структурным созреванием мотонейронов спинного мозга, а возникновение первых рефлекторных реакций совпадает со структурным созреванием соответствующих клеточных тел афферентных нейронов. «Спонтанными» они являются в том смысле, что раздражителем для них является внутренняя среда, действующая непосредственно на центры, созревшие к этому времени.

Об изменениях в составе внутренней среды, являющихся раздражителем для центров иннервации скелетной мускулатуры, и о причинах этих изменений речь будет идти ниже.

На 17-й день беременности можно наблюдать первые рефлекторные реакции у плода на экстероцептивное раздражение кожной поверхности лицевой части головы. Очень важно отметить, что до возникновения способности отвечать первыми рефлекторными реакциями существует стадия так называемых спонтанных движений.

Первую рефлекторную реакцию на 17-й день беременности можно наблюдать только при раздражении области носа и рта. Она является локальной и выражается в рефлекторном сокращении мышц шеи, обуславливающих экстензию головы по отношению к туловищу. В этом периоде нельзя еще получить какую-либо реакцию передней или задней конечности.

На 17-й день и более отчетливо на 18-й день беременности через стенку амниональной оболочки можно наблюдать, что первоначальные обобщенные ритмические движения исчезли. Вместо них видны теперь ритмические сокращения диафрагмы, сочетающиеся с одновременными сокращениями межреберной мускулатуры. Таким образом, из первоначально обобщенных движений плода в этом периоде происходит вычленение внутриутробных дыхательных движений, осуществляющихся теперь изолированно и выражающихся не только в сокращениях диафрагмы, но и в одновременных движениях грудной клетки. Остальная мускулатура туловища и конечностей в эти ритмические дыхательные движения не вовлекается. После освобождения плода из полости амниональной оболочки дыхательные движения продолжают сохраняться и не исчезают при условии,

если связь плода с матерью остается полноценной, о чем можно судить по алому цвету крови и по сильной, отчетливо выраженной пульсации пупочных сосудов.

Баркрофт и Баррон (1936) обнаружили у плодов овцы, начиная с 38-го дня беременности, наличие обобщенных туловищных движений экстензорного типа, ассоциированных с обычным дыханием. В возрасте около 45 дней у плодов овцы происходит обособление и вычленение дыхательных движений из ритмических реакций обобщенного типа, в которые они были первоначально включены как совместные.

На 18-й день внутриутробного развития кроликов раздражение области носа и рта, наносимое на фоне ритмических дыхательных движений, вызывает теперь не только рефлекторную экстензию головы, но и одновременно рефлекторную реакцию со стороны передних конечностей. Реакция эта выражается в приведении или отведении конечностей в зависимости от их исходного положения. В это же время раздражение кожной поверхности передней конечности также начинает вызывать рефлекторную реакцию. Она выражается прежде всего в местной реакции со стороны раздражаемой конечности, проявляющейся флексией или экстензией, в зависимости от исходного положения конечности. Реакция раздражаемой конечности сочетается с одновременной реакцией контралатеральной конечности (приведение или отведение) и с одновременной экстензией головы по отношению к туловищу.

Эта реакция со стороны конечностей и головы, будет ли она вызвана раздражением области носа и рта или раздражением кожи передней конечности, имеет характер как бы толчкообразного быстро протекающего вздрагивания, т. е. того, что Баркрофт (1939) называет реакцией типа «jerky». При осуществлении этой реакции дыхательные движения, производившиеся до этого, прекращаются. Как показал дальнейший анализ, прекращение дыхательных движений во время обобщенного ответа головы и передних конечностей обусловлено не сопряженным торможением дыхательной мускулатуры, а, напротив, одновременным сокращением ее. При раздражении кожной поверхности мордочки или передних конечностей рефлекторные сокращения мышц шеи и передних конечностей ассоциируются с одновременным сокращением дыхательной мускулатуры. После прекращения этой обобщенной реакции через некоторое время (от 5 секунд до 1 минуты и больше) дыхательные движения вновь возобновляются. Начиная с 20-го и особенно с 21-го дня беременности на раздражение кожной поверхности мордочки и передних конечностей рефлекторной реакцией отвечает мускулатура не только шеи, передних конечностей и дыхательная мускулатура, но также и задней половины туловища и задних конечностей. При этом задняя половина туловища вовлекается в об-

щую экстензорную реакцию типа опистотонуса, задние конечности отвечают преимущественно экстензией и реже флексией.

В этот период, т. е. начиная с 20—21-го дня беременности, раздражение кожной поверхности правой или левой задней конечности также начинает вызывать рефлекторную реакцию. Она проявляется в местном ответе раздражаемой конечности, выражающемся в флексии и реже в экстензии. Эта реакция раздражаемой конечности сочетается с одновременной реакцией контралатеральной задней конечности и обеих передних конечностей (экстензия, приведение или отведение) с одновременной экстензией туловища типа опистотонуса и с одновременным сокращением дыхательной мускулатуры. Дыхательные движения, производившиеся до нанесения раздражения, прекращаются во время осуществления обобщенной двигательной реакции, вызываемой раздражением задних конечностей. Дыхательные движения вновь возобновляются через некоторое время после того, как обобщенное движение заканчивается. Описанная обобщенная двигательная реакция, начиная с 20—21-го дня и до конца беременности, может быть вызвана раздражением умеренной силы почти любого участка кожной поверхности. Реакция эта также имеет характер сравнительно быстро протекающего движения типа «jerky» при условии, если связь плода с матерью является полноценной и мать не подвергается наркозу. Если же полноценность связи нарушается и у плода наступает асфиксия или если мать подвергается наркозу, то вначале способность отвечать обобщенной двигательной реакцией не исчезает. Сохраняя свой типичный, только что описанный характер, эта реакция требует для вызывания ее в условиях асфиксии или наркоза более сильного раздражения, а будучи вызванной, она протекает медленно, является затяжной — типа «sustain», по Баркрофту. При этом можно наблюдать, что в реакцию обобщенного движения включается также и широкое раскрытие рта.

По мере развития асфиксии способность отвечать двигательной реакцией постепенно угасает. При этом вначале из обобщенной двигательной реакции выключаются ответы задней половины туловища и задних конечностей, затем — ответы со стороны передних конечностей и наиболее устойчиво сохраняются рефлекторное сокращение мышц шеи (экстензия головы) и рефлекторное сокращение диафрагмы, также постепенно исчезающие.

У плодов морской свинки, начиная с 24—25-го дня беременности, способность отвечать двигательной реакцией на раздражение различных участков тела возникает в той же последовательности, как и у плодов кроликов, а именно: вначале на раздражение области мордочки, затем передних конечностей и лишь начиная с 29—30-го дня беременности — на раздражение кожи задних конечностей. В наших опытах время возникнове-

ния первых двигательных реакций в основном совпадает с тем, которое указывают А. А. Волохов и Е. П. Стакалич (1946), а также Бриджмен и Кэрмичел (1935).

Первые двигательные реакции выражаются в экстензии головы, сочетающейся с сокращением диафрагмы, затем в реакцию вовлекаются передние конечности, и с 29—30-го дня беременности в обобщенную двигательную реакцию вовлекаются все туловище и задние конечности. Реакция при этом имеет характер экстензии туловища и конечностей типа опистотонуса. В возрасте до 50—52 дней беременности реакция эта так же, как и у плодов кролика при условии сохранения полноценной связи с матерью, не подвергаящейся наркозу, имеет характер быстро протекающего движения. До этого времени у плодов морской свинки можно наблюдать, вне осуществления обобщенных двигательных реакций, внутриутробные дыхательные движения. Движения эти прекращаются во время протекания рефлекторной обобщенной двигательной реакции, включающей так же, как и у кролика, одновременное сокращение дыхательной мускулатуры.

Начиная с 50—52-го дня беременности, несмотря на сохранение полноценной связи с матерью, внутриутробные дыхательные движения постепенно подавляются и исчезают, отсутствуя у плодов морской свинки до конца беременности.

В последней трети беременности у плодов морской свинки можно наблюдать наряду с торможением дыхательных движений также торможение и двигательных реакций. Теперь для получения обобщенной двигательной реакции с любого участка кожной поверхности так же, как и у плода кролика при асфиксии, требуется применение более сильного раздражения. Реакция отсутствует на тактильное раздражение крючком и осуществляется на такое раздражение, как щипок анатомическим пинцетом. По времени протекания она является затяжной — типа «sustain» по Баркрофту.

Двигательные реакции у плодов кошки и собаки мы наблюдали во второй половине беременности, начиная примерно с 35—40-го дня их внутриутробного развития, когда в ответ на раздражение любого участка кожной поверхности они отвечают обобщенной двигательной реакцией. При наблюдениях двигательных реакций у плодов кошки и собаки мать подвергалась наркозу умеренной или даже легкой степени (кошка подвергалась эфирной, а собака морфино-эфирной анестезии).

Согласно Виндлу (1940, 1944), первые двигательные реакции у плодов кошки можно наблюдать с 23—24-го дня беременности.

Наблюдавшиеся нами рефлекторные обобщенные двигательные реакции у плодов кошки и собаки включали в себя сокращения мышц туловища, передних и задних конечностей и дыхательной мускулатуры.

У плодов собаки и особенно кошки чаще, чем у плодов кролика и морской свинки, на раздражение достаточной силы или даже на умеренное раздражение можно наблюдать реакцию, выражающуюся в экстензии головы типа опистотонуса, сочетающейся с одновременным движением конечностей, имеющим характер своеобразного клонуса. Этот своеобразный клонус выражается в ритмической попеременной экстензии и флексии передних и задних конечностей, лишенных какой-либо строгой координации.

По времени протекания реакции у плодов кошки и собаки являются более или менее затяжными или сравнительно быстро протекающими в зависимости от степени наркоза при условии

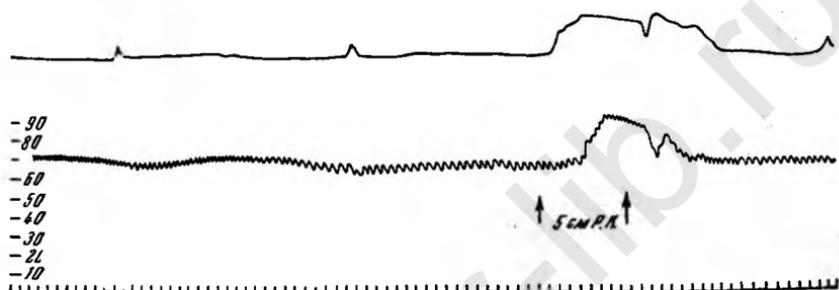


Рис. 108. Кимограмма дыхательных движений (верхняя линия) и артериального давления (средняя линия) плода собаки (205 г). Нижняя линия — нулевой уровень и отметка времени в секундах. Стрелками отмечено время раздражения задней лапки фарадическим током с силой, соответствующей 5 см расстояния между катушками (Р. К.).

сохранения полноценной связи с матерью. Если связь с матерью нарушается и наступает асфиксия, обобщенная двигательная реакция делается вначале чрезмерно затяжной, а затем постепенно исчезает. При этом последовательность исчезновения отдельных компонентов обобщенной двигательной реакции у плодов кошки и собаки та же, что и описанная выше для плодов кроликов, находящихся в состоянии асфиксии.

В течение всей второй половины беременности, до конца ее, у плодов кошки и собаки вне осуществления обобщенных двигательных реакций имеют место внутриутробные дыхательные движения. Так же как у плодов кроликов и морской свинки, у плодов кошки и собаки внутриутробные дыхательные движения несовместимы с одновременным протеканием обобщенных двигательных реакций.

На рис. 108 приведена кривая, полученная у плода собаки, связанного с матерью эerez пуповину. Производилась регистрация дыхательных движений с помощью специальной пневмографической манжетки и артериального давления в сонной артерии, соединенной с ртутным манометром. На приведенной кривой вид-

ны дыхательные движения, производимые в редком ритме (3—4 в минуту). Кроме того, кривая показывает, что при фарадическом раздражении задней лапки (расстояние между катушками 5 см) в обобщенную двигательную реакцию вовлечена дыхательная мускулатура, вследствие чего очередное дыхательное движение подавляется. Через 8 секунд после прекращения обобщенной двигательной реакции возникает очередное дыхательное движение. Подъем артериального давления, сопровождающий обобщенную двигательную реакцию, будет анализирован ниже. Ниже мы также остановимся на объяснении механизма, обуславливающего несовместимость одновременного осуществления дыхательных движений и обобщенной двигательной реакции в пренатальном периоде.

Можно ли наблюдать местные рефлексы у плодов с момента, когда они начинают отвечать обобщенными двигательными реакциями на раздражение любого участка кожной поверхности?

Если в этом периоде наносимое раздражение является достаточно сильным или умеренным (фарадическое раздражение при небольшом расстоянии катушек, сильный шпик анатомическим пинцетом, умеренное постукивание плод крючком), то независимо от места нанесения раздражения плод отвечает обобщенной двигательной реакцией экстензорного типа. Если, однако, наносимое раздражение является слабым (слабенький шпик пинцетом, фарадическое раздражение при большом расстоянии между катушками, легкое постукивание крючком), то при этом более выраженной реакцией отвечает раздражаемая часть тела. Так, например, подвергая слабому раздражению переднюю или заднюю лапку, мы отмечаем хорошо выраженную реакцию прежде всего со стороны раздражаемой конечности; однако не подвергшиеся раздражению части тела не остаются при этом пассивными, хотя их реакция гораздо более слабо выражена. Причем для одной конечности может быть характерна флексия, а для остальных — экстензия, приведение или отведение и наоборот. В преобладающем же большинстве опытов конечности, не подвергавшиеся раздражению так же, как раздражаемая, отвечают флексией, более или менее выраженной. Можно, кроме того, наблюдать, что из остальных трех конечностей, не подвергавшихся раздражению, внешне видимой реакцией отвечают только две или даже одна в зависимости от исходного положения, занимаемого плодом. На слабое раздражение голова отвечает чаще всего вентральной флексией. При действии слабых раздражений хорошо выраженные местные реакции, как правило, протекают на фоне обобщенного движения остальной части тела, имеющего характер более или менее выраженной флексии туловища и конечностей. Хотя при действии слабых раздражений обобщенная двигательная реакция имеет характер преимущественно общей флексии, экстензоры

остаются небезучастными в этой реакции, сила сокращения экстензоров выражена при этом слабее по сравнению с силой сокращения флексоров.

В специальных опытах на плодах кошки и в немногих опытах на плодах собаки, связанных через пуповину с матерью и соответствующим образом фиксированных, производилась регистрация сокращений отдельных мышц: *m. semitendinosus*, *m. quadriceps* (на задней конечности) и *m. biceps*, *m. triceps*, *m. extensor antibrachii* (на передней конечности). В каждом опыте производилась регистрация сокращений двух мышц. Сухожилия отпрепарованных мышц с помощью тонкой нитки, переброшенной через блок, связывались с коротким плечом легонького энгельмановского рычажка.

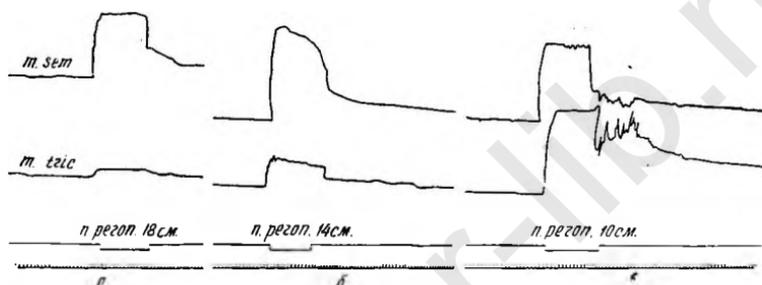


Рис. 109. Кимограмма сокращений *m. semitendinosus* (верхняя линия) и *m. triceps* (вторая линия сверху) плода кошки (68,4 г).

а — при раздразнении *p. poponeus* 18 см расстояния катушек; б — при 14 см Р. К.; в — при 10 см Р. К. Время раздразнения *p. poponeus* индукционным током отмечено опусканием третьей линии сверху. Внизу — отметка времени в секундах.

На рис. 109 приведены кривые, полученные в опыте на плоде кошки, связанном через пуповину с матерью. Отпрепарованные сухожилия *m. semitendinosus* (на левой задней конечности) и *m. triceps* (на левой передней конечности) связаны с рычажками Энгельмана. На погружные электроды положен отпрепарованный на голени левой задней конечности центральный отрезок *p. poponeus*.

Как показывают приведенные кривые, при относительно слабой фарадической стимуляции (18 см — кривая а) *m. semitendinosus* отвечает хорошо выраженным рефлекторным сокращением, а *m. triceps* — слабо выраженным сокращением. При увеличении силы фарадической стимуляции до 14 см (кривая б) сила рефлекторного сокращения *m. triceps* увеличивается. Она значительно превосходит силу сокращения *m. semitendinosus*, когда сила раздразнения индукционным током *m. poponeus* достигает 10 см (кривая в). В последнем случае если бы плод не был фиксирован, мы могли бы наблюдать обобщенную двигательную реакцию экстензорного типа.

Так как обобщенное движение при действии слабых раздражений не имеет характера общей экстензии туловища и конечностей типа опистотунуса, дыхательные движения, имевшиеся до начала действия слабого раздражения, не прекращаются и не тормозятся. Обобщенная двигательная реакция с преобладанием флексоров не сопровождается торможением дыхательных движений. Более того, при действии слабого раздражения «местная» реакция конечности сопровождается стимуляцией дыхания, что выражается главным образом в учащении ритма. На рис. 110 приведена кривая, полученная у плода кошки, связанного через пуповину с матерью. Регистрация дыхательных движений производилась по методу (1897), описанному выше. Приведенная кривая показывает, что до нанесения раздра-

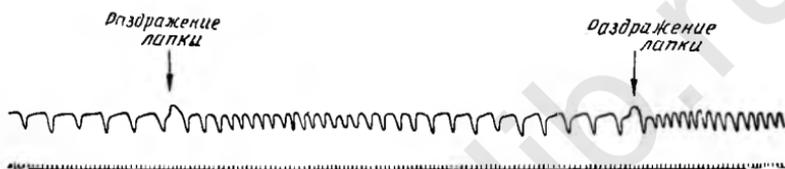


Рис. 110. Кимограмма дыхательных движений плода кошки. Стрелками отмечены моменты раздражения задней лапки — щипок анатомическим пинцетом. Внизу — отметка времени в секундах.

жения ритм дыхательных движений равнялся 10 в минуту. На слабое тактильное раздражение левой задней лапки анатомическим пинцетом раздражаемая конечность ответила заметно выраженной флексией, дыхание — учащением ритма до 24 в минуту. После того как реакция закончилась и дыхание вернулось к прежнему ритму, на повторное действие слабого раздражения плод ответил аналогичной реакцией.

Данные наших исследований не позволяют нам согласиться с мнением Виндла, согласно которому обобщенные двигательные реакции во внутриутробном периоде возникают лишь в условиях асфиксии плода. Напротив, для получения описанных нами обобщенных двигательных реакций необходимым условием является полноценная связь с матерью, исключающая возможность асфиктического состояния плода.

Наш экспериментальный материал побуждает нас к постановке следующих вопросов: 1) чем объяснить, что самая первая двигательная реакция имеет локальный характер и выражается в рефлекторном сокращении мышц шеи, часто сочетающемся с одновременным сокращением диафрагмы; 2) чем объяснить, что рефлекторные реакции со стороны передних конечностей предшествуют возникновению рефлексов со стороны задних конечностей; 3) чем объяснить то, что начиная с определенного периода внутриутробного развития раздражение

почти любого участка кожной поверхности вызывает обобщенную двигательную реакцию, являющуюся типичной для второй половины беременности. Вначале мы приведем экспериментальные данные, позволяющие наметить ответ на третий вопрос.

Физиологический механизм, обуславливающий возможность выполнения строго координированных, так называемых местных двигательных рефлекторных реакций, был впервые проанализирован в исследованиях Н. Е. Введенского (1896—1952); Н. Е. Введенского и А. А. Ухтомского (1909—1953); А. А. Ухтомского (1923, 1924, 1927а, 1927б, 1942) и лишь позднее в исследованиях Ч. Шеррингтона (1898, 1905, 1906, 1935). Согласно этим исследованиям, осуществление «местных» двигательных рефлексов опирается на реципрокную (соотносительную) иннервацию соответствующих мышц реагирующей конечности. Благодаря реципрокной иннервации анатомические антагонисты, т. е. мышцы-сгибатели и разгибатели, не испытывают механической борьбы на периферии при выполнении конечностями таких рефлексов, как сгибательный, чесательный, рефлекс экстензорного толчка, или при осуществлении таких сложных рефлексов как локомоция. Так, например, при осуществлении сгибательного рефлекса афферентные импульсы, поступающие из рецептивного поля этого рефлекса в центральную нервную систему, приводят в состояние возбуждения центры, иннервирующие группу мышц-сгибателей, и одновременно в состояние торможения центры, иннервирующие группу мышц-разгибателей, вследствие чего в самой конечности происходит сокращение мышц первой группы и одновременное расслабление мышц второй группы.

Как понять, однако, что афферентные импульсы, поступая в центральную нервную систему, вызывают возбуждение одних мотонейронов, оставляя в покое или даже вызывая состояние реципрокного торможения в других мотонейронах. Ответ на этот вопрос дают, с одной стороны, исследования школы Введенского — Ухтомского (1909, 1927, 1935), с другой — исследования школы Ляпика (Lapique, 1926, 1936) и Бургиньона (Bourguignon, 1923).

Исследованиями Бургиньона было установлено, что мышечные группы, выполняющие различные функции, характеризуются неодинаковой величиной хронаксии. Мышцы, выполняющие однозначную функцию, имеют одинаковую величину хронаксии. Принципиальное значение имеет установленный этим автором факт постоянства соотношения между хронаксиями мышц антагонистов. По Бургиньону, хронаксия мышц, расположенных на задней поверхности верхней конечности, обычно в 2 раза больше хронаксии мышц, лежащих на передней поверхности. Это соотношение величин хронаксии оказалось только частным случаем. Действительное соотношение между величинами хронаксии мышц-антагонистов является более сложным и часто

может достигать величины 5:1 (Ю. М. Уфлянд, 1941). Далее Бургиньоном было обнаружено, что хронаксия мышцу-сгибателей дистальных звеньев верхней конечности является более длинной по сравнению с хронаксией мышцу-сгибателей проксимальных звеньев. Соотношение это также обычно выражается как 2:1. Однако и в данном случае оказалось, что отношение хронаксии *m. extensor digitorum communis* к хронаксии *m. biceps brachii* достигает величины, равной 5:1. На нижних конечностях разница выражена еще резче. Так, по Бургиньону, средняя величина хронаксии для *m. semitendinosus* и *m. semimembranosus* равна 0,58 м/сек, а хронаксия *m. quadriceps* — 0,13 м/сек. Точно так же хронаксия *m. gastrocnemius* примерно в 5—6 раз превосходит хронаксию *m. tibialis anterior* и т. д.

Данные эти, полученные Бургиньоном на человеке, в основном подтвердились данными, полученными на мускулатуре конечностей и других млекопитающих.

Джаспер (Jasper, 1932) на основании исследований моторной хронаксии у морских свинок и крыс считает, что различие существует не только между хронаксиями мышцу-антагонистов, но и между хронаксиями мышцу передних и задних конечностей, мышцу правой и левой стороны.

Как известно, различие в величине хронаксии между мышцами, входящими в состав разных групп, обусловлено не конституционными свойствами скелетных мышцу, входящих в состав той или иной группы. Различие это вызвано субординационными влияниями со стороны центров, которые иннервируют различные мышечные группы, характеризующиеся разной величиной лабильности, что, в частности, находит свое выражение в различии суммационного времени (В. Д. Розанова, 1944). Как установлено опытами на взрослых животных, после разобщения связи с центрами, что достигается перерезкой соответствующих нервов, хронаксии мышцу-антагонистов уравниваются, следствием чего является увеличение меньшей хронаксии до размеров большей. Гетерохронизм или, быть может, правильное гетеролабильность, которая характеризует неодинаковое состояние центров, иннервирующих различные мышечные группы, — обязательное условие для осуществления тех строго координированных «местных» двигательных рефлексов, которые так детально изучены Н. Е. Введенским, А. А. Ухтомским и Ч. Шеррингтоном на взрослом организме.

В специальной серии опытов нами было предпринято исследование хронаксии соответствующих нервных волокон, иннервирующих мышцу передних и задних конечностей у плодов кошки во второй половине беременности (И. А. Аршавский, 1950г; В. Д. Розанова, 1937). Кесаревым сечением плод извлекался из полости матки и сохранял связь с матерью через пуповину. Кошка подвергалась умеренному или легкому наркозу — эфирному или уретановому.

Специальные опыты, описание которых приводится ниже, показывают, что влияние общего наркоза, которому подвергается беременная кошка в условиях острого опыта, в гораздо меньшей степени или почти совсем не сказывается на двигательных реакциях (и дыхательных движениях) плода по сравнению с тем влиянием, которое оказывает общий наркоз беременной крольчихи на ее плоды. Столь существенная разница в действии общего наркоза на плоды кошки и плоды кролика может быть понята, если принять во внимание, как указывалось выше, разницу в строении плаценты (хорио-эндотелиальная у кошек и гемо-хориальная у кроликов).

Нами исследовались хронаксия нервных волокон следующих мышц передних и задних конечностей: *m. biceps brachii*, *m. triceps brachii*, *m. flexor digitorum sublimis et profundus*, *m. extensor digitorum communis*, *m. quadriceps femoris*, *m. semitendinosus*, *m. tibialis anterior*, *m. gastrocnemius*.

У плода отпрепаровывались мышечные ветви, иннервирующие перечисленные мышцы, от следующих нервных стволов: *n. musculo-cutaneus*, *n. radialis*, *n. ulnaris*, *n. medianus*, *n. cruralis*, *n. ischiadicus*, от которого отпрепаровывались три ветви: 1) *n. hamstring* (идущая к *m. semitendinosus*), 2) *n. tibialis* (идущая к *m. gastrocnemius*) и 3) *n. peroneus* (идущая к *m. tibialis anticus*). Под отпрепарованное нервное волокно подводились хлорированные погружные серебряные электроды с межполюсным расстоянием 2 мм. На каждом нерве хронаксия определялась до и после разобщения от центров. У каждого плода определялась хронаксия не всех перечисленных мышц, а лишь только четырех, и в некоторых опытах — двух.

Исследованные плоды могут быть разделены на две группы. К первой группе относятся плоды с весом от 30 до 50 г, ко второй — от 55 до 85 г, т. е. последних дней беременности.

Как особенность нервно-мышечного аппарата в пренатальном периоде необходимо отметить, что при повторном определении реобазы и хронаксии величины их постепенно увеличиваются. Эта особенность может быть объяснена тем, что раздражение, применяемое для определения реобазы и хронаксии, является не только пробным, но и вместе с тем фактором, альтерирующим нервно-мышечный аппарат плода в большей степени, чем у взрослого. Возвращение к исходному состоянию на нервно-мышечном аппарате взрослого происходит гораздо быстрее, чем в пренатальном периоде. Эта особенность является одним из признаков, указывающим на более низкую резистентность нервно-мышечного аппарата плода по сравнению с таковой у взрослого.

При исследовании реобазы и хронаксии у плодов мы принимали те величины, которые устанавливались при первом и втором определении.

Наше внимание было приковано тем обстоятельством, что реобазы и особенно хронаксия нервов в пренатальном периоде для всех исследованных мышц являются более или менее однозначными и колеблющимися около одной и той же средней величины.

Разница касается абсолютных величин для первой и второй группы исследованных нами плодов.

У плодов кошки первой группы реобазы колеблется в пределах от 1,2 до 2,6 V, являясь для различных нервов величиной изменчивой, которая не может быть использована в качестве постоянной и стандартной характеристики. Гораздо более постоянна хронаксия, средняя величина которой для всех нервов равна 0,115 μ F, колеблясь в пределах от 0,1 до 0,13 μ F.

Хотя средняя величина хронаксии для всех исследованных мышц является одинаковой, мы почти во всех опытах наблюдали, что хронаксия нервных волокон, иннервирующих мышцы-сгибатели, на очень незначительную долю меньше хронаксии нервных волокон, иннервирующих мышцы-разгибатели.

Приводим некоторые протоколы опытов.

16/XI 1935 г. Плод кошки — 32,6 г (при определении реобазы и хронаксии плод, как и во всех случаях, связан с матерью).

Нерв-мышца	Реобазы в V	Хронаксия в μ F
N. hamstring — m. semitendinosus	1,4	0,126
N. cruralis — m. quadriceps	1,4	0,129

11/IX 1945 г. Плод кошки — 44,8 г

Нерв-мышца	Реобазы в V	Хронаксия в μ F
Мышечная ветвь n. musculo-cutaneus — m. biceps brachii	1,9	0,114
Мышечная ветвь n. radialis — m. triceps	1,9	0,118

21/V 1946 г. Плод кошки — 49,2 г

Нерв-мышца	Реобазы в V	Хронаксия в μ F
N. peroneus — m. tibialis anterior	2,1	0,116
N. tibialis — m. gastrocnemius	2,2	0,122

После перерезки спинного мозга под продолговатым хронаксия нервных волокон исследованных нами мышц не испытывает изменений. Существенные изменения отсутствуют также после перерезки нервов выше места расположения электродов. В большинстве опытов, однако, можно наблюдать, что после перерезки нерва хронаксия нервных волокон, иннервирующих мышцы-сгибатели, очень незначительно удлиняется, приближаясь к величине хронаксии нервных волокон, иннервирующих мышцы-разгибатели. С другой стороны, после перерезки нервных волокон, иннервирующих мышцы-разгибатели, хронаксия их в большинстве опытов не испытывает никаких изменений.

У плодов кошки второй группы реобаза является более постоянной величиной, колеблясь в пределах от 0,4 до 0,9 V, чаще всего равнясь 0,6 V.

Средняя величина хронаксии для всех исследованных нервов равна 0,09 μ F, колеблясь в пределах от 0,08 до 0,1 μ F. Абсолютная величина хронаксии у плодов второй группы несколько снижается. На постепенное снижение хронаксии нервно-мышечного аппарата у плодов кроликов от начала второй половины беременности до конца ее указывает также и И. М. Вул (1937).

У плодов кошки весом от 55 до 85 г хронаксия нервных волокон, иннервирующих мышцы-сгибатели, хотя так же незначительно, но еще более заметно отличается от хронаксии нервных волокон, иннервирующих мышцы-разгибатели.

Приводим некоторые протоколы опытов.

После перерезки спинного мозга под продолговатым хронаксия у плодов кошки второй группы также никаких изменений не испытывает. После перерезки нервов выше местоположения

22/IV 1936 г. Плод кошки — вес 78,2 г

Нерв-мышца	Реобаза в V	Хронаксия в μ F
N. hamstring — m. semitendinosus	0,52	0,078
N. cruralis — m. quadriceps	0,64	0,095

14/VIII 1945 г. Плод кошки — вес 65,6 г

Нерв-мышца	Реобаза в V	Хронаксия в μ F
Мышечная ветвь n. musculo-cutaneus — m. biceps brachii	0,86	0,092
Мышечная ветвь n. radialis — m. triceps	0,86	0,098

5/VI 1946 г. Плод кошки — вес 81 г

Нерв-мышца	Реобаза в V	Хронаксия в мФ
Мышечная ветвь n. ulnaris-m. flexor digitorum	0,58	0,089
Мышечная ветвь n. radialis-m. extensor digitorum communis	0,6	0,094

электродов хронаксия нервных волокон, иннервирующих мышцы-разгибатели, почти совершенно не меняется. В большинстве опытов изменение испытывает хронаксия нервных волокон, иннервирующих мышцы-сгибатели, незначительно увеличиваясь и уравниваясь с величиной хронаксии нервных волокон, иннервирующих мышцы-разгибатели.

Приводим протокол одного из опытов.

17/IX 1946 г. Плод кошки — вес 76,4 г

Время, часы, минуты	Условия опыта	Нерв-мышца	Реобаза в V	Хронаксия в мФ
16.34	—	N. cruralis — m. quadriceps n. hamstring — m. semiten- dinosus	0,68 0,64	0,098 0,091
16.42	Перерезка спинного мозга под продолгов.			
16.50		N. cruralis — m. quadriceps N. hamstring — m. semitendinosus	0,62 0,66	0,097 0,091
16.58 17.06	Перерезка	N. cruralis N. cruralis — m. quadriceps	— 0,6	— 0,098
17.10	Перерезка выше от- хождения	N. ischiadicus n. hamstring	—	—
17.16		N. hamstring — m. semiten- dinosus	0,7	0,096

Хронаксиметрическая характеристика мышц-сгибателей и разгибателей передних и задних конечностей в пренатальном периоде позволяет, таким образом, прийти к заключению, что на этом этапе отсутствует та типичная разница между хронаксиями отдельных мышечных групп, которая столь характерна для взрослого организма.

Только детальный и тщательный анализ дал нам возможность выявить ту очень незначительную разницу между всеми сгибателями, с одной стороны, и разгибателями, с другой, которая при характеристике мышц взрослого организма едва ли была бы принята во внимание, так как вполне укладывалась бы в физиологические пределы допустимых колебаний. Это и позволило нам при суммарной характеристике говорить о средних величинах. Для плодов кошки первой группы эта разница выражается отношением $1,05 : 1$, а для плодов кошки второй группы она может достигать $1,16 : 1$. Таким образом, эта разница является весьма далекой не только от той, которая у взрослого организма для многих антагонистических мышц выражается отношением $5 : 1$, но и от той, которая для некоторых мышц-антагонистов выражается отношением не меньшим чем $2 : 1$.

Обнаруженная нами разница, хотя и незначительная, исчезает (это особенно заметно у плодов кошки второй группы) после разобщения связи со спинным мозгом. Она не исчезает после разобщения связи с частями центральной нервной системы, расположенными выше спинного мозга. Можно, следовательно, полагать, что в пренатальном периоде разница между сгибателями и разгибателями обусловлена субординирующим влиянием со стороны спинного мозга.

Сопоставление возбудимости по хронаксии позволяет признать, что в фетальном периоде имеет место некоторое преобладание всех сгибателей над разгибателями. Это было нами замечено и в так называемой нервно-мышечной стадии, о чем шла речь выше.

В одной из работ М. А. Минковского (1921) мы обнаружили указание на то, что мышцы-сгибатели получают иннервацию раньше, чем мышцы-разгибатели.

Установленная нами разница имеет, по-видимому, известный смысл, содержание которого станет для нас ясным при дальнейшем изложении с связи с анализом физиологического значения двигательных реакций в фетальном периоде. Эта разница не является, однако, основанием для осуществления тех реципрокных реакций со стороны мышц-антагонистов, которые описаны для взрослого.

Если у взрослой децеребрированной кошки раздражать центральный отрезок п. *peroneus*, то при этом можно графически зарегистрировать хорошо известную рефлекторную реакцию пары мышц-антагонистов задней конечности, что находит свое выражение в сокращении *m. semitendinosus* и одновременном расслаблении *m. quadriceps*. Это типичное реципрокное торможение разгибателя, представляющее собой частный случай центрального торможения, отсутствует в фетальном периоде.

Если у плода кошки, связанного через пуповину с матерью, с нетронутой нервной системой или децеребрированного, как обычно, в области переднего двухолмия среднего мозга, раздражать

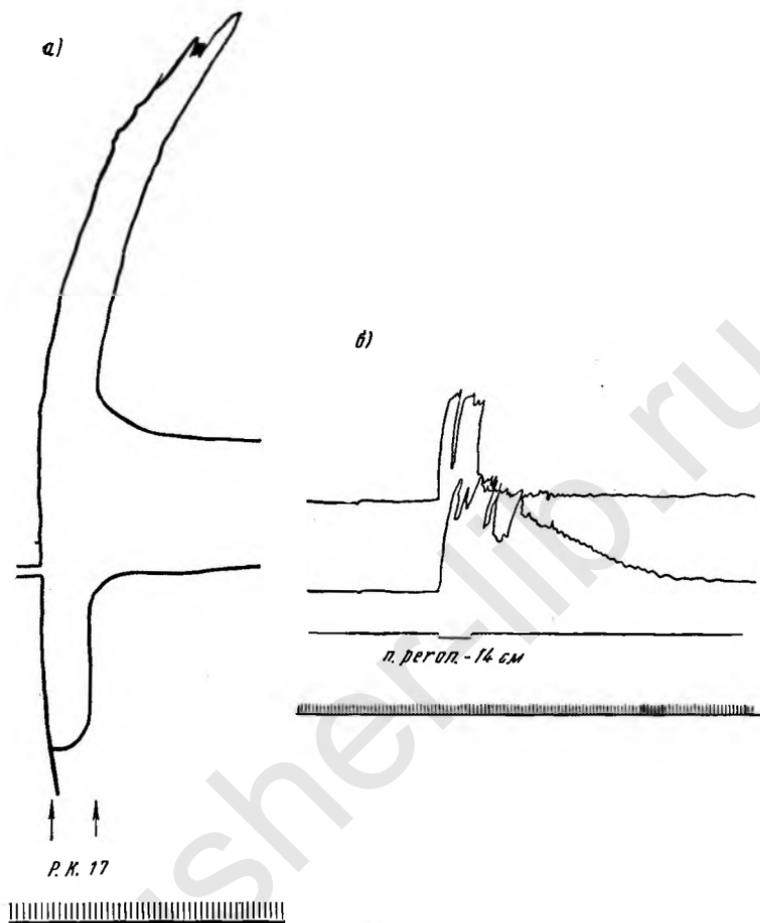


Рис. 111. Кимограмма сокращений *m. quadriceps* (верхняя линия) и *m. semitendinosus* (вторая линия) взрослой кошки (а) и плода кошки (б) при раздражении *n. regeus* индукционным током (расстояние катушек — 17 и 14 см). На отрезке а время раздражения отмечено стрелками, на отрезке б — опусканием третьей линии сверху. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

центральный отрезок *m. regeus* индукционным током, то в отличие от взрослых кошек рефлекторная реакция пары антагонистов находит свое выражение в одновременном сокращении как *m. semitendinosus*, так и *m. quadriceps*.

На рис. 111 приведена кривая, демонстрирующая рефлекторную реакцию пары мышц антагонистов у плода кошки, связанного через пуповину с матерью. Для сопоставления приводится рефлекторная реакция пары мышц антагонистов у взрослой кошки.

Демонстрируемая реакция в фетальном периоде является столь же типичной и таким же правилом, как реакция ресипрочного торможения у взрослых животных.

Обнаруженная нами реакция одновременного рефлекторного сокращения пары антагонистов у плодов кошки является как бы частным выражением *mass action* — обобщенной двигательной реакции, описанной нами выше как типичной для фетального периода.

Факт одновременного рефлекторного возбуждения центров сгибателей и разгибателей при осуществлении обобщенной двигательной реакции должен был бы, казалось, побудить нас пренебречь обнаруженной разницей хронаксий и считать субординационные характеристики сгибателей и разгибателей более или менее однозначными.

Выше, однако, мы указывали, что при умеренном или более сильном раздражении какого-либо участка кожной поверхности двигательная реакция имеет характер обобщенной экстензии, а при слабом раздражении обобщенная двигательная реакция имеет явно выраженную флексорную тенденцию. Стало быть, хотя в том и другом случае обобщенное движение реализуется одновременным сокращением и флексоров, и экстензоров, однако в первом случае имеет место преобладание разгибателей, а во втором — сгибателей.

В учении А. А. Ухтомского о доминанте существенное место занимает представление о диффузной волне возбуждения. Афферентная импульсация, поступая из того или иного рецептивного поля в центральную нервную систему, помимо того, что адресуется в соответствующие сегменты, которые через окончания афферентных нервов преимущественно связаны с соответствующим рецептивным полем, распространяется по всей нервной сети в виде диффузной волны возбуждения. Способность афферентной импульсации широко разливаться по нервной сети в виде диффузной волны возбуждения была отмечена еще в 1909 г. в совместной работе Н. Е. Введенского и А. А. Ухтомского, посвященной анализу рефлексов антагонистических мышц.

Согласно учению Ляпика, афферентный импульс, распространяющийся по всей нервной системе, может стать элективным раздражителем только для некоторых центров, характеризующихся определенным временем возникновения возбуждения, т. е. находящихся по отношению друг к другу в состоянии изохронизма.

С точки зрения учения А. А. Ухтомского, афферентный импульс является элективным раздражителем для той совокупности центров, которая в текущий период является доминантным очагом возбуждения. Эта совокупность центров, названная А. А. Ухтомским функциональной констелляцией, должна характеризоваться одинаковой величиной лабильности, т. е. опять-

таки одинаковыми временными параметрами. Подкрепляя состояние возбуждения в доминантном очаге, афферентная импульсация, распространяющаяся по всей нервной системе, является небезучастной для прочих центров, находящихся по отношению к доминантному в состоянии сопряженного торможения. Суммирование возбуждения в доминантном центре сопряжено с торможением в других центрах. В этих центрах под влиянием афферентной импульсации состояние торможения еще более углубляется. Во всяком случае оба учения предполагают состояние исходной гетерохронности или гетеролабильности как обязательное условие, без которого невозможны координированные, «местные» рефлекторные реакции, осуществляемые той или иной системой органов.

Это состояние гетерохронности или гетеролабильности, как показали наши исследования, отсутствует у плода в антенатальном периоде. А если так, то приходящая афферентная импульсация, распространяясь в нервной системе плода так же в виде диффузной волны возбуждения, будет приводить в состояние возбуждения все центры, поскольку они характеризуются одинаковыми временными параметрами. Отсюда неизбежность обобщенной реакции типа mass action. Однако эта реакция не является особым целостным типом поведения (total pattern), чемто принципиально отличающимся от рефлекса.

Mass action есть не что иное, как рефлекс. Он является обобщенным и генерализованным потому, что реализуется состоянием возбуждения всех центров, иннервирующих не только сгибатели и разгибатели, но и прочие мышцы тела. В фетальном периоде отсутствуют условия, при которых афферентная импульсация, распространяющаяся в нервной системе в виде диффузной волны, могла бы быть избирательным раздражителем только для определенной группы центров.

Чем же объяснить тогда, что первые двигательные реакции плода являются локальными и что лишь позднее они переходят в генерализованные?

Необходимо отметить последовательность, в какой включаются в функцию отдельные сегменты центральной нервной системы.

Выше мы указывали, что у плодов кроликов на 14—15-й день беременности имеет место функциональное преобразование деятельности сердца на новый уровень лабильности, обязанное началу функции симпатической иннервации. Симпатическая иннервация сердца берет свое начало от клеток преганглионарных нейронов боковых рогов серого вещества первых 3—5 грудных сегментов спинного мозга.

Таким образом, первые признаки функционирования нервной системы, а именно те, которые могут быть обнаружены методами физиологии, мы устанавливаем для самых верхних груд-

ных сегментов в той части серого вещества спинного мозга, которая дает начало симпатической иннервации сердца.

Затем, через 1—2 дня, можно наблюдать начало функции мотонейронов шейных сегментов спинного мозга ($C_3—C_8$), иннервирующих шейную мускулатуру, приводящую в движение голову и начало функции мотонейронов, образующих п. rhēgēpisus ($C_3—C_5$), иннервирующих диафрагму. Это почти совпадает во времени с началом функции мотонейронов шейных сегментов спинного мозга ($C_4—Th_1$), иннервирующих скелетные мышцы передних конечностей.

После этого можно видеть начало функции мотонейронов грудных сегментов спинного мозга ($Th_1—Th_{11}$), иннервирующих межреберные мышцы, приводящие в движение грудную клетку. Лишь теперь мы обнаруживаем начало функции мотонейронов люмбальных и крестцовых сегментов спинного мозга, иннервирующих мускулатуру туловища и конечностей.

В настоящее время еще нельзя дать ясного ответа на вопрос, почему раньше оформляются реакции через шейные сегменты спинного мозга и лишь заметно позднее через люмбальные и крестцовые. Естественно предполагать, что причина находится в зависимости от того, что структурное и функциональное оформление одних и других сегментов происходит в разные сроки. В пользу этого говорит следующий существенный факт в эмбриональном развитии нервной трубки. Известно, что нервная пластинка вначале сворачивается в нервный желобок, который в свою очередь смыкается затем в нервную трубку. Смыкание краев нервной трубки начинается в ее средней части, соответствующей приблизительно шейным сегментам спинного мозга (и, по-видимому, верхним грудным), после чего это смыкание распространяется как вперед, на расширенную часть, соответствующую головному мозгу, так и назад, на область грудных, поясничных и крестцовых сегментов.

Этот существенный факт из эмбриологии нервной системы дает нам возможность понять, почему первые двигательные реакции реализуются через шейные сегменты и почему первые рефлексы можно наблюдать на передних конечностях и лишь позднее, только через несколько дней, на задних конечностях. Считать первые двигательные реакции рефлексами, противопоставляя их позднее возникающим обобщенным двигательным реакциям, только потому, что они протекают «местно» и лишь при раздражении определенных участков кожной поверхности, едва ли является достаточно убедительным основанием.

Первые двигательные реакции в ответ на экстероцептивное раздражение кожи являются несомненно рефлексами, но в такой же мере, в какой и обобщенные двигательные реакции, которые также являются рефлексами. Осуществляются первые двигательные рефлекторные реакции как «локальные» только потому, что на соответствующем этапе онтогенеза, когда они

впервые возникают, структурно и функционально созрели лишь немногие сегменты и именно те, которые соответствуют шейной области спинного мозга. По мере того как оформляются и созревают нижележащие сегменты, на то же экстероцептивное раздражение плод отвечает теперь не локальным, а генерализованным движением, поскольку эфферентная импульсация, распространяющаяся в виде диффузной волны возбуждения, вовлекает теперь в реакцию все созревшие сегменты спинного мозга.

Первые «локальные» двигательные рефлексы мы можем обозначить так же, как реакцию *mass action*, поскольку они осуществляются через все сегменты, успевшие созреть на соответствующем этапе онтогенеза. Позднее возникающие реакции *mass action* являются несомненно рефлексами, так как они представляют собой реакцию возбуждения мотонейронов всех сегментов спинного мозга, возникающую как ответ на стимуляцию афферентными импульсами, поступающими в центральную нервную систему с любого участка кожной поверхности.

Мы полагаем, что не завершившаяся еще дискуссия вокруг вопроса о том, что представляют собой первые ответы развивающегося плода — целостную реакцию типа *total pattern* или элементарные рефлекторные единицы, по-видимому, не имеет для себя достаточной физиологической базы в свете данных экспериментального анализа, проведенного нами. Напомним, что и Когхилл описывает первое движение амблистомы как локальное, выражающееся в боковом наклоне только одной головы. Эта реакция выполняется сокращением шейкой мускулатуры. Лишь по мере дальнейшего развития зародыша в реакцию вовлекаются мышечные сегменты всего туловища. У амфибий, так же как и у млекопитающих, первое смыкание краев нервной трубки происходит в области, соответствующей шейным сегментам спинного мозга.

Через какие уровни центральной нервной системы осуществляются обобщенные двигательные реакции в фетальном периоде? Наш вопрос, быть может, правильнее было бы сформулировать иначе. Каков уровень построения двигательных реакций в антенатальном периоде?

В понятие «уровень» мы вкладываем то содержание, которое предлагается в работах Н. А. Бернштейна (1947). Если у плода (кролика, кошки и собаки), связанного через пуповину с матерью, во второй половине беременности перерезать спинной мозг под продолговатым, то обобщенные двигательные реакции на стимуляцию кожной поверхности конечностей и туловища не исчезают. Реакции же на раздражение области мордочки исчезают. Если можно говорить об отличии в течении этих реакций по сравнению с плодами с нетронутой нервной системой, то оно выражается главным образом в том, что у спинальных плодов обобщенные рефлексы имеют более замедленное течение.

Таким образом, двигательные реакции в фетальном периоде осуществляются через спинальные звенья нервной системы (или имеют спинальный уровень своего построения). У плодов отсутствуют явления спинального шока или диасхизиса, имеющие место у взрослых после прерывания связи спинного мозга с вышележащими частями центральной нервной системы. Отсутствие явлений диасхизиса побуждает предполагать, что в фетальном периоде мотонейроны спинного мозга еще не находятся в столь выраженной субординационной зависимости от вышележащих образований центральной нервной системы, как это имеет место у взрослых. При наличии такой зависимости должна была бы произойти задержка или угнетение двигательных реакций плода как следствие внезапного перерыва притока нисходящей импульсации.

Базируясь на анализе особенностей течения подошвенного рефлекса у человеческого плода и сопоставляя эти особенности с временем возникновения миелинизации нервных волокон на разных уровнях центральной нервной системы, М. А. Минковский (1927) выделяет несколько стадий, или периодов, в антенатальном развитии: 1) период эмбриональный или период перехода от идиомускулярной (чисто мышечной) возбудимости к нервной; 2) ранний зародышевый или спинальный период; 3) средний зародышевый или тегментально-спинальный период. В этом периоде поперечная перерезка шейного мозга вызывает иногда явления шока и полной дефлексии, а чаще всего инверсию тыльного типа рефлекса в противоположный — подошвенный; 4) поздний зародышевый (вероятно, паллидо-рубро-церебеллярно-тегментально-спинальный) период — в течение последних месяцев зародышевой жизни.

Существенным недостатком чрезвычайно ценных исследований М. А. Минковского является вынужденность наблюдения на изолированном человеческом плоде, находящемся в состоянии прогрессирующей асфиксии. Наши наблюдения на плодах млекопитающих в течение всей второй половины беременности не позволили обнаружить какие-либо типичные признаки спинального шока в связи с перерезкой спинного мозга под продолговатым. Из этого еще не следует делать заключений, что по мере того как происходит последовательно миелинизация одного уровня центральной нервной системы за другим и по мере того как устанавливается связь нисходящих аксонов с мотонейронами спинного мозга последние не испытывают никакого субординирующего влияния со стороны супраспинальных уровней. Можно сказать, что если какие-либо влияния имеют место, то природа их существенно отличается от того, что имеется у взрослого, поскольку в антенатальном периоде нельзя наблюдать явлений диасхизиса.

Какое значение могут иметь супраспинальные уровни в антенатальном периоде?

Когхилл подчеркивает, что у зародыша амблистомы можно видеть структурное оформление обонятельного и зрительного центров в мозговом полушарии на том этапе онтогенеза, когда ни зрительный, ни обонятельный рецепторы не только еще не функционируют, но когда еще отсутствует связь этих центров с рецепторами через обонятельный и оптический нервы. У человеческого зародыша в возрасте 18 недель, т. е. тогда, когда мать начинает впервые ощущать зародившуюся в ней жизнь, в коре больших полушарий можно видеть хорошо выраженную дифференциацию клеток Бетца двигательной и зрительной зон [Болтон и Мойес (Bolton, Moyes, 1912), Л. А. Кукуев (1955), Н. С. Преображенская (1955)], т. е. тех структурных механизмов ассоциаций, которые имеют специальное отношение к скелетной мускулатуре и функции рецепторов взрослого организма. Такой рост нервных образований в антенатальном периоде — избыточный по сравнению со способностью зародыша непосредственно использовать структурные возможности нервной системы, которые имеют специфическое отношение к особым формам будущего поведения. Когхилл, следуя представлениям Херрика (Herrick, 1924, 1926), оценивает как выражение «установки на будущее». Еще до рождения плод как бы «предварительно заготавливает» те нервные структуры, которые понадобятся только для будущего поведения организма в постнатальном периоде.

Согласно представлениям, развиваемым нами и вытекающим из нашего экспериментального анализа функций в онтогенезе, мы не можем согласиться с предположением, что развитие супраспинальных уровней и, в частности, коры может происходить в антенатальном периоде лишь в порядке предвидения будущего, без всякой связи с приспособительным значением этих структур для текущего поведения развивающегося зародыша.

Задача дальнейшего анализа — вскрыть физиологическое значение головного мозга в антенатальном периоде, которое обычно принятыми методами еще не может быть достаточно полно обнаружено.

Характеризуются ли двигательные реакции в антенатальном периоде признаками координации и интеграции в том смысле, как об этом говорит Когхилл, или диффузный характер двигательных реакций плода свидетельствуют об их некоординированности в том смысле, который вкладывает в это М. А. Минковский?

В условиях нормального развития, протекающего в окружении околоплодной жидкости, плод не подвергается тем формам раздражения, которые мы создаем искусственно в нашем эксперименте.

В приведенных выше исследованиях многочисленных авторов вопрос о двигательных реакциях во внутриутробном периоде ставился лишь в плоскости способа происхождения

«mass action» или «local reflexes». Вопрос о возможном физиологическом значении возникающих двигательных реакций для самого развивающегося зародыша до сего времени никем из авторов не ставился. Это в какой-то мере и понятно, если учитывать то отношение, какое обычно принято в оценке различных физиологических отправления, в частности и двигательных реакций во внутриутробном периоде. Так, Баркрофт (1941), говоря об эволюции двигательных реакций во внутриутробном периоде у млекопитающих, считает, что те мышечные движения, какие можно наблюдать у зародышей, представляют собой форму упражнения тех движений, которые будут выполняться во внеутробном периоде. В этом смысле Баркрофт сравнивает движения плода с тем ползанием и неуверенным начальным хождением, какое можно наблюдать у ребенка, прежде чем он научится ходить, бегать.

Имеют ли какое-либо физиологическое значение для развивающегося плода те двигательные реакции, которые описаны выше и которые представляют собой ответ на экстероцептивное раздражение различных участков кожи касанием, уколом, шипком, фарадической стимуляцией и т. д.?

Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо обратиться к анализу тех форм двигательных реакций развивающегося плода, которые можно наблюдать через стенку нетронутой амниональной оболочки.

Согласно нашим наблюдениям, в естественных физиологических условиях можно наблюдать два типа двигательного поведения во внутриутробном периоде. Один тип выражается в той форме мышечного тонуса, которая обеспечивает типичное для плодов млекопитающих и человека членорасположение в амниональной полости, выражающееся в согнутом положении головы и конечностей по отношению к туловищу.

На рис. 112 представлена фотография, характеризующая типичную для плода кролика позу в амниональном мешке.

Согласно общепринятому представлению, описанная поза является пассивным состоянием, вызванным действием внешних сил давления, существующего в амниональном мешке и создаваемого в нем влиянием тонической сократительной активности маточной мускулатуры.

Достигается ли приведенное членорасположение действительно тоническим сокращением мышц плода?

Если через стенку амнионального мешка очень осторожно ввести иглу, а через последнюю под кожу плода (кролика, кошки, собаки) 2—3 капли кураре, парализующего окончания двигательных нервов скелетных мышц, то через некоторое время можно видеть полное расслабление мышц плода и утрату типичного членорасположения. Уже эти опыты свидетельствуют о том, что членорасположение плода есть форма мышечного тонуса. Дальнейший анализ позволил прийти к заключению, что

мышечный тонус во внутриутробном периоде, благодаря которому достигается типичное членорасположение плода, представляет собой рефлекторную реакцию, вызываемую постоянным раздражением кожных рецепторов циркулирующими в полости амниона околоплодными водами.

Известно, что кожные рецепторы, а именно тельца Мейснера и Фатер-Пачини, закладываются во внутриутробном периоде сравнительно рано (Е. М. Лучанский, 1959). Согласно принятому представлению, рано оформившиеся кожные рецепторы «ждут» того времени, когда они впервые лишь после рождения начнут свою функцию.

Указанную позу можно наблюдать до тех пор, пока плод находится в амниональном мешке. Достаточно из полости амнионального мешка извлечь околоплодные воды, чтобы тотчас же типичное членорасположение исчезло и мускулатура приобрела признаки гипотонии.

Если на плод, извлеченный из полости амниона и сохраняющий связь с матерью через пуповину, воздействовать из небольшого шприца струей тепло-

Рис. 112. Фото позы плода кролика на 26-й день внутриутробного развития.

лого физиологического раствора, орошая им кожную поверхность, то при этом можно видеть как головка начинает сгибаться по отношению к туловищу, передние и задние конечности возвращаются к типичному для членорасположения плода согнутому положению. Возвращение к типичному членорасположению осуществляется либо однократным, либо чаще всего ритмическим движением передних и задних конечностей.

Как видно на рис. 112, типичная поза у плодов кроликов выражается в характерном расположении передних конечностей на наружной поверхности мордочки. Возвращение конечностей к своей типичной позе как бы иммитирует умывательный и чесательный рефлекс. При этом впечатление об умывательном рефлексе создается возвращением к своей позе ритмическим движением передних конечностей, а впечатление о чесательном ре-

флексе — ритмическим движением задних конечностей. Нельзя согласиться с утверждением некоторых авторов, что умывательный и чесательный рефлексы возникают уже во внутриутробном периоде. Движения, описываемые под названием умывательного и чесательного рефлексов, представляют собой не что иное, как типичную форму подкрепления той позы, какая является специфической для внутриутробного периода. Механизм этого подкрепления является, по-видимому, тем же, какой был нами раскрыт по отношению к рефлексам новорожденного (1955в).

Рефлексы, известные под названием рефлексов Робинзона, Моро, Бауэра, подошвенного, представляют собой не что иное, как своеобразную форму подкрепления той позы, которая является специфической и типичной для периода новорожденности. По отношению к новорожденному мы указывали, что постоянное тоническое возбуждение в центрах иннервации скелетной мускулатуры, обеспечивающее типичную для него позу, характеризуется признаками доминанты по А. А. Ухтомскому. Очевидно, то же следует сказать и по отношению к позе во внутриутробном периоде.

Выше (в главе II) мы указывали, что физиологическим механизмом, обеспечивающим целостность развивающегося зародыша до возникновения у него нервной системы, следует считать перизлектротон Н. Е. Введенского. Мы уже имели повод более подробно обратить внимание на то, что с момента, когда возникает нервная система и осуществляется связь ее с рецепторами и эффекторами, физиологическим механизмом, обеспечивающим целостность развивающегося организма, следует считать доминанту А. А. Ухтомского (1950а, 1950б, 1950в). В настоящей книге мы лишены возможности подробно останавливаться на этом вопросе.

Итак, приведенные наблюдения позволяют предполагать, что кожные рецепторы начинают свою функцию уже во внутриутробном периоде и именно в связи с взаимодействием развивающегося зародыша со специфическими условиями той среды, в которой он находится. Правда, эта функция существенно отличается от той, которую кожные рецепторы будут выполнять на разных этапах внеутробного периода. Начало функции рецепторов кожи с момента их возникновения делает понятным раннее структурное оформление и дальнейшее развитие соответствующих клеток коры мозга эмбриона в постцентральной области и именно в той, какая имеет отношение к анализу и синтезу импульсов, поступающих из тактильных рецепторов кожи (В. М. Минаева, 1955). Описанное тоническое сокращение скелетных мышц в свою очередь должно являться раздражителем для мышечных проприоцепторов, вследствие чего дополнительно обеспечивается поддержание мышечного тонуса и тем самым поза, типичная для плода.

Функционируют ли во внутриутробном периоде проприоцепторы?

Чтобы ответить на этот вопрос, нами при участии А. А. Оганисяна были поставлены специальные опыты на плодах кошки, связанных с матерью через пуповину. Изучалось наличие и степень выраженности у плода миотатического рефлекса, вызываемого раздражением мышечных проприоцепторов растяжением той же рефлекторно реагирующей мышцы. Растяжение достигалось пассивным разгибанием в локтевом сочленении передней конечности в случае изучения миотатического рефлекса в сгибателе (*m. biceps*) или пассивным сгибанием в случае изучения миотатического рефлекса в разгибателе (*m. triceps*). Токи

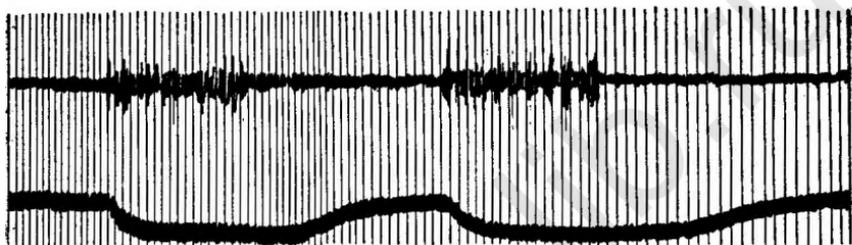


Рис. 113. Осциллограмма биотоков *m. biceps* плода собаки при его растяжении. Нижняя линия — графическая регистрация растяжения *m. biceps* (опускание линии).

действия в изучаемой мышце при рефлексе на растяжение отводились через усилительную четырехкаскадную систему в катодный или шлейфный осциллограф. Чувствительность варьировала в пределах от 50 до 100 $\mu\text{V}/\text{см}$. В качестве отводящих электродов служили тонкие серебряные проволоки, покрытые изолирующим лаком на всем протяжении и оголенные на конце. Сечение электродов равнялось 0,1 мм. Электроды вкалывались в мышцу с помощью иглы шприца, которая после укола удалялась.

На рис. 113 приведена осциллограмма, обычно получаемая при растяжении сгибателя (*m. biceps*). Частота импульсации колеблется при этом от 30 до 60 в секунду. При растяжении разгибателя импульсация либо не возникает (в меньшинстве опытов), либо весьма слабо выражена как по амплитуде, так и по ритму (в большинстве опытов). У взрослых животных, как известно, миотатический рефлекс более значительно выражен на разгибателях и слабее — на сгибателях.

Поставленные опыты дали возможность, таким образом, убедиться в наличии функции мышечных проприоцепторов во внутриутробном периоде. Эти данные позволяют понять обнаруженные М. А. Минковским (1927) сухожильные, так называемые собственные, рефлексы П. Гоффманна у плодов челове-

ка. На основании произведенного физиологического анализа можно, кроме того, понять столь раннее структурное оформление проприоцепторов скелетных мышц, какое обнаружено, в частности, у зародышей человека (В. П. Пузик, 1954; Л. К. Семенова, 1954). Начало функции проприоцепторов скелетной мускулатуры с момента их возникновения делает понятным раннее структурное оформление и дальнейшее развитие клеток коры мозга у плода человека в соответствующих ядрах двигательного анализатора (Л. А. Кукуев, 1955).

Скелетная мускулатура во внутриутробном периоде характеризуется наиболее низкой лабильностью. За меру лабильности в нашей лаборатории принимается разработанный и оправдавший себя критерий минимальной, вернее оптимальной, частоты электрических стимулов, при действии которой на соответствующий нерв наступает переход от зубчатого к слитному оптимальному сокращению (И. А. Аршавский, 1938, 1951б). У взрослых животных превышение оптимальной частоты обуславливает переход в пессимальное расслабление; мышечная активность характеризуется признаками, типичными для тетануса. Во внутриутробном периоде при превышении оптимальной частоты мышца продолжает сокращаться столько времени, сколько длится раздражение; мышечная активность характеризуется признаками, типичными для тонуса (В. Д. Розанова, 1937, 1938а, 1938б, 1938в, 1941; И. М. Вул, 1937).

Большинство наших исследований, выполненных в этой области главным образом В. Д. Розановой, посвящено нервно-мышечной системе преимущественно нижних конечностей: *p. cruralis-m. quadriceps*, *p. hamstring-m. semitendinosus*, *tibialis-m. gastrocnemius*. У взрослых животных (собаки, кошки, кролики) лабильность нервно-мышечного аппарата колеблется в пределах 60—80 в секунду, достигая в отдельных случаях 100 в секунду.

Во внутриутробном периоде лабильность нервно-мышечного аппарата весьма низка — она равна 3—4 в секунду. На рис. 114 приведена кривая, полученная у плода кролика на 23—24-й день беременности, и для сравнения — кривая, полученная у взрослой кошки. У плода кролика (а) раздельный характер сокращений сохраняется при частоте стимулов 1 в секунду, при частоте 2 в секунду возникает зубчатое сокращение, а при частоте 4 в секунду сокращение приобретает слитный тонический характер (б). На кривой (в) можно видеть отчетливо выоаженную зубчатость при ритме 50 в секунду, но уже ритм 60 в секунду обуславливает у взрослой кошки переход в пессимум.

Низкой лабильностью нервно-мышечной системы во внутриутробном периоде соответствуют установленные Б. С. Касавиной определенные физико-химические характеристики мышечной ткани (1955). Автором было установлено, что сократительные белки (миозин, актомиозин и актин) у эмбрионов характе-

ризуются еще слабо выраженной реакцией взаимодействия с аденозинтрифосфорной кислотой. Этот факт Б. С. Касавина объясняет весьма малым содержанием сократительных белков в мышечной ткани плода. Во внутриутробном периоде отсутствует также реакция взаимодействия между миозиновой фракцией и актином мышечной ткани взрослого организма. У плодов человека эта реакция начинает осуществляться на IX месяце внутриутробного развития. Существенно еще отметить, что во внутриутробном периоде значительно увеличено содержание

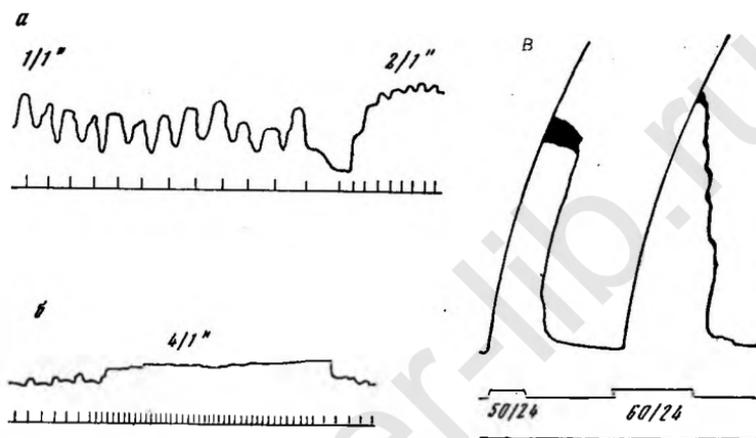


Рис. 114. Кимограммы сокращений *m. gastrocnemius* плода кролика на 23—24-й день развития при раздражении *p. tibialis* индукционным током.

a — раздражение индукционным током с частотой 1—2 в секунду; *б* — 4 в секунду; *в* — кимограмма сокращений *m. quadriceps* взрослой кошки при стимуляции *p. scutalis* индукционным током частотой прерываний 50 и 60 в секунду при расстоянии катушек 24 см, отмеченной подъемом средней линии.

миоальбумина и что актиновая фракция мышечной ткани по сравнению со взрослыми характеризуется высоким содержанием рибонуклеиновой кислоты (Б. С. Касавина и Ю. М. Торчинский, 1956). Описанные характеристики позволяют в известной мере понять, почему мышечная ткань во внутриутробном периоде может осуществлять лишь тонический тип активности и почему она еще не способна осуществлять активность типа тетанической.

У взрослых животных возбуждение в нерве возникает на катоде, во внутриутробном периоде — на аноде — извращение закона Пфлюгера (И. А. Аршавский и А. А. Оганисян, 1942). У взрослых животных на одиночный электрический стимул нерв отвечает одиночным потенциалом действия, нерв плодов на тот же одиночный стимул отвечает групповым затухающим разрядом импульсов (И. А. Аршавский, 1951, 1954). Нервные центры во внутриутробном периоде также отвечают затухаю-

щим разрядом. Эта особенность исключает возможность правильного суждения о сравнительной величине лабильности нервных центров по генерируемой ими ритмике импульсов в различные возрастные периоды. Как показывают наши наблюдения, правильное представление об истинной величине лабильности нервных центров в зависимости от возраста может быть достигнуто с помощью такого критерия, как «суммационное время» или «критическая частота суммации» по Ляпику.

Мы не располагаем соответствующими наблюдениями на плодах. Исследованиями В. Д. Розановой (1944) установлено, что критическая частота суммации центров иннервации скелетных мышц у взрослых кроликов колеблется в пределах 60—80 в секунду, а у новорожденных кроликов — 8—12 в секунду. Естественно предполагать, что у плодов критическая частота суммации как характеристика лабильности нервных центров должна быть еще ниже, чем у новорожденных. Описанную особенность мышечного тонуса во внутриутробном периоде следует рассматривать, с одной стороны, как реакцию, обеспечивающую наименьший объем плоду, развивающемуся в полости матки, с другой стороны, как весьма важную реакцию на действие сил земного притяжения.

Действию сил гравитационного поля развивающийся зародыш начинает подчиняться с момента своего возникновения. С момента, когда впервые структурно оформляется скелетная мускулатура, зародыш активно отвечает на действие этих сил образованием определенной формы позного тонуса или, как принято его иногда обозначать, постурального тонуса. Сводится ли, однако, значение появления мышечного тонуса лишь к тому, чтобы обеспечить развивающемуся плоду возможно малый объем и противодействие влиянию силам земного притяжения? Как показал дальнейший анализ, мышечному тонусу принадлежит весьма существенное значение в качестве фактора, определяющего функции кровообращения во внутриутробном периоде.

У плода собаки, связанного через пуповину с матерью, записывается артериальное давление через канюлю, вставленную в сонную артерию. Под кожу плода вводится несколько капель кураре. Уже через 1—2 минуты наряду с развитием мышечной гипотонии можно видеть падение артериального давления на величину от 10 до 20 мм ртутного столба. При этом в отдельных случаях можно наблюдать, что падение артериального давления не сопровождается изменением ритма сокращений сердца. Однако во многих случаях при кураризации плода одновременно с падением артериального давления отмечается некоторое урежение ритма сокращений его сердца (рис. 115).

В некоторых случаях можно наблюдать падение артериального давления даже на 25 мм ртутного столба. Если принять во внимание, что к концу беременности исходная величина да-

вления у плода равна 50—60 мм ртутного столба, нужно признать, что в поддержании требуемого уровня артериального давления значительная часть приходится на долю мышечного тонуса.

Бейнбридж (1927), Гендерсон (1935) и др. подчеркивали по отношению к взрослому организму огромное значение мышечного тонуса в качестве фактора, определяющего венозный приток к правому сердцу и общий объем кровообращения. В этом смысле значение мышечного тонуса особенно выражено во внутритробном периоде.

Если артериальное давление снижается при уменьшении мышечного тонуса, то, очевидно, оно должно повышаться при

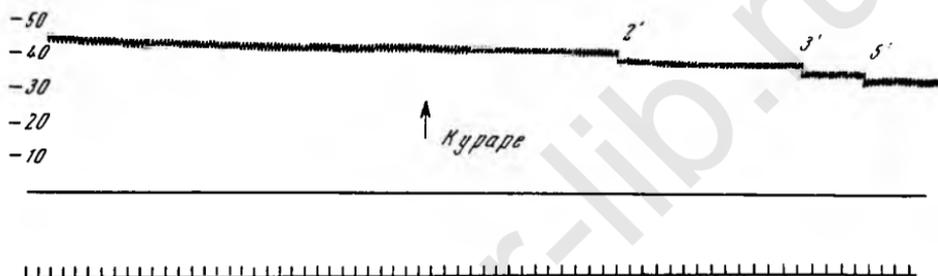


Рис. 115. Кимограмма артериального давления плода собаки (верхняя линия). Стрелкой отмечен момент введения под кожу 0,02 мл раствора кураре. Цифрами обозначено текущее время с учетом остановок барабана. Средняя линия — нулевой уровень. Нижняя — отметка времени в секундах.

увеличению мышечного тонуса. Если плоду собаки, связанному через пуповину с матерью, ввести под кожу стрихнин в дозе от 0,1 до 0,3 мг на весь плод, то наряду с повышением мышечного тургора, ощущаемого на ощупь, можно наблюдать повышение артериального давления на величину от 10 до 20 мм ртутного столба. На указанную дозу плоды отвечают лишь повышением мышечного тонуса, не переходящим в судорогу. Последняя возникает при повышении дозы стрихнина и у плода собаки имеет характер не опистотонуса, а ортотонуса. В одних случаях повышение давления в связи с увеличением мышечного тонуса происходит без изменения частоты сокращений сердца, но с увеличением систолического объема, о чем можно судить по увеличению амплитуды пульсовых колебаний (рис. 116). В других случаях повышение давления сопровождается выраженным учащением ритма сердечных сокращений (рис. 117).

Можно полагать, что в связи с повышением мышечного тонуса и раздражением заложенных в них проприоцепторов возникающая импульсация поступает в центральную нервную систему, подкрепляет тоническое возбуждение центров симпати-

ческой иннервации сердца, вследствие чего ритм сокращений его увеличивается. В этом смысле можно понять происходящее в некоторых опытах урежение ритма сердца при кураризации, если допустить, что при мышечной гипотонии уменьшается степень раздражения заложенных в них проприоцепторов¹.

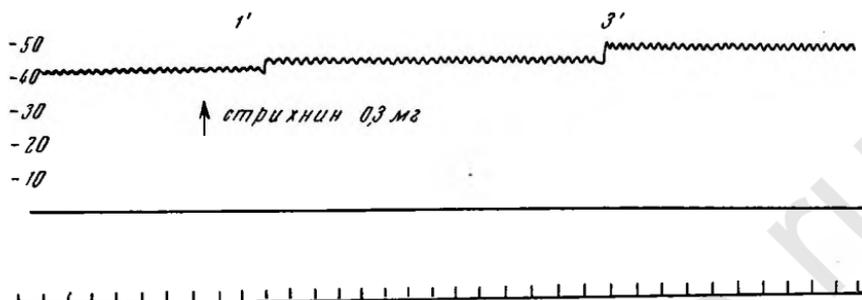


Рис. 116. Кимограмма артериального давления плода собаки. Стрелкой обозначен момент введения стрихнина под кожу плода в количестве 0,3 мг на весь плод. Цифрами обозначено текущее время с учетом остановок барабана. Средняя линия — нулевой уровень, нижняя — отметка времени в секундах.

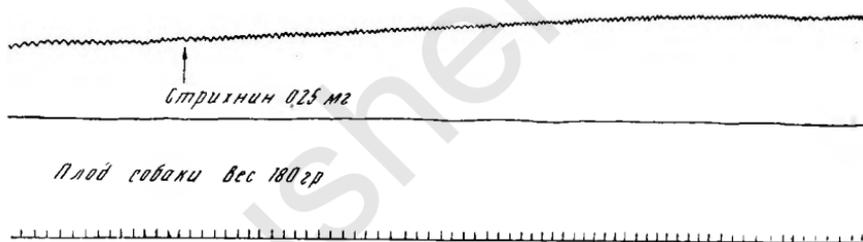


Рис. 117. Кимограмма артериального давления плода собаки (180 г). Стрелкой обозначен момент введения стрихнина под кожу в количестве 0,25 мг на весь плод. Средняя линия — нулевой уровень, нижняя — отметка времени в секундах.

Таким образом, уже само по себе состояние мышечного тонуса, обеспечивающее типичную позу, является вместе с тем существенным фактором, поддерживающим соответствующий уровень кровообращения во внутриутробном периоде.

¹ Возможность повышения мышечного тонуса и возникновения судорог у плодов кроликов была показана Г. И. Цобкалло (1947) при подкожной инъекции плодам пикротоксина.

Глава VIII

КРОВООБРАЩЕНИЕ И СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫЕ РЕАКЦИИ У ПЛОДА ПРИ ГОЛОДАНИИ И ПРИ НЕКОТОРЫХ ФОРМАХ ИНТОКСИКАЦИИ У МАТЕРИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Наряду с описанным в предыдущей главе типом мышечной активности у плодов млекопитающих и человека можно наблюдать еще другой тип, выражающийся в периодических обобщенных двигательных реакциях, известных в акушерстве под названием шевелений и имеющих характер разгибательного выпрямления головы и конечностей. Условно называя первый тип, связанный с поддержанием позы, сгибательной формой двигательной активности, мы называем второй тип разгибательной формой двигательной активности. Вторая форма активности представляет собой генерализованные сокращения мышц туловища и конечностей и имеет черты движения, типичные для mass action. В естественных условиях обобщенные двигательные реакции возникают эпизодически, с неправильным ритмом в единицу времени. В VI главе указывалось, что частота и амплитуда внутриутробных дыхательных движений регулируется изменением газового состава фетальной крови и прежде всего изменением содержания кислорода в ней в связи с изменением газового состава крови у матери.

Чем же регулируется частота обобщенных двигательных реакций (шевелений) в единицу времени?

Наблюдая за беременными крольчихами и морскими свинками, мы имели возможность обнаружить, что частота двигательной активности, регистрируемая на ощупь через стенку живота, значительно увеличивается при голодании животного, особенно в последнюю треть беременности. Ввиду трудности осуществления точного подсчета частоты обобщенных двигательных реакций через стенку живота у беременных животных мы провели соответствующие наблюдения в родильном доме. В сотрудничестве с Е. И. Булановой (1951) была поставлена задача охарактеризовать частоту обобщенных двигательных реакций у че-

ловческого плода и их зависимость от суточного режима питания.

Наблюдать обобщенные двигательные реакции (шевеления) можно через стенку живота матери просто глазом, имея в руках секундомер или часы.

Кроме того, можно пользоваться пневмографической регистрацией двоякого рода. В одних случаях мы пользовались воронкой, широкий конец которой диаметром 6—8 см ставили на стенку живота в области пупка. Узкий конец воронки через соединительные трубки связывали с регистрирующей капсулой. В этом случае на капсулу передаются только двигательные реакции плода, не осложненные дыхательными движениями матери. В других случаях мы записывали дыхательные движения у матери. На стенке живота беременной женщины фиксировали манжету от аппарата для регистрации артериального давления. Через резиновую соединительную трубку манжету соединяли с регистрирующей капсулой. Если происходило шевеление плода, последнее отражалось на кривой дыхания матери. Наблюдения были сделаны на 200 беременных женщинах.

Известно, что первое шевеление мать начинает чувствовать к $4\frac{1}{2}$ —5 месяцам беременности. В обычных условиях палатного постельного режима и питания беременной женщины частота шевелений за 5-минутный интервал у большинства исследованных нами женщин равна 1—2. Однако в течение суток можно наблюдать изменение частоты шевелений в зависимости от того, ведутся ли наблюдения до или после приема пищи беременной женщиной. Так, за 1—2 часа до завтрака или до обеда частота шевелений увеличивается, достигая 2—3 и в отдельных случаях до 4 за 5-минутный интервал.

Через $1\frac{1}{2}$ —2 часа после завтрака или после обеда наблюдается заметное снижение частоты шевелений, иногда значительно выраженное. При этом можно наблюдать одно шевеление за 10—15-минутный интервал. В некоторых случаях через $1\frac{1}{2}$ —2 часа после обеда частота шевелений была еще более редкой.

На рис. 118 приведена кривая, позволяющая видеть обобщенные двигательные реакции у плода человека на 30-й неделе внутриутробного развития (регистрация через стенку живота матери). При осуществлении обобщенных двигательных реакций дыхательные движения у плода прекращаются.

Специальные наблюдения нами были проведены над 75 беременными женщинами, которым было показано суточное голодание. В течение суток женщина получила 300 г жидкости. Уже через 10—12 часов после начала голодания частота шевелений достигает 4—6 и в отдельных случаях даже 8 за 5-минутный интервал. К концу суток после начала голодания частота шевелений достигает 10—12, а в некоторых случаях 13—15 за 5-минутный интервал.

Полученные данные позволяют, таким образом, прийти к заключению, что регуляция частоты обобщенных двигательных реакций (шевелений) находится в зависимости от обогащения или от обеднения крови плода питательными веществами, получаемыми из крови матери.

Наблюдениями было установлено, что высокая частота шевелений (до 2—3 за 5-минутный интервал) может наблюдаться в течение длительного периода во время беременности и у женщин, находящихся на полноценном и достаточном питании. У этих женщин высокая частота шевелений отмечается не только до, но и после приема пищи. Оказалось, что в этих случаях при рождении плода вес плаценты был ниже 400 г (330—380 г). Уменьшение величины площади пограничной плацентарной поверхности создает условия для ограниченного поступления пи-

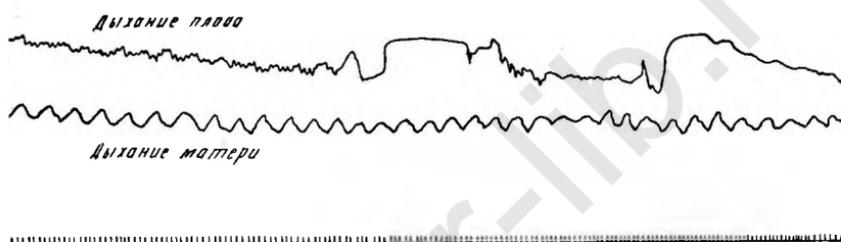


Рис. 118. Кимограмма дыхательных движений и обобщенных двигательных реакций плода человека (верхняя линия), дыхания матери (средняя линия). Нижняя линия — отметка времени в секундах.

тательных веществ из крови матери в кровь плода. Как и в случаях голодания матери, плод при этом отвечает учащением двигательных реакций. Мы имели возможность наблюдать учащение шевелений плода при всякого рода физических нагрузках беременной женщины. Можно полагать, что в этих случаях через материнскую часть плаценты протекает меньшее количество крови, вследствие чего в кровь плода поступает меньшее количество питательных веществ.

В учении о пищевом центре И. П. Павлов обосновал периодическое автоматическое раздражение этого центра так называемым голодным составом крови.

Во внутриутробном периоде еще отсутствует оформленная локализация пищевого центра. В ответ на раздражение так называемым голодным составом крови в состоянии возбуждения приходит вся центральная нервная система, выражением чего является генерализованная сократительная активность всех мышц туловища и конечностей плода.

Далее мы имели возможность наблюдать 11 беременных женщин, у которых диагностировалось наличие в матке двух плодов (двуяйцовые близнецы). Во всех исследованных слу-

чаях на VIII, IX и X месяцах беременности мы наблюдали неодинаковую частоту обобщенных двигательных реакций у одного и другого плода. Сопоставление размеров плаценты у одного и другого плода, производившееся после их рождения, позволяло убедиться, что плод, имевший большую величину плацен-

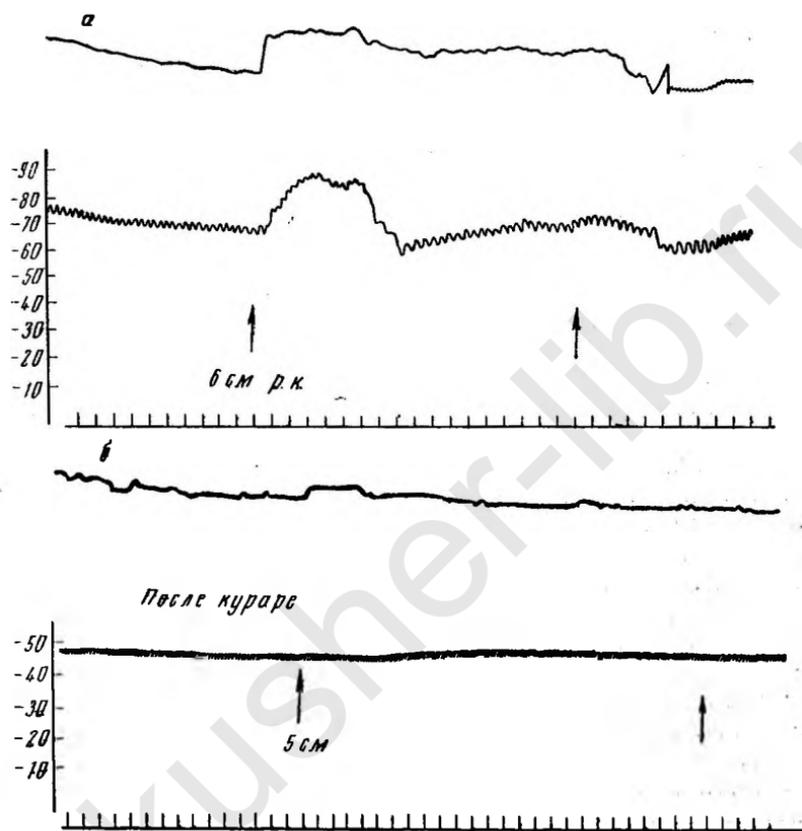


Рис. 119.

а — кимограмма двигательных реакций (верхняя линия) и артериального давления (средняя линия) плода собаки. Стрелками отмечено время раздражения лапки индукционным током с силой, соответствующей расстоянию катушек 6 см. Внизу — отметка времени в секундах и в то же время нулевой уровень кровяного давления; б — то же у курарезированного плода собаки. Стрелками отмечено время раздражения задней лапки индукционным током с силой, соответствующей расстоянию катушек 5 см.

ты, характеризовался более редким ритмом шевелений и, напротив, плод имевший меньшую величину плаценты, характеризовался более частым ритмом шевелений. Так как рождение плодов, охарактеризованных по частоте обобщенных двигательных реакций, происходило в определенной последовательности, мы могли установить принадлежность плаценты соответствующему плоду.

Что же достигается осуществлением обобщенной двигательной реакции? У плода собаки, связанного с матерью через пуповину, регистрируются артериальное давление (в сонной артерии) и с помощью пневмографической манжетки соответствующих размеров — обобщенные двигательные реакции. Во всех случаях обобщенное движение, возникает ли оно спонтанно или вызывается раздражением лапки, сопровождается повышением артериального давления на 15—25 мм ртутного столба.

На рис. 119,а приведена кривая, полученная на плоде собаки, связанном с матерью через пуповину. Обобщенная двигательная реакция вызывалась раздражением лапки индукционным током. Кривая, приведенная на рис. 119,б, характеризует двигательные реакции плода после подкожного введения ему кураре.

На демонстрируемой кривой можно видеть значительное повышение артериального давления в связи с осуществлением обобщенной двигательной реакции. Вследствие увеличивающейся, в связи с повышением давления скорости, кровообращения у плода естественно увеличивается количество крови, протекающей через капилляры плаценты в единицу времени. Как видно на кривой б, кураре устраняет и обобщенную двигательную реакцию, и какие-либо изменения в величине артериального давления. Нужно подчеркнуть, что у взрослых собак после выключения тонуса скелетной мускулатуры введением раствора кураре раздражение центрального отрезка седалищного или срединного нерва продолжает вызывать значительное повышение артериального давления, хотя реакции со стороны скелетной мускулатуры полностью исчезают (рис. 120).

Таким образом, у взрослых собак после выключения реакций скелетной мускулатуры сосудодвигательный центр сохраняет способность отвечать повышением степени тонического возбуждения на афферентную импульсацию, проходящую в центральную нервную систему, у плода эта способность еще отсутствует. Во внутриутробном периоде на раздражение тех же афферентных нервов — седалищного и срединного — реакции сердечно-сосудистой системы осуществляются не самостоятельно, а в тесной связи и в зависимости от реакций скелетной мускулатуры. Необходимо далее отметить, что во внутриутробном периоде повышение артериального давления при осуществлении обобщенной двигательной реакции сочетается с учащением ритма сокращений сердца. Увеличение частоты сокращений сердца нами было обнаружено не только в условиях кимографической, но и электрокардиографической регистрации. В некоторых опытах обобщенная двигательная реакция не сопровождалась учащением ритма сокращений сердца. В этих случаях можно было наблюдать увеличение пульсовых колебаний на повышающейся кривой артериального давления, что свиде-

тельствует об увеличении систолического объема. В специальных наблюдениях нами обнаружено, что и у плода человека осуществление обобщенных двигательных реакций сопровождается учащением ритма сердечных сокращений на 10—20 ударов в минуту. В интервалах между обобщенными двигательными реакциями частота сердцебиений плода, как правило, ниже по сравнению с частотой выслушиваемых сердцебиений тотчас после осуществившегося шевеления.

Увеличивающийся благодаря обобщенной двигательной реакции венозный приток к правому сердцу может иметь эффективные последствия для общего объема и скорости кровообращения, если он одновременно сочетается с учащением ритма сердечных сокращений. Относительно большой вес костей скелета у плодов млекопитающих на который указывает П. А. Коржув (1956, 1957), по-видимому, обусловлен не только функцией эритропоза, но и возможным адаптивным осуществлением функций скелетной мускулатуры во внутриутробном периоде.

В главе II были приведены данные наших исследований, характеризовавших скорость перехода сахара из материнской крови в кровь

плода в зависимости от градиента диффузии и числа слоев в плаценте, отделяющих материнскую кровь от фетальной.

В этих опытах мы имели возможность одновременно убедиться, что содержание сахара в крови плодов, вернее разность концентраций между кровью матери и кровью плода, находит-

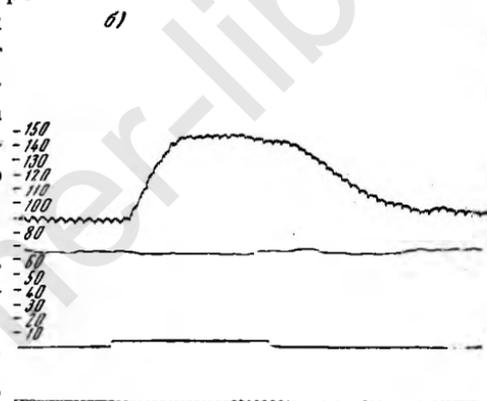
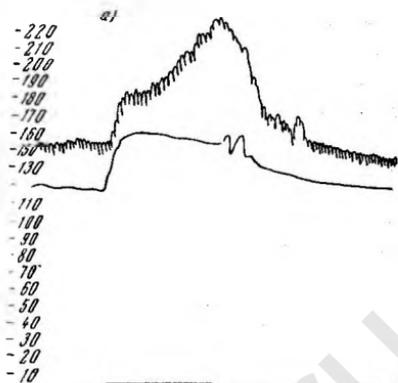


Рис. 120. Кимограмма артериального давления (сверху) и сокращений *m. semitendinosus* (вторая линия сверху) взрослой собаки. На третьей линии сверху (подъемом ее) отмечено время раздражения *p. ischiadici*. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

— раздражение *p. ischiadici* до введения кураре; б — после введения кураре.

ся в значительной зависимости также от степени активности плодов. В случае недостаточной активности извлеченного плода (продолжающего все время сохранять связь с матерью через пуповину) разность концентраций значительно выше по сравнению с таковой у плодов, проявляющих активность в виде обобщенных двигательных реакций.

При длительно продолжающейся двигательной активности в течение многих минут содержание сахара в крови плодов может стать совсем близким или даже сравниться с содержанием сахара в крови матери. В этом мы имели возможность убедиться не только в наблюдениях на кроликах, но и в специальной серии опытов, поставленных на плодах кошек.

Опытам подверглось 18 плодов 5 беременных кошек. Плоды, извлеченные из полости матки, все время сохраняли связь с матерью через пуповину. После извлечения плода у него и у матери брали кровь для определения содержания сахара. Затем у плода вызывалась обобщенная двигательная реакция, которая поддерживалась в течение нескольких минут либо раздражением одной из лапок, либо раздражением центрального отрезка седалищного нерва индукционным током от обычной лабораторной катушки.

Почти как правило, в связи с возникновением обобщенной двигательной реакции содержание сахара в крови плода увеличивается, приближаясь к содержанию сахара в крови матери и в отдельных случаях даже сравниваясь с ним. При этом содержание сахара в крови у плода никогда не превышало таковое у матери.

Приводим данные двух типичных опытов.

1. Содержание сахара: в крови матери — 146 мг %; в крови плода — 98 мг %. После раздражения седалищного нерва: через 5 минут — 124 мг %; через 10 минут — 138 мг %.

2. Содержание сахара: в крови матери — 132 мг %; в крови плода — 104 мг %. После раздражения седалищного нерва: через 5 минут — 122 мг %; через 10 минут — 130 мг %; через 15 минут — 126 мг %.

Это увеличение содержания сахара в крови плода нельзя объяснить распадом собственного гликогена, что имеет место у взрослых животных в случае раздражения у них седалищного нерва или других ноцицептивных воздействий.

В специально поставленных Л. С. Галеевой и А. Л. Падучевой многочисленных опытах на новорожденных крольчатах, котятах и щенках было установлено, что в отличие от взрослых животных раздражение у них седалищного нерва либо совсем не вызывало изменений в содержании сахара, либо вызывало весьма незначительное увеличение в первые 5—10 минут после раздражения. В большинстве же опытов у перечисленных животных первых дней жизни в ответ на раздражение седалищного нерва содержание сахара в крови снижалось.

Демонстрируемое увеличение содержания сахара в крови плода, связанного через пуповину с матерью, можно объяснить, приняв за основу приведенные данные. Согласно этим данным, обобщенные двигательные реакции во внутриутробном периоде являются фактором, увеличивающим скорость кровообращения у плода и тем самым — количество крови, протекающее через капилляры плаценты в единицу времени. Благодаря увеличению скорости фетальной циркуляции увеличивается обмен веществами между матерью и плодом и, следовательно, скорость перехода диффундируемых веществ от матери к плоду. Естественно поэтому полагать, что скорость перехода сахара от матери к плоду у различных животных определяется не только особенностями строения плаценты у них, но и двигательной активностью самого плода, поскольку последняя увеличивает количество крови, протекающее через капилляры плаценты в единицу времени.

Сказанное свидетельствует об огромном приспособительном значении учащения обобщенных двигательных реакций в связи с обеднением материнской крови питательными веществами. Поскольку учащением обобщенных двигательных реакций достигается увеличение скорости фетального кровообращения и тем самым — количества крови, протекающего через капилляры плаценты в единицу времени, плод может получить из крови матери питательные вещества в количестве, необходимом для его нормального роста и развития.

Чтобы, убедиться, в какой мере могут иметь приспособительное значение обобщенные двигательные реакции для плода в случае более длительного голодания матери во время беременности, были поставлены при участии Л. С. Галеевой (1950а) и Л. А. Пронина (1954а, 1954б) специальные опыты на беременных крольчихах. Беременные крольчихи в первой, второй и третьей трети беременности подвергались полному голоданию в течение нескольких дней. Часть крольчих получала только воду, другая часть подвергалась полному голоданию, с исключением даже воды.

Обратимся к краткому описанию данных, полученных Л. С. Галеевой (1950а) на крольчихах в третью треть беременности. У крольчат, родившихся от голодавших матерей, исследовались вес и длина тела, вес головного мозга, сердца, печени, почек, мышц и легких. В каждом органе определялось содержание сухого остатка и воды.

Чтобы получить представление об изменениях, происходящих в росте органов у плодов в связи с голоданием матери, проводились два вида контроля: с одной стороны, сравнивались новорожденные крольчата от голодавших матерей с новорожденными крольчатами одинакового веса от матерей той же породы, питавшихся нормально (исходный контроль), с другой стороны, сравнивались новорожденные крольчата от голодав-

ших матерей с новорожденными крольчатами обычного веса (50 г) от нормально питавшихся матерей (конечный контроль).

Процент роста веса органов как подопытных, так и нормальных новорожденных, приводимых для сравнения, вычислялся по отношению к весу исходного, условно принятого контроля, а именно — к нормальному плоду соответствующего веса (исходный контроль). По отношению к нормальному новорожденному крольчонку (весом 50 г), который нами обозначен «конечным контролем», вычислялся процент отставания в росте как всего организма, так и отдельных органов.

Чтобы иметь представление о весовых характеристиках исследованных нами органов у нормально развивающегося плода в различные стадии беременности, а также о весовых характеристиках органов у нормальных новорожденных крольчат, нами были проведены специальные наблюдения над 50 плодами разных сроков беременности с весом тела в пределах от 9,37 до 61,7 г.

Все крольчихи (21), подвергнутые голоданию, дали потомство в количестве 107 новорожденных крольчат, из которых 75 были обследованы. В табл. 13 приведены данные, характеризующие влияние полного голодания матери в последнюю декаду беременности на вес новорожденных в зависимости, с одной стороны, от длительности голодания, а с другой — от числа новорожденных в помете.

При длительности голодания от 2½ до 3½ суток наблюдались заметно выраженные признаки задержки роста, что сказывалось на снижении веса новорожденных. Снижение веса было выражено тем ярче, чем больше новорожденных было в помете. При длительности голодания 5—7 суток отставание в росте выражено еще резче — вес новорожденных при этом снижается более чем вдвое. Однако при такой же длительности голодания в пометах с малым числом новорожденных отставание в росте выражено нерезко и даже может вести не к снижению веса новорожденных, а, напротив, к некоторому повышению его по сравнению с нормой.

В табл. 14 представлены данные веса исследованных нами органов в процентах по отношению к нормальному плоду соответствующего веса.

Хотя органы у значительного количества плодов обнаруживали тенденцию к росту, все же у тех плодов, у которых в целом выявлялась значительная задержка в развитии, наблюдалось, естественно, и заметное отставание в весе отдельных органов по сравнению с весом их у нормального новорожденного.

Чтобы выяснить, не обязано ли увеличение веса отдельных органов во время голодания явлению так называемого голодного отека, были проведены определения содержания сухого остатка и воды в органах.

Вес новорожденных крольчат в зависимости от длительности голодания матери и числа их в помете

Наименование графы	№ опыта											
	5	25	20	8	6	14	19	22	27	13	27	11
1) Длительность голодания (в сутках)	2 1/2	2 1/2	3	3 1/2	3 1/2	5 1/2	5	5	7	2 1/2	3	4 1/2
	8	7	7	6	8	8	8	9	6	4	2	1
2) Число новорожденных в помете	52,27	45,01	35,32	42,2	45,5	26,17	32,29	23,7	26,87	55,4	56,2	57,0
	42,75	35,05	39,24	43,8	43,27	18,55	22,17	25,0	30,30	57,0	77,7	
3) Вес новорожденных в г	54,75	40,94	39,25	36,85	36,50	23,17	20,38	27,92	24,67	56,5		
	56,90	41,82	32,87	37,0	34,3	9,09	18,90	35,46	27,62	38,0		
	42,75	37,36	39,72	35,1	35,3	12,13	24,07	37,34	34,20			
	50,20	38,84	22,26	34,2	39,75	22,72	17,98	47,76	25,74			
	36,14	41,96	21,39		38,15	22,10	26,95	36,32				
	30,40				36,5	3,59	29,45	51,66	44,86			

Изменение весовых отношений органов у крольчат, родившихся от голодавших матерей

	Общее количество наблюдений	Количество наблюдений весовой прибавки	Предел колебаний весовой прибавки (в %), вычисленный по отношению к исходному контролю	Количество наблюдений без изменения весовых отношений	Количество наблюдений весового снижения	Предел колебаний весового снижения (в %), вычисленный по отношению к исходному контролю
Головной мозг	75	43	От + 0,9 до + 50,8	4	28	От - 0,91 до - 32,1
Сердце	75	35	„ + 1,0 „ + 58,6	1	39	„ - 1,0 „ - 50,0
Печень	75	35	„ + 1,3 „ + 298,0	1	39	„ - 1,4 „ - 33,6
Почки	75	26	„ + 1,3 „ + 86,1	1	48	„ - 1,4 „ - 44,9
Мышцы	60	7	„ + 2,0 „ + 23,4	2	51	„ - 1,1 „ - 41,6
Легкие	65	19	„ + 1,2 „ + 34,9	—	46	„ - 1,3 „ - 68,8

Примечание. Для каждого органа подопытного крольчонка изменение веса вычислено в процентах по отношению к весу органа у исходного контроля.

Полученные данные позволяют считать, что в подавляющем большинстве опытов, в которых имелось увеличение головного мозга, сердца, печени и почек, содержание сухого остатка также увеличивалось, за исключением 4 случаев, когда головной мозг, сердце и почки показывали прибавление общего веса, а содержание сухого остатка значительно уменьшилось. Таким образом, рост большинства исследованных органов плодов, испытывавших голодание в пренатальном периоде, является истинным ростом, а не происходит за счет увеличения содержания в них воды.

Изменение весовых характеристик органов у плодов в связи с голоданием матери дано лишь в работе Бэрри (1920) на белых кобылах. Специальный интерес представляют материалы, посвященные характеристике новорожденных детей (вес и рост) в связи с голоданием матери. Вопрос о влиянии голодания беременной на вес новорожденного весьма остро дискутировался по окончании империалистической войны 1914—1918 гг. Результаты этой дискуссии оказались, однако, довольно противоречивыми.

Необходимо отметить, что еще Д. А. Соколов и В. И. Гребенщиков в 1901 г. указали на то, что у населения, живущего впроголодь, а то и вовсе голодающего, не могут родиться здо-

ровые дети, особенно если учесть те неблагоприятные условия, в которых беременная женщина должна была выполнять тяжелую полевую и другие работы.

Кеттнер (Kettner) в 1916 г. обратил внимание на то, что новорожденные военного времени, которых он назвал «дети войны» (Kriegsneugeborene), слабы, вялы, не имеют обычного развитого подкожного слоя и плохо противостоят заболеваниям.

С другой стороны, большое количество авторов пришло к заключению, что недоедание беременных матерей во время войны заметно не отразилось на весе новорожденных: Моссер (Mössmer, 1916), Мом (Momm, 1916), Рихтер (Richter, 1917), Руже (Ruge, 1916) и др. Согласно данным этих авторов, не может быть и речи о «детях войны» с определенно низким весом при рождении.

Некоторые авторы нашли, что в военное время нормальный вес новорожденных не только не снижается, но что во многих случаях вес новорожденных может быть даже несколько выше нормального [Моссер; Брюнинг (Brüening, 1918) и др.]. В связи с наблюдениями указанных выше авторов возникла теория фетального паразитизма, согласно которой плод развивается подобно паразиту, совершенно не считаясь с тратами материнского организма, а потому ни социальные условия, ни питание матери не могут оказывать влияние на вес развивающегося плода (Моссер, Мом и др.).

Согласно представлениям о фетальном паразитизме между матерью и плодом существуют, как бы, конкурентные отношения в борьбе за пищу и физиологическое пространство — отношения, при которых плод и мать подчиняются тем же дарвиновским правилам борьбы за существование, как и другие представители органического мира (Ру, 1881; Вейсман, 1918). Точка зрения о фетальном паразитизме нашла также отклик и среди педиатров. Так, М. Пфаундлер (1926), оценивая взаимоотношения между матерью и плодом как конкурентные, говорит о диктатуре плода.

В связи с теорией фетального паразитизма представляют интерес данные, полученные при попытках путем диеты уменьшить величину плода (особенно головки) при узком тазе. Так, хорошо известна изнуряющая мать диета Брюненхаузена (Brüeninghausen, 1804). Затем хорошо известна диета Проховника, несколько обогащенная белками, но заметно ограниченная углеводами и водой. Проховник (1917), выступая в защиту предложенной им диеты, подчеркивал якобы прекрасные результаты, полученные им при плоских рахитических тазах. Необходимо, однако, отметить, что данные большинства клиницистов [Альфельд (1888), Банделок (Bandelocque, 1820), Бумм (Bumm, 1922) и Бонди (Bondi, 1913)], казалось бы, подтверждая теорию фетального паразитизма, опровергают результаты Проховника, метод которого так и не получил распространения.

Мы не принимаем теорию фетального паразитизма потому, что она, апеллируя к неким превосходящим «паразитическим» силам развивающегося зародыша, не раскрывает действительную реальность сил, позволяющих зародышу получить из материнского организма все те вещества, которые необходимы для его развития. Едва ли даже есть надобность останавливаться на этой совершенно антинаучной «теории». Необходимо, однако, отметить, что факты, описываемые под названием фетального паразитизма, могут получить свое объяснение в свете наших данных, свидетельствующих о возможности осуществления приспособительных реакций развивающимся плодом в ответ на некоторые изменения, происходящие в материнском организме.

Наряду с приведенными данными в литературе встречаются многочисленные указания, свидетельствующие о том, что недоедание матери во время беременности обуславливает, хотя и не резкое, но все же достаточно выраженное снижение среднего веса новорожденных. В настоящей книге мы лишены возможности останавливаться на многочисленных сообщениях, появившихся в литературе как после первой мировой войны [Пеллер (Peller, 1917); А. Н. Шкарин, 1922; В. А. Трептер, 1926; Л. Г. Личкус и Л. Э. Валицкий, 1921; А. О. Гершензон, 1929; Л. С. Троицкая, 1922; Р. Г. Лурье и И. В. Белугин, 1923; В. Г. Штефко, 1923, 1924, 1925 и др.], так и после второй мировой войны (К. Н. Рабинович, 1943; В. К. Порембский, 1943; А. И. Антонов, 1941, и др.).

Следует подчеркнуть, что литературные данные по вопросу о влиянии пренатального голодания на развитие плода весьма противоречивы. Согласно данным Иклса (Eckles, 1915, 1916), Иклса и Свита (Eckles и Swett, 1918), Ягероса (Jaegerroos, 1902), полученным на кроликах и собаках, Тапке (Tarke, 1910), полученным на коровах, Цунца (Zuntz, 1919) — на крысах, голодание матери во время беременности не сказывается на росте развивающегося плода. С другой стороны, по наблюдениям Л. В. Рудольфского (1893) на кроликах и собаках, Патона (Paton, 1903) на морских свинках, Роба (Reeb, 1905) на кроликах и собаках, Кинга (King, 1915) и Бэрри (1920) на белых крысах, голодание во время беременности обуславливает значительную задержку в росте развивающегося плода. Как показывает приводимый ниже анализ, существенное значение имеет срок беременности, во время которого происходит преимущественное голодание матери. Значение этого фактора почти не учитывалось, что и позволяет понять противоречивость данных, полученных разными авторами.

Полное голодание крольчихи во второй трети беременности, особенно в начале второй трети, если оно длится не только 3—4, но даже 2 дня обуславливает резко выраженную, а иногда и полную задержку роста и развития плода. Плод при этом гибнет и мацеруется.

Диапазон возможного изменения реакций скелетно-мышечной системы и тем самым сердечно-сосудистой во вторую треть внутриутробного развития является значительно сниженным по сравнению с последней третью. Как указывалось выше, у зародышей кроликов первые двигательные реакции возникают на 15—16-й день внутриутробного развития. С 18-го дня в рефлекторную двигательную реакцию вовлекается скелетная мускулатура не только области шеи и головы, но и передних конечностей. Начиная лишь с 20-го и особенно с 21-го дня внутриутробного развития на раздражение поверхности кожи различных частей тела рефлекторной реакцией отвечает не только скелетная мускулатура шеи, передних конечностей и дыхательная мускулатура, но и мускулатура задней половины туловища и задних конечностей.

Можно понять поэтому наблюдаемую в опыте гораздо менее выраженную способность к осуществлению приспособительных реакций и гораздо более низкую устойчивость, какую обнаруживают плоды (кролики) к голоданию матери во вторую треть беременности (Л. С. Галеева, 1950а).

Общепринятое деление внутриутробного периода в общих чертах предусматривает два основных этапа: этап гистотрофного и этап гемотрофного питания. Выше указывалось, что в первом периоде, часто обозначаемом как гистотрофный (Гроссер), средой для развивающегося зародыша является секрет слизистой матки и та степень пролиферации слизистой, которая обеспечивает достаточную полноту гистолиза трофобластом зародыша. С момента оформления оболочек (амниональной и хориальной) и переключения зародыша на плацентарное кровообращение средой для него делается главным образом кровь матери и амниоальная жидкость. Из сказанного следует, что развивающийся зародыш в гистотрофном периоде, казалось бы, находится в меньшей зависимости от возможных изменений в крови матери, которые могут быть для него неоптимальными или даже заведомо вредящими. Нами уже указывалось, что устойчивость развивающегося зародыша к голоданию матери во вторую треть беременности является гораздо более низкой по сравнению с таковой в последнюю треть. Казалось бы, в первую треть беременности, когда развивающийся зародыш находится на гистотрофном питании, зависимость его от голодания матери должна быть намного меньше и тем самым устойчивость — более высокой по сравнению с тем, что обнаружено для второй и даже третьей трети беременности.

Поставленные опыты не оправдали, однако, сделанного предположения. Опытам подверглись 26 кроликов в первую треть беременности. Через 1, 2 и 3 дня после покрытия крольчиха полностью лишалась пищи и получала только воду. Если голодание длилось 2 и в отдельных случаях 3 дня, после чего крольчиха вновь переходила на обычный полагающийся ей рацион,

то это никак не сказывалось на дальнейшем развитии эмбриона и плода. Роды были нормальными и срочными, рождающиеся плоды характеризовались всеми признаками физиологической зрелости. Если же длительность голодания превышала 3 и особенно 4 дня, то хотя крольчиха и переходила вновь на обычный, полагающийся ей рацион, развитие зародыша приостанавливалось. У 5 кроликов вскрытие было проведено на 10—12-й день беременности, а у остальных — в конце беременности. На вскрытии можно было отметить признаки возникшей и прекратившейся беременности. Вместе с тем на вскрытии мы обнаружили наряду с рассасыванием эмбриона признаки весьма слабо развивавшейся плаценты и, что особенно существенно, инволюцию желтых тел беременности. Из 5 крольчих, голодавших 3 суток, одна не родила, остальные 4 крольчихи родили в срок. У 3 из них родились физиологически зрелые кролики и матери ухаживали за ними. У одной плоды родились физиологически незрелыми и нежизнеспособными, с весом 3—34 г.

Почему же при двухдневном и частично при трехдневном голодании в первую треть беременности рост и развитие зародышей продолжают а при голодании, длившемся свыше 3 дней, развитие зародышей прекращается?

Обнаруженная при более длительном голодании во вторую и третью треть беременности инволюция желтых тел беременности позволяет объяснить описанные факты в свете развиваемых нами представлений о доминанте беременности. Сопряженным торможением, развивающимся при гестационной доминанте, можно объяснить отсутствие отрицательного влияния, создаваемого двухдневным или даже трехдневным голоданием крольчихи в первую треть беременности.

Если, однако, как указывалось выше, во вторую и особенно в первую треть беременности действием достаточно сильного раздражителя создается новая, посторонняя для беременного организма патологическая доминанта, то сопровождающее ее сопряженное торможение угнетает и подавляет гестационную доминанту. Если голодание длится более 3 или 4 дней, то постепенно развивающаяся при этом пищевая доминанта приобретает для организма столь господствующее значение, что в порядке возникающего при этом сопряженного торможения подавляется и угнетается гестационная доминанта (1955а, 1955б). Вследствие торможения гестационной доминанты подавляется гонадотропная функция гипофиза и тем самым гормональная функция желтых тел беременности, что выражается в инволюции желтых тел.

Таким образом, задержка или даже прекращение развития зародыша, что установлено нами при голодании матери во вторую и третью треть беременности, обусловлены не столько обеднением материнской крови питательными веществами, сколько

прежде всего нарушением образования нормальной, физиологически полноценной плаценты.

На рис. 121 приведены фотографии плодов кролика, извлеченных из полости матки на 25-й день беременности. На фото-

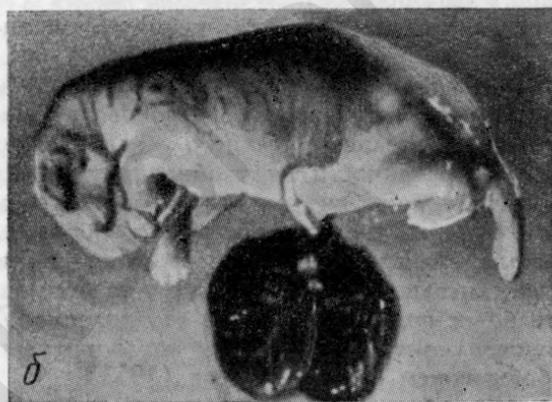
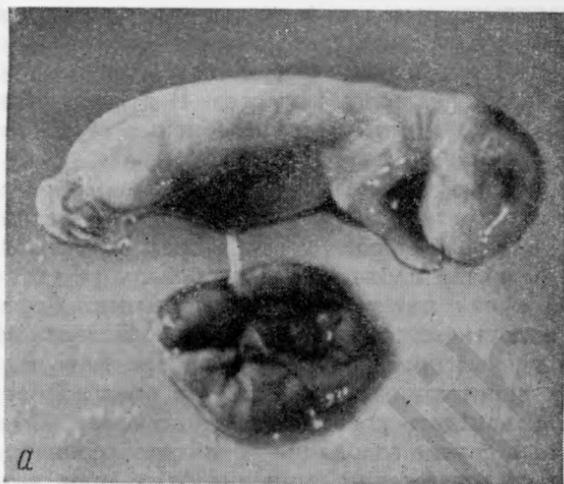


Рис. 121. Плоды кролика на 25-й день внутриутробного развития.

а — в нормальных условиях; б — при четырехдневном голодании матери во второй трети беременности.

графии *а* представлен плод от крольчихи с нормально протекавшей беременностью, на фотографии *б* — от крольчихи, которая во вторую треть беременности подвергалась четырехдневному голоданию. Рисунок показывает задержку развития плаценты у плода *б*.

Произведенный нами анализ позволяет понять, почему в опытах Джонена (Jonep, 1928, 1931a, 1931b) и К. Б. Свечина (1956) полное голодание крольчих в первые дни беременности обуславливало прекращение дальнейшего развития зародышей. Необходимо, однако, указать на возможность задержки развития зародыша и в тех случаях, когда во время беременности, независимо от срока ее, в пищевом рационе матери имеет место дефицит тех или иных ингредиентов, особенно таких, как витамины или минеральные вещества. В этих случаях задержка развития может иметь место независимо от торможения гестационной доминанты.

Так как к началу третьей трети нормально протекающей беременности образование плаценты в основном завершено, голодание матери в последнюю треть может оказать дальнейшее влияние на развитие плода главным образом за счет обеднения материнской крови питательными веществами. Дефицитом каких веществ достигается раздражающее действие на нервные центры плода, реагирующего на голодание матери учащением обобщенных двигательных реакций? На этот вопрос в настоящее время нельзя дать достаточно ясного ответа. Можно предполагать, что в случае голодания обеднение крови прежде всего сказывается на содержании аминокислот и лишь затем углеводов и жиров, принимая во внимание отсутствие специальных белковых депо в организме. И. П. Павлов, говоря о возбудителе пищевого центра, пользовался обобщенным понятием «голодный состав» крови.

Так, в серии наблюдений на беременных женщинах, у которых через стенку живота изучалось суточное колебание частоты обобщенных двигательных реакций, у одной женщины в последние месяцы беременности были обнаружены симптомы диабета. Мы обратили внимание на то, что при даче инсулина и образовании у матери гипогликемии частота обобщенных двигательных реакций вначале увеличивалась; затем шевеления прекращались на длительное время. Ряд причин исключил для нас возможность более подробно изучить это явление. Данные, характеризующие влияние беременности на развитие плода, приведены в обобщающем обзоре Майера (1953).

Описываемое наблюдение побудило нас произвести специальные исследования на крольчихах. Прежде чем изучать изменение содержания сахара в крови плодов и матерей, Л. С. Галеева на 16 небеременных крольчихах определяла содержание сахара в крови по отдельным дням при полном экспериментальном голодании.

В этих наблюдениях было обнаружено, что в течение первых 3—4 дней полного экспериментального голодания содержание сахара в крови является более или менее постоянным и мало чем отличается от нормы. Начиная с 4—6-го дня голодания содержание сахара в крови прогрессивно падает, доходя до

40—30 мг% вместо 80—100 в норме. Боку (Вокү, 1936) на голодающих кроликах отмечает возможность увеличения содержания сахара в крови между 5-м и 7-м днем голодания. Это указание Боку не нашло подтверждения в наших наблюдениях.

Ежедневное взятие крови у беременных крольчих в связи с их голоданием мы считали нецелесообразным, опасаясь возможного влияния самой процедуры взятия крови в качестве фактора, который может оказать влияние на развитие плода. Крольчихи подвергались полному экспериментальному голоданию за 2—7 дней до конца беременности, т. е. в последние дни третьей трети беременности. Содержание сахара в крови у матери измерялось до начала голодания и в конце беременности — тотчас после родов. Содержание сахара определялось также в крови новорожденных кроликов. Под наблюдением было 12 беременных крольчих и 43 новорожденных кролика. В табл. 15 приведены данные, полученные у каждой матери и у ее новорожденных.

Полученные материалы не позволяют сделать каких-либо выводов о роли дефицита сахара в качестве возможного раздражителя нервных центров плода при голодании матери. У 3 крольчих можно видеть даже некоторое увеличение содержания сахара в конце голодания. Демонстрируемая таблица представляет, однако, немаловажный интерес в другом отношении. Содержание сахара в крови новорожденных кроликов, родившихся от голодавших матерей, находится в зависимости, во-первых, от содержания сахара в крови голодающей матери, а во-вторых, от весовых размеров рождающегося плода. Чем меньше вес новорожденного, т. е. чем меньшую приспособительную реакцию он обнаруживал в связи с голоданием матери, тем меньше сахара в его крови. У плодов, которые рождаются с весом, близким к нормальному, высокое содержание сахара в крови, близкое к содержанию сахара в крови матери, является дополнительным подтверждением способности плода адаптироваться к голоданию матери и может быть понято в свете приведенных выше данных.

Корда (Corda, 1932) в опытах на беременных крольчихах исследовал влияние гипергликемии (введение под кожу глюкозы) и гипогликемии (введение инсулина) на рост и развитие плодов. По данным автора, гипергликемия обуславливала либо полную задержку роста плода, либо рождение нежизнеспособных плодов. Гипогликемия, вызываемая инъекцией инсулина, хотя и не оказывала, по данным Корда, губительного влияния на течение беременности и развитие плодов, но приводила к тому, что вес новорожденных плодов всегда был несколько ниже нормальных контрольных плодов.

Каков механизм осуществления обобщенной двигательной реакции у плода на обеднение материнской крови питательными веществами? Каков действительный механизм взаимоотношений

Изменение содержания сахара в крови у беременной крольчихи и ее плодов при голодании

№ опыта	Длительность голодания в сутках	Содержание сахара в крови крольчихи в мг%		Содержание сахара в мг% в крови у крольчат, родившихся от голодавшей матери (числитель), и вес плодов в г (знаменатель)							
		в начале опыта	после родов								
21	3	102	42	$\frac{33}{22,7}$							
25	2 1/2	96	64	$\frac{53}{40,94}$	$\frac{55}{38,8}$	$\frac{34}{35,0}$	$\frac{53}{37,3}$	$\frac{60}{41,96}$	$\frac{63}{45}$		
24	3 1/2	123	102	$\frac{84}{37,36}$	$\frac{72}{35,4}$	$\frac{72}{27,9}$	$\frac{83}{38,4}$	$\frac{86}{39,2}$			
26	2	73	103	$\frac{84}{35,5}$	$\frac{86}{36,9}$						
27	3	87	94	$\frac{91}{56,2}$	$\frac{94}{77,7}$						
23	5	118	109	$\frac{38}{37,3}$	$\frac{40}{44,8}$	$\frac{34}{35,4}$	$\frac{23}{23,7}$	$\frac{29}{27,9}$	$\frac{23}{25}$	$\frac{30}{36,3}$	$\frac{74}{51,6}$
22	6	113	66	$\frac{29}{40,5}$	$\frac{33}{40,2}$	$\frac{20}{35,7}$	$\frac{26}{39,4}$				
28	7	88	98	$\frac{40}{26,9}$	$\frac{58}{24}$	$\frac{51}{27,6}$	$\frac{58}{30,3}$	$\frac{62}{34,2}$	$\frac{56}{25,4}$		
29	7 1/2	107	135	Родившиеся плоды имели следующий вес: 4,76 г, 4,44 г, 3,94 г, 2,89 г							
30	5 1/2	112	62	$\frac{53}{33,2}$	$\frac{57}{34,1}$	$\frac{49}{32,8}$	$\frac{46}{29,2}$				
31	4 1/2	117	81	$\frac{70}{49,47}$	$\frac{67}{36,1}$	$\frac{61}{33,0}$	$\frac{57}{29,8}$	$\frac{60}{33,2}$			
32	7 1/2	104	102	12 плодов; все мацерированы							

между плодом и материнским организмом? В нашей литературе уже высказывались весьма ценные предположения, что в основе этих взаимоотношений лежит механизм рефлекторных реакций со стороны плода на изменения, происходящие в материнском организме (Н. Л. Гармашева и сотрудники). С этой точки зрения необходимо допустить, что прежде всего хориальные ворсинки и особенно капилляры пупочных сосудов должны

быть снабжены соответствующими рецепторами, воспринимающими разнообразные изменения как в газовом составе материнской крови, так и в отношении содержания различных питательных веществ, в которых нуждается развивающийся зародыш (плод).

Известна большая и к тому же дискуссионная литература по вопросу об иннервации пупочных сосудов, вартонова студня и фетальной части плаценты [Букура (Bucura, 1909); Мабухи (Mabuchi, 1924); Гуарна (Guarna, 1934); Фоссати (Fossati, 1907); Шмитт (Schmitt, 1922, 1924, 1929); Данц (Dancz, 1931, 1932); Штор (Stöhr, 1932); Спивак (Spivack, 1943); Ю. П. Федотов 1926а, 1926б; Н. Д. Зайцев, 1949, 1951; Н. Грищенко 1953; С. А. Петрова, 1953; В. Т. Каминская 1954]. В связи с проблемой взаимоотношения между плодом и матерью многие работы посвящены вопросам гуморальной и гормональной регуляции просвета пупочных сосудов и их капилляров [Шмитт, 1922, 1924, 1929; Буделман (Budelmann, 1929); Ю. П. Федотов, 1926а, 1926б; А. И. Кузнецов и А. Д. Норицин, 1930; А. В. Хохлов, 1932; Н. Н. Хечинашвили, 1955; В. Н. Блюмкин, 1955, 1956, и др.]. Эти исследования позволяют морфологам в настоящее время сделать достаточно обоснованный вывод об отсутствии какой бы то ни было иннервации фетальной части плаценты — хориальных ворсинок. Что касается пупочных сосудов, то иннервация их стенок установлена лишь для проксимального отдела в пределах около пупочного кольца и распространяется она не ниже 2—5 см за пределами пупочного кольца. Дистальная часть пупочных сосудов и их капилляры не имеют иннервации. Невозможность обнаружить иннервацию пупочных сосудов явилась в значительной мере побудительным мотивом для анализа возможной регуляции их просвета под влиянием таких веществ, как адреналин, ацетилхолин, гистамин, изменение содержания кислорода, двуокиси углерода в фетальной крови и т. д. В. Т. Каминская сообщает о наличии рецепторных образований в стенках пупочной вены и пупочных артерий, начинающихся также в пределах околопупочного кольца. Из сказанного с очевидностью следует, что плод может ответить рефлекторными реакциями лишь на изменения состава собственной крови в связи с изменениями состава крови у матери.

В результате дополнений, сделанных Н. Л. Гармашевой в последнее время, ее взгляд на механизм взаимоотношений между матерью и плодом может быть сформулирован следующим образом. При разнообразных изменениях, происходящих в материнском организме, имеют место прежде всего рефлекторные вазомоторные реакции матки. В связи с последними происходит нарушение маточно-плацентарного кровообращения, на которое и реагирует плод. Реакции при этом имеют рефлекторный характер, благодаря тому, что изменения, возникающие в

сосудистой системе фетальной части плаценты, воспринимаются рецепторами, расположенными в нижней полой вене у места впадения в нее аранциева протока. Рецепторы эти описаны Б. А. Долго-Сабуровым и его сотрудниками (1952). Возможность такой формы реагирования не должна заслонять установленную нами несомненную возможность адекватных реакций плода на такие специфические изменения в составе его внутренней среды, какие вызываются нарушением снабжения кислородом или питательными веществами.

Являются ли обобщенные двигательные реакции во внутриутробном периоде рефлекторными в ответ на возможное раздражение хеморецепторов сосудистой системы плода, вследствие обеднения фетальной крови питательными веществами? И. П. Павлов по отношению к взрослому организму считал, что возбуждение пищевого центра так называемым голодным составом крови осуществляется автоматически, а не рефлекторно.

В последнее время в лаборатории, руководимой В. Н. Черниговским, получены материалы, свидетельствующие о том, что пищевой центр приходит в состояние возбуждения под влиянием голодного состава крови не непосредственно, а через раздражение хеморецепторов сосудистой системы (А. Н. Советов, А. М. Уголев и В. Н. Черниговский, 1956).

Мы можем лишь предполагать, что во внутриутробном периоде диффузное возбуждение центров иннервации скелетной мускулатуры под влиянием «голодного состава» крови осуществляется еще автоматически, а не рефлекторно. Вопрос этот требует, однако, дальнейшего специального анализа.

Характеризуя пищевой центр, И. П. Павлов констатирует наличие в нем двух родов деятельности: 1) работу скелетной мускулатуры, когда она направляет организм к пищевому объекту и переносит пищу внутри организма, и 2) секреторную работу пищеварительных желез. Эти два вида деятельности пищевого центра могут быть уже в фетальном периоде не только регистрируемы, но и анализируемы. В настоящей книге мы не будем останавливаться на характеристике второго вида деятельности. Необходимо особенно подчеркнуть наличие во внутриутробном периоде первого вида деятельности пищевого центра, выражающегося в работе скелетной мускулатуры.

Описанная форма пищевого поведения плода является весьма эффективной по своей адаптивности и позволяет понять, почему, несмотря на голодание матери в последнюю треть беременности, рост и развитие плода могут сохраняться в границах нормы.

Говоря образно, уже во внутриутробном периоде организм через посредство скелетной мускулатуры активно добывает себе пищу. На обеднение материнской крови питательными веществами плод отвечает обобщенной двигательной реакцией.

Насыщение фетальной крови питательными веществами вызывает торможение пищевого центра и прекращение обобщенной двигательной реакции.

Как же осуществляется восстановление и дальнейшее поддержание позы, нарушенной обобщенной двигательной разгибательной реакцией плода? Анализ показывает, что регуляция и компенсация нарушений пространственных отношений в теле плода достигаются так же, как и во внеутробном периоде, функцией вестибулярного аппарата, структурное оформление которого в эмбриональном периоде происходит столь же рано, как и начало функции скелетных мышц. Вне приведенного анализа столь ранняя морфологическая закладка вестибулярного аппарата продолжала оставаться загадкой, как и ранняя морфологическая закладка многих других органов, начало функции которых обычно принято относить к более поздним этапам онтогенеза — «установка на будущее», по Когхиллу (1934).

В литературе уже делались указания не только на ранее морфологическое созревание, но и на функционирование вестибулярного аппарата уже во внутриутробном периоде [Прейер, 1885; Лейн (Lane, 1917); М. А. Минковский, 1921, 1928; Ангуло и Гонзалец, 1929; А. А. Волохов, 1951 и др.]. Баркрофт и Баррон (1939а, 1939в) обратили внимание на то, что у плодов овцы в возрасте 50—52 дней могут быть уже отмечены шейные тонические рефлексy Магнуса. Разгибание головки плода вызывает медленное разгибание передних конечностей, пассивное сгибание головки по отношению к туловищу вызывает сгибательное положение передних конечностей, типичное для позы новорожденных. Баркрофт и Баррон полагают, что образованиями, ответственными за эти реакции, являются проприоцепторы мышц шеи. Можно полагать, что обобщенная двигательная разгибательная реакция сменяется возвращением к нормальной позе через стимуляцию рецепторов вестибулярного аппарата. Функцией последнего достигается прежде всего возвращение в сгибательное положение головки по отношению к туловищу. Возникающая при этом стимуляция проприоцепторов шейной мускулатуры обеспечивает возвращение в сгибательное положение — вначале передних конечностей, затем туловища и, наконец задних конечностей.

* * *

В предыдущей главе были приведены факты, свидетельствующие о том, что повышение мышечного тонуса, вызываемое подкожной инъекцией стрихнина, обуславливает повышение артериального давления у плода и тем самым скорость фетальной циркуляции. Можно полагать, что малые дозы стрихнина повышают возбудимость и лабильность не только центров иннервации скелетной мускулатуры, но и центров иннервации ды-

хательной и сердечно-сосудистой систем плода. Естественно ожидать, что при повышенной возбудимости центров под влиянием стрихнинизации реакция их на изменения в составе фетальной крови будет более высокой, чем в норме. Нами в сотрудничестве с Л. С. Галеевой была поставлена специальная серия опытов, в которых преследовалась задача установить влияние небольших доз стрихнина, даваемых беременным крольчихам, на рост и развитие зародышей. Стрихнин давался в третью треть беременности, когда, как указывалось выше, у плодов кроликов отчетливо выражены не только дыхательные движения, но и обобщенные двигательные реакции, осуществляемые мускулатурой туловища и всех четырех конечностей.

Опыты были поставлены на 35 беременных крольчихах породы шиншилла. Нами не сразу была обнаружена та оптимальная доза стрихнина, которая при даче матери могла бы быть эффективной в смысле стимуляции скорости кровообращения у плода. При подкожном введении взрослым кроликам стрихнина в дозе 0,4—0,5 мг/кг можно видеть значительно выраженное двигательное беспокойство, не переходящее, однако, в стрихнинные судороги. Смертельная доза стрихнина для взрослых кроликов равна 0,7—0,8 мг/кг. Мы нашли, что наиболее оптимальной дозой стрихнина, даваемого беременной крольчихе, следует считать 0,2—0,3 мг на крольчиху весом 3—3,5 кг. Стрихнин давался вместе с небольшим количеством воды один раз в сутки. Крольчиха находилась на нормальном пищевом и питьевом рационе. Велись наблюдения за тем, чтобы подопытные беременные крольчихи выпивали даваемую им со стрихнином воду и съедали необходимую по норме пищу. В указанной дозе стрихнин не вызывает сколько-нибудь заметных реакций в поведении самой крольчихи. О влиянии его на рост и развитие плодов мы судили по весу и длине новорожденных кроликов. У родившихся кроликов, мать которых во время беременности подвергалась стрихнинизации, определялся вес и длина тела тотчас после рождения и в последующие дни внеутробного развития.

Наши многочисленные наблюдения, произведенные над новорожденными кроликами в течение ряда лет, позволили установить, что средний вес их колеблется в пределах от 40 до 50 г при условии, если число новорожденных в помете не превышает 5—6. Если число новорожденных в помете достигает 8—10, то средний вес большинства кроликов колеблется в пределах около 40 г, причем некоторые из них имеют вес 30 г, а некоторые — 45 г. При большом числе новорожденных в помете бывают и нежизнеспособные кролики весом 25—20 г и ниже. При малом числе новорожденных в помете (4—5) вес некоторых кроликов достигает 55—58 г. Длина новорожденных колеблется (в зависимости от веса) от 10 до 12 см. В опытах на беременных крольчихах мы обнаружили отчетливо выраженное

стимулирующее влияние на рост и развитие плодов, оказываемое стрихнином, при условии, если суточная доза последнего не превышала 0,2—0,3 мг на крольчиху. Вес большинства новорожденных крольчат, родившихся от матерей, подвергавшихся в последней трети беременности стрихнинизации равняется 60, 70 и 80 г, а в отдельных случаях даже — 90 г. Стрихнин оказывает стимулирующее влияние на рост даже тех плодов, которые в связи с большим числом их в полости матки находятся в менее благоприятных условиях плацентарного кровообращения. В наших опытах мы не отмечаем веса ниже 40 г и явлений физиологической незрелости даже в тех случаях, когда число но-

Т а б л и ц а 16

Размеры плодов крольчат, подвергавшихся стрихнинизации в последней трети беременности

№ крольчихи	Вес крольчихи в г	Продолжительность введения в днях	Доза в мг	Размер плодов	
				вес в г	длина в см
1	2 540	10	0,2 1 раз в день	80,4	13,5
				80,9	13,2
				60,7	12,5
				56,5	11,6
				53,4	11,6
				50,4	11,5
				49,5	10,9
				42,7	10,3
				71,5	13,0
				67,5	12,6
2	4 420	7	0,3 1 раз в день	52,0	11,0
				58,5	11,5
				55,5	11,0
				57,5	11,5
				53,5	10,7
				54,1	10,7
				54,8	10,8
				45,9	10,0
				90,2	13,6
				67,6	12,8
3	3 150	12	0,2 1 раз в день	79,6	13,1
				69,2	12,7

ворожденных в помете равнялось 8 и 10. Табл. 16 демонстрирует сказанное.

Столь значительный вес новорожденных является совершенно необычным для кроликов породы шиншилла и превышает вес новорожденных таких пород, как белый великан (60 г) и фландр, или бельгийский великан (65 г). Если суточная доза стрихнина превышала 0,4 мг на беременную крольчиху, то вместо стимуляции можно наблюдать торможение (в отдельных опытах значительно выраженное) роста и развития плодов.

Приводим протокол одного из таких опытов.

Вес крольчихи в г	Продолжительность введения в днях	Доза	Размер плодов	
			вес в г	длина в см
2 350	4	0,4 мг по 2 раза в день	16,72	7,6
			13,52	7,0
			10,47	7,0
			14,41	7,2

Можно полагать, что высокие дозы стрихнина снижают возбудимость и лабильность нервных центров плода, вследствие чего двигательная активность и внутриутробные дыхательные движения угнетаются. В результате угнетения двигательной активности и внутриутробных дыхательных движений снижается скорость кровообращения и количество крови, протекающей через капилляры плаценты в единицу времени, что, естественно, обуславливает задержку роста и развития зародышей.

В приведенных опытах мы использовали стрихнин лишь в экспериментально физиологических целях, ставя задачу еще раз убедиться в том физиологическом значении, какое присуще внутриутробным дыхательным движениям и двигательным реакциям в качестве фактора, определяющего скорость кровообращения у плода.

У кроликов с высоким весом, родившихся от крольчих, подвергавшихся во время беременности стрихнинизации, обнаруживаются признаки более выраженной физиологической зрелости и более высокой скорости роста также и во внеутробном периоде.

Если ту же дозу 0,2—0,3 мг в сутки давать крольчихе во вторую треть беременности, то при этом, почти как правило, имеет место задержка роста и развития зародыша. Как указывалось выше, величина пограничной плацентарной поверхности определяется количеством хориальных ворсинок и тем самым количеством капилляров, образуемых плодом, в системе этих ворсинок. Наряду с величиной сети, образуемой сосудистой

системой в плодовой части плаценты, аналогичную роль играет все возрастающее увеличение сети, образуемой сосудистой системой в материнской части плаценты. Сосуды беременной матки удлиняются, приобретают извилистый характер, просвет их расширяется. Объем кровяного русла в матке во время беременности увеличивается во много десятков раз; к матке притекает в 5—6 раз больше крови, чем в небеременном состоянии. Степень утилизации кислорода, находящегося в крови материнской части плаценты, неодинакова в разные сроки периода плацентарного кровообращения. На ранних стадиях периода плацентарного кровообращения плод, согласно данным Баркрофта, использует 10% кислорода крови, циркулирующей в межворсинчатых пространствах. К концу беременности плод использует его почти полностью, вследствие чего резко снижается степень насыщения кислородом крови, оттекающей по маточной вене, на что указывалось выше.

При оценке степени утилизации кислорода из материнской части плаценты мы придаем огромное значение скорости кровообращения у плода, а тем самым и количеству крови, протекающему через капилляры плаценты в единицу времени. Как бы ни была велика скорость кровообращения у плода, количество крови, протекающей через капилляры плаценты в единицу времени, будет зависеть, кроме того, и от величины сосудистого ложа плодовой части плаценты и соответствующей ей величины сосудистого ложа материнской части плаценты.

Как уже указывалось, в специальных наблюдениях над новорожденными кроликами мы имели возможность видеть, что при прочих равных условиях, связанных с уходом и питанием беременной крольчихи, вес и длина новорожденных плодов находятся в зависимости от их числа в помете. Чем больше новорожденных в помете, тем меньше их вес. В пределах помета трудно, однако, ловить строгую пропорциональную зависимость между весом новорожденного плода и весом соответствующей ему плаценты. Одному и тому же среднему весу плаценты 4—4,5 г соответствуют плоды с весом от 40 до 50 г. Если, однако, в большом помете, состоящем из 8—12 плодов, имеется один или два нежизнеспособных плода с весом 20 г и ниже, то им, как правило, соответствует малая величина плаценты с весом ниже 2 г.

Если в большом помете имеется один или два мацерированных плода с малым весом, то им тоже, как правило, соответствует малая величина плаценты с весом ниже 2 г.

Приведем пример одного помета, извлеченного из полости матки кесаревым сечением на 30-й день беременности (табл. 17).

Подобное явление можно видеть и в более ранние сроки беременности. Примером может служить помет, извлеченный из полости матки кесаревым сечением на 15—16-й день беременности (табл. 18).

Таблица 17

Вес плодов и плацент крольчихи на 30-й день беременности

Вес плодов в г	42,2	51,0	38,9	36,6	38,0	40,5	32,2	42,0	18,2	10,0
Вес плацент в г	4,92	4,79	4,74	4,41	4,62	4,18	3,96	4,8	2,26	1,86

Таблица 18

Вес плодов и плацент крольчихи на 15—16-й день беременности

Вес плодов в г	1,05	1,2	1,05	1,15	1,1	1,2	1,3	0,770
Вес плацент в г	1,43	2,15	2,7	2,15	2,01	1,9	1,7	0,3

Приводимые цифры поучительны во многих отношениях. Во-первых, можно видеть, что в этой стадии вес плаценты превосходит вес плода на 50—100% и выше. Как указывалось в главе III, вес увеличивающейся в размерах плаценты к 20-му дню беременности делается равным 3—3,5 г; к этому же времени вес плода равен 3—4 г.

Табл. 18 показывает также, что одному и тому же весу плода — 1,05 г — соответствует вес плаценты: в одном случае равный 1,43 г, в другом 2,7 г. Наконец, в последнем плод-месте левого рога (в конце его) мы обнаружили плаценту с весом 0,3 г и соответствующий ей плод с весом 0,77 г. Хотя уже имел морфологически оформившееся сердце, сокращения последнего обнаружить было нельзя. Мы имеем достаточные основания утверждать, что данный плод рассосался бы еще до конца беременности. Причиной гибели зародыша можно считать внутриутробную аноксию вследствие чрезмерно малой величины плаценты, в данном конкретном случае исключавшей возможность удовлетворить кислородную потребность развивающегося зародыша. Величина пограничной плацентарной поверхности имеет значение в качестве фактора, определяющего не только количество кислорода, поступающего из материнской крови в кровь плода, но и количество питательных веществ, необходимых для роста развивающегося плода. Отмеченные выше ограниченные возможности пограничной плацентарной поверхности в качестве фактора, который сам по себе не может полностью удовлетворить развивающийся плод необходимым для него количеством кислорода и питательных веществ, компенсируются не только отправлениями сердечно-со-

судистой и дыхательной систем плода, но и его двигательными скелетно-мышечными реакциями.

Из всего сказанного вытекает, что даже при достаточном насыщении матери во время беременности питательными веществами, витаминами и кислородом, необходимы, кроме того, специальные условия, обеспечивающие поступление этих веществ из организма матери в организм развивающегося зародыша. В гистотрофном периоде таким условием является пролиферация слизистой оболочки матки и способность ее вырабатывать специальный секрет, что необходимо не только для имплантации зародыша, но и для питания его. В гемотрофном периоде таким условием является физиологически полноценная плацентация. Мы указывали на значение гестационной доминанты в качестве фактора, определяющего вначале пролиферативные изменения в слизистой матки, а затем образование физиологически полноценной плаценты, а также нарушения в образовании нормальной плаценты в случае торможения доминанты беременности.

На рис. 1 (глава II) приведено соотношение между весом плаценты и весом плода в различные месяцы беременности. Это соотношение представляет некую, чаще всего встречающуюся среднюю величину, от которой можно наблюдать весьма нередко отклонения как в одну, так и в другую сторону. При участии И. М. Тугера (на базе роддома № 16) и Ю. Н. Полонской (на базе роддома имени Н. К. Крупской) мы провели на 1300 беременных женщинах специальные наблюдения, посвященные характеристике соотношения между весом плаценты, с одной стороны, и весом и длиной новорожденного ребенка — с другой.

На приведенной выше диаграмме (см. рис. 1) весу новорожденного ребенка 3500 г соответствует вес плаценты 600 г. Мы много раз встречались с таким положением, когда весу новорожденного 3500 г и выше соответствует вес плаценты 400 г и в отдельных случаях даже 375 г. Мы обращаем внимание на это соотношение потому, что обычно, как показывает приведенная диаграмма, весу плаценты, равному 275—300 г, соответствует вес плода, равный 1200—1500 г.

Приведем некоторые наши наблюдения. История родов № 5351, доношенная беременность, вес плаценты 280 г., вес новорожденного 2250 г, длина 46 см. История родов № 316, доношенная беременность, вес плаценты 280 г, вес новорожденного 2750 г, длина 48 см. История родов № 1137, беременность доношенная, вес плаценты 300 г, вес новорожденного 2560 г, длина 47 см и т. д. Вместе с тем мы наблюдали типичные случаи соответствия, аналогичные тем, которые приведены на диаграмме (см. рис. 1): история родов № 5797, вес плаценты 280 г, вес новорожденного 1150 г, длина 39 см, плод недоношенный.

Несоответствие или отклонение от ожидаемого соотношения между весом плаценты и весом новорожденного в 1929 г. было описано П. А. Грогоровичем, который указывает, что механизм этого уклоняющегося от нормы соотношения совершенно неясен.

Во всех случаях, когда при малой величине плаценты отмечался относительно большой вес новорожденного, приближающийся к норме или даже превышающий ее, И. М. Тугер отмечал высокую частоту внутриутробных дыхательных движений и шевелений плода, значительно превышающую норму во время беременности. Однако если малая величина плаценты не компенсируется увеличением частоты обобщенных двигательных реакций или дыхательными движениями плода, обеспечивающими поступление в кровь плода достаточного количества питательных веществ и особенно кислорода, исходном всех таких случаев является смерть плода от постепенно развивающейся у него аноксии

Приведем некоторые наблюдавшиеся нами случаи. История родов № 1015; больная поступила в роддом на 10-м месяце беременности; за 3 дня до поступления исчезли шевеления; роды мацерированным плодом; вес плаценты 240 г, вес родившегося плода 1720 г, длина 40 см. История родов № 820; больная поступила в роддом на 10-м месяце беременности; за несколько дней до поступления исчезли шевеления; роды мацерированным плодом; вес плаценты 300 г (в плаценте инфаркты), вес родившегося плода 2350 г, длина 45 см. История родов № 901; больная поступила в роддом на 10-м месяце беременности; за день до поступления исчезли шевеления; роды мертвым плодом, вес плаценты 400 г (наличие большого числа инфарктов), вес родившегося плода 2320 г, длина 49 см.

Мы полагаем, что в приведенных наблюдениях имела место внутриутробная аноксия, наступившая задолго до начала полагавшейся нормальной родовой деятельности, так как малые размеры плаценты не могли обеспечить развивающийся плод необходимым для него количеством кислорода. Мы не останавливаемся на случаях, когда при достаточно большом или нормальном весе плаценты указанное несоответствие обуславливается наличием инфарктов в плаценте, как это представлено, в частности, и в истории родов № 901.

Мы приведем случаи соотношений, когда малой величине плаценты соответствует новорожденный нормальных размеров или близкий к таковому. Необходимо, однако, указать на многочисленные случаи, когда нормальной величине плаценты в 500—600 г соответствует новорожденный с весом 3000 и даже 2500 г, и случаи, когда при нормальной величине плаценты возможна внутриутробная смерть. Уклонения от нормального развития могут иметь место не только в связи с уменьшением нормальной величины пограничной плацентарной поверхности, но и

в связи с вредящими воздействиями со стороны матери. Плод весьма чувствителен ко всякого рода изменениям в состоянии оптимальных свойств внутренней среды материнского организма. Эта чувствительность, однако, неодинакова на разных этапах внутриутробного периода. Хотя в периоде плацентарного кровообращения возможность осуществления приспособительных реакций увеличивается по сравнению с возможностями приспособления в периоде желточного кровообращения, эти возможности еще не велики и весьма ограничены.

Могут ли интоксикационные влияния, действующие со стороны матери, быть поводом для возникновения внутриутробной смерти у плода? Ответом на этот вопрос могут служить данные опытов, в которых изучалось влияние хронической хлоралгидратной наркотизации крольчихи во время ее беременности на рост и развитие плодов.

Выше много раз указывалось, что существеннейшими факторами, определяющими скорость кровообращения во внутриутробном периоде, помимо функции сердечно-сосудистой системы, являются ритмические дыхательные движения плода, осуществляющиеся благодаря автоматическому возбуждению дыхательного центра, и эпизодические обобщенные двигательные реакции плода, которые сопровождаются повышением артериального давления и также обусловлены автоматическим возбуждением центров иннервации скелетной мускулатуры. Рост плода в той мере, в какой он определяется количеством питательных веществ и кислорода, переходящих от матери, находится в зависимости от скорости его собственного кровообращения. Влиять на скорость кровообращения у плода мы можем, изменяя возбудимость его центров как в сторону понижения, так и в сторону повышения. Изменение возбудимости центров развивающегося зародыша может быть достигнуто действием тех или иных фармакологических веществ, вводимых в кровь матери и переходящих через плаценту в кровь плода. Для понижения возбудимости центров у плода мы остановились на хлоралгидрате.

Соответствующие наблюдения, в которых производился анализ действия хлоралгидрата, были выполнены в условиях острого опыта В. Д. Розановой, а в условиях хронического наблюдения — Л. С. Галеевой (1951). У плодов кроликов, извлеченных из полости матки в последнюю треть беременности и сохраняющих связь с матерью через пуповину, регистрировались сокращения сердца (электрокардиографически), дыхательные движения и двигательные реакции.

Если матери ввести в вену уха хлоралгидрат в дозе 200—250 мг/кг, при которой у крольчихи наступает наркотической сон, то у плода в зависимости от количества введенного хлоралгидрата можно наблюдать вначале торможение обобщенных двигательных реакций, затем торможение дыхательных движений

(уменьшение амплитуды и ритма их), при еще большей дозе хлоралгидрата — снижение ритма сердечных сокращений. На рис. 122 приведена амплитуда и ритм внутриутробных дыхательных движений плода кролика до и после введения матери хлоралгидрата.

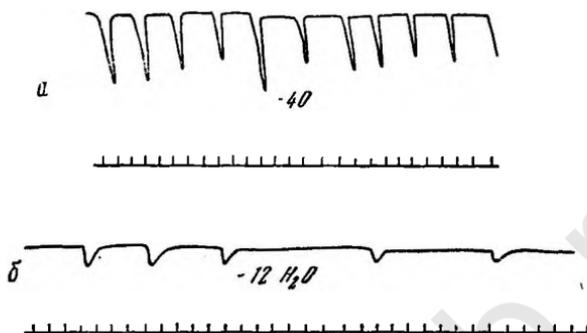


Рис. 122. Кимограммы дыхательных движений плода кролика на 25-м дне внутриутробного развития. Цифрами обозначена величина (в сантиметрах водяного столба) отрицательного давления в плевральной полости у плода. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

а — до введения в вену уха крольчихе хлоралгидрата в дозе 250 мг/кг; б — после введения.

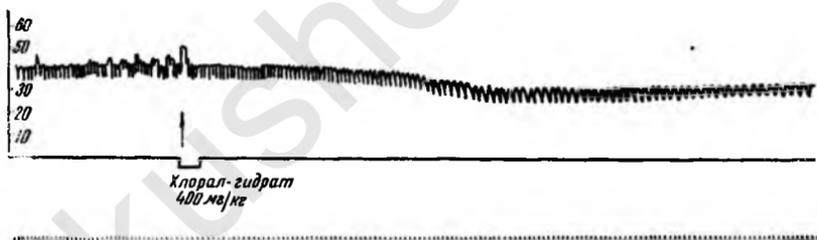


Рис. 123. Кимограмма артериального давления плода собаки (203 г). Стрелкой и электрометчиком (средняя — нулевая линия) отмечено начало и продолжительность введения хлоралгидрата в вену плода в дозе 400 мг/кг. Нижняя линия — отметка времени в секундах.

Как видно из рисунка, в связи с дачей хлоралгидрата амплитуда и ритм внутриутробных дыхательных движений заметно снизились. Рис. 123 и 124 свидетельствуют о влиянии хлоралгидрата на нервные центры плода, регулирующие деятельность сердечно-сосудистой системы.

Кривая, приведенная на рис. 123, показывает, что в связи с внутривенным введением раствора хлоралгидрата сокращения сердца стали реже, артериальное давление также снизилось.

Как видно из рис. 124, в связи с внутривенным введением более высокой дозы хлоралгидрата сердечные сокращения прекратились весьма быстро, почти тотчас же.

В исследованиях, выполненных В. Д. Розановой (1950) на плодах и новорожденных, была показана необходимость отличать формы реакции при действии хлоралгидрата. При действии хлоралгидрата в дозах до 400 мг/кг происходит блокирование аэробной фазы тканевого дыхания. В этих случаях сердце плода переходит на редкий ритм (40—60 в минуту) и деятельность его длительное время обеспечивается энергией анаэробных превращений. При действии более высоких доз хлоралгидрата (600—700 мг/кг) блокируется не только аэробная, но и анаэробная фаза тканевого дыхания. Деятельность сердца при

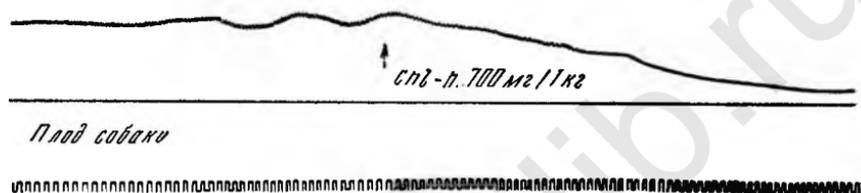


Рис. 124. Кимограмма артериального давления плода собаки (214 г) — верхняя линия. Средняя линия — нулевой уровень. Нижняя линия — отметка времени в секундах. Стрелкой отмечен момент внутривенного введения плоду хлоралгидрата в дозе 700 мг/кг.

этом прекращается почти тотчас же. Порог блокирования как аэробной, так и анаэробной фазы тканевого дыхания (в нервных центрах и сердце) тем ниже, чем моложе развивающийся плод.

Подавление функций сердечно-сосудистой, дыхательной и скелетно-мышечной систем обусловлено снижением возбудимости и лабильности центров, регулирующих деятельность этих систем под влиянием хлоралгидрата, переходящего из материнской крови в кровь плода.

Переход хлоралгидрата от матери к плоду был показан в 1879 г. П. Кубасовым. Автор установил, что дача хлоралгидрата (так же как и других наркотиков) беременной женщине является не безопасной для плода. П. Кубасов также пришел к выводу, что хлоралгидрат, данный матери, распределяется между нею и плодом пропорционально весу тела, т. е. циркулирует приблизительно в одной и той же концентрации как в крови матери, так и в крови плода.

Нами были проведены хронические наблюдения над 17 беременными крольчихами породы шиншилла. Начиная с 14-го дня беременности хлоралгидрат вводился крольчихам внутривенно в дозе 200—250 мг/кг или 300 мг/кг внутривенно. При этой дозе крольчихи засыпали на 1—1½ часа, после чего у них обнаруживались обычные признаки физиологического

бодрствования. Хлоралгидрат вводился 2 раза в сутки: первый раз в 10 часов утра после еды, второй раз в 6—8 часов вечера, также после еды. Крольчихи содержались в условиях нормального, полноценного пищевого и питьевого рациона и съедали всю полагающуюся им пищу.

Наркотизация крольчих производилась ежедневно в течение 4—6 дней. Во всех случаях мы строго следили за актом рождения, чтобы предупредить поедание крольчихами своего потомства. У новорожденных плодов учитывался вес и длина тела. Кроме того, у них определялся вес головного мозга, сердца, печени, почек, легких и икроножной мышцы. В перечисленных органах регистрировалось содержание сухого остатка и воды. Весовые характеристики органов, а также содержание в них сухого остатка и воды сопоставлялись с содержанием сухого остатка и воды и весом соответствующих органов у нормальных новорожденных кроликов, родившихся от крольчих с нормальной ничем не осложненной беременностью. Определение весовых характеристик перечисленных органов и содержания в них сухого остатка и воды было также произведено на 50 контрольных нормальных новорожденных крольчатах, с данными которых сопоставлялись данные, полученные у опытных крольчат.

Полученные данные позволяют распределить исследованных нами беременных крольчих на две группы: в первую группу входит 9 крольчих, которым хлоралгидрат вводился в течение 4—6 дней во вторую треть беременности. Введение началось с 14-го дня беременности, т. е. с момента, когда зародыш переключается на связь с матерью через плаценту. Вторая группа включает 8 крольчих, которым хлоралгидрат вводился в течение 4—6 дней в последней трети беременности, начиная с 21—22-го дня. Те концентрации хлоралгидрата, которые создаются в материнской крови при введении наркотических доз, достаточных для выключения деятельности коры головного мозга, не вызывают, однако, нарушения деятельности жизненно важных бульбарных центров: дыхательного, вазомоторного и центра иннервации сердца. Наркотические дозы хлорагидрата, циркулирующие в материнской крови, попадая в кровь плода и действуя на его центры, обуславливают, как указывалось выше, более или менее полное или частичное торможение дыхательных движений, мышечного тонуса, обобщенных двигательных реакций и даже деятельности сердца не только в зависимости от концентрации хлоралгидрата, но и от возраста плода.

У зародыша кролика обнаруживается различная степень устойчивости к наркотическим концентрациям хлоралгидрата в материнской крови в зависимости от того, в какие сроки беременности вводится крольчихе хлоралгидрат.

При ведении этого препарата во второй трети беременности у зародыша отмечается наименьшая устойчивость к наркотическим концентрациям хлоралгидрата в материнской крови.

При этом происходит не только задержка роста и развития, но и, почти, как правило, гибель плода. На вскрытии мы обнаруживали остатки мацерированных плодов, подвергавшихся расщеплению.

В связи с исследованиями В. Д. Розановой можно полагать, что во второй трети беременности концентрация хлоралгидрата, наркотическая для матери, блокирует не только аэробную, но и анаэробную фазу тканевого дыхания как в нервных центрах, так и в сердце, вследствие чего плод погибает. Те же концентрации хлоралгидрата в последней трети беременности, по-видимому, блокируют более или менее полно (или частично) аэробную фазу тканевого дыхания и, очевидно, главным образом в нервных центрах, вследствие чего благодаря продолжающейся работе сердца плод не гибнет.

В последней трети беременности у плода кролика обнаруживается более высокая устойчивость к наркотическим концентрациям хлоралгидрата в материнской крови. При наркотизации крольчихи в течение последней трети беременности плоды не гибнут. Однако, как правило, имеет место задержка роста и развития. Вес и длина тела новорожденных кроликов по сравнению с нормальными значительно уменьшаются.

Хлоралгидрат, снижая возбудимость и лабильность центров плода и угнетая внутриутробные дыхательные движения, мышечный тонус и двигательные реакции плода, а также деятельность сердца, в конечном счете обуславливает снижение скорости кровообращения плода. Вследствие уменьшения скорости кровообращения плода и тем самым уменьшения количества крови, протекающей через капилляры плаценты в единицу времени, снижается количество питательных веществ и кислорода, забираемых из материнской крови, в результате чего происходит задержка роста и развития. Это сказывается на характеристике веса и длины тела у новорожденных плодов.

Плоды, родившиеся от крольчих, подвергавшихся во время беременности наркотизации, характеризовались не только уменьшенными размерами своего тела, но и отчетливо выраженными признаками физиологической незрелости. Ритм сердца у таких плодов колеблется в пределах от 80 до 100 в минуту вместо 200—220 у нормальных новорожденных кроликов. Внеутробные дыхательные движения у этих кроликов значительно ослаблены по сравнению с амплитудой внеутробных дыхательных движений у нормальных новорожденных кроликов. Вследствие снижения амплитуды внеутробных дыхательных движений имеет место, как правило, частичный ателектаз легких из-за отсутствия способности создать ту величину отрицательного давления, которая необходима для полного расправления легочной паренхимы (И. А. Аршавский, Л. С. Галеева, М. Д. Глейзер, А. П. Крючкова, В. Д. Розанова, 1947).

Физиологическая незрелость новорожденных кроликов, родившихся от матери, подвергавшейся наркотизации, делает их в дальнейшем нежизнеспособными. В настоящей книге мы лишены возможности останавливаться на изменении весовых характеристик органов и изменений содержания в них сухого остатка и воды. В органах кроликов, родившихся от подопытных матерей, подвергавшихся во время беременности наркотизации, как правило, обнаруживается наряду со снижением веса увеличение содержания воды и тем самым снижение содержания сухого остатка по сравнению с соответствующими характеристиками органов у нормальных новорожденных кроликов.

Итак, хроническая хлоралгидратная интоксикация беременных крольчих обуславливает задержку роста и развития плодов. Большую устойчивость к хлоралгидратной интоксикации матери плоды обнаруживают в последней трети беременности, меньшую — во второй трети беременности, когда наряду с задержкой роста и развития имеет место и гибель плодов.

Внутриутробная смерть части плодов имеет место и в последней трети беременности. Рождающиеся при этом мертвые плоды являются мацерированными или немацерированными, что свидетельствует лишь о давности внутриутробной смерти. Причиной смерти следует считать внутриутробную аноксию, вызванную состоянием не аноксической или анемической аноксии у матери, а гистотоксической аноксии у плода.

Понятно, что в данной серии опытов развитие аноксического состояния у плодов не могло находиться в зависимости от изменений в величине пограничной плацентарной поверхности. В этих случаях величина плаценты (вес ее) является совершенно нормальной.

На возможности возникновения внутриутробной аноксии в связи с дачей наркотиков матери впервые указал П. Кубасов (1879). Это действие наркотиков позднее было подтверждено многими авторами, в частности Гендерсоном (1935).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В книге изложен материал, характеризующий в основном нормальные функции кровообращения во внутриутробном периоде, сопряженные с нормальным развитием зародыша, что обеспечивает ему к моменту рождения состояние физиологической зрелости.

Как показывает анализ, функции сердечно-сосудистой системы на каждом этапе внутриутробного развития (эмбриональный или этап желточного кровообращения и фетальный) представляют собой специфическую форму адаптации к соответствующим условиям среды, различным в разные сроки беременности. Специфическими являются также физиологические отправления дыхательной и скелетно-мышечной систем, способствующих осуществлению во внутриутробном периоде циркуляторной функции. Функция эта также является строго адаптивной, т. е. она соответствует специфическим условиям среды, с которыми взаимодействует эмбрион и плод. Чрезвычайные отклонения от оптимальных, требующихся для нормального развития зародыша, условий среды, выходящие за пределы его адаптивных возможностей, обуславливают те или иные формы изменения нормального физиологического развития.

Изучая особенности физиологии новорожденных лабораторных млекопитающих и человека, мы столкнулись с необходимостью понять разнообразие симптоматологии, которой характеризуется плод к концу его антенатального развития. Это разнообразие столь выражено, что возникает необходимость говорить, с одной стороны, о норме, с другой — о более или менее значительных отклонениях от нормы. Некоторые отклонения могут быть столь велики, что они несовместимы с дальнейшим развитием и возможностью жизни.

Чем же объяснить отклонения от нормы, наблюдаемые у новорожденных и иногда имеющие характер так называемой врожденной слабости — *debilitas vitae congenita*?

Обычное объяснение связывает отклонения от нормы, наблюдаемые у новорожденного организма, с наследственной конституцией, которая свойственна зародышевой плазме соответствующей зиготы.

Однако опыт показывает следующее. Исследования проводились на испытанной родительской паре кроликов, которые многократно служили объектом наших экспериментов, — самец и самка, неизменно рождающая физиологически полноценный помет. Если у такой испытанной самки, покрываемой испытанным самцом, создать в определенные сроки беременности соответствующую форму патологии, то, несмотря на доброкачественность зародышевой плазмы, как правило, можно наблюдать те типичные отклонения от нормы, которые обычно оцениваются как аномалии наследственной конституции.

Данные нашего опыта позволяют предложить классификацию физиологического состояния новорожденных, предусматривающую распределение их в основном на следующие три группы.

1. Физиологически зрелые и доношенные, характеризующиеся соответствием регистрируемых у них физиологических отклонений их истинному календарному возрасту. Во время нормальной беременности зародыши этой группы не подвергаются никаким вредящим воздействиям со стороны материнского организма.

2. Физиологически незрелые, которые могут родиться раньше срока или даже в срок, с весом ниже 2500 г (у человека) или превышающим 2500 г. Новорожденные этой группы характеризуются более или менее выраженным несоответствием своих физиологических отклонений их истинному календарному возрасту вследствие того, что при тех или иных формах патологии беременности они подвергались неоптимальным или даже вредящим воздействиям со стороны материнского организма.

3. Физиологически недозрелые или недоношенные в истинном смысле — эти новорожденные характеризуются соответствием своих физиологических отклонений тому возрасту во внутриутробном периоде, в котором произошло их преждевременное рождение. Зародыши этой группы во время нормальной беременности не подвергаются никаким вредящим воздействиям со стороны матери.

В настоящей книге лишь частично освещены причины, обуславливающие возникновение состояния, обозначаемого нами понятием «физиологическая незрелость».

ЛИТЕРАТУРА

а) Отечественная

- Александрян А. М. О функциях мозжечка. Издательство АМН СССР, М., 1948а.
- Александрян А. М. О некоторых методах изучения эволюции функций в онтогенезе. Физиологический журнал СССР, 1948б, 34, 27.
- Алексеев А. И. О foramen ovale у детей. Дисс. СПб, 1901.
- Анохин П. К. Функциональная система как основа интеграции нервных процессов в эмбриогенезе. Сборник докладов VI Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Тбилиси, 1937, 148.
- Анохин П. К. Системогенез как общая закономерность эволюционного процесса. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1948, 26, 2, 81.
- Анохин П. К. О решающей роли внешних факторов в историческом развитии нервной деятельности. Успехи современной биологии, 1949, 28, 1(4), 11.
- Анохин П. К. Общие принципы развития функций в эмбриогенезе. Сообщение по проблеме индивидуального развития сельскохозяйственных животных. Тезисы докладов. Киев, 1956, 7.
- Антонов А. И. О внутриутробных дыхательных движениях плода. Вопросы педиатрии и охраны материнства и младенчества, 1941, 13, 2, 119.
- Арутюнян С. И. Нервы сердца у плодов и новорожденных. Автореферат дисс., 1946.
- Афанасьев Н. К истории эмбрионального развития сердца. СПб. Военно-медицинский журнал, 1868, 101, 2, 125.
- Аршавская Э. И. К анализу особенностей течения гистаминовой интоксикации в различные возрастные периоды. Сообщение 1-е. Резистентность собак к действию гистамина в зависимости от возраста. Фармакология и токсикология, 1945, VIII, 3, 5.
- Аршавская Э. И. К возникновению рефлекса Ловена в онтогенезе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1946а, 22, 3, 9, 66.
- Аршавская Э. И. Рефлексы сердечно-сосудистой и дыхательной систем при раздражении афферентных нервов различных рецептивных полей в онтогенезе. Физиологический журнал СССР, 1946б, 32, 2, 229.
- Аршавская Э. И. Рефлекс Ловена в онтогенезе. Физиологический журнал СССР, 1948а, 34, 2, 277.
- Аршавская Э. И. Особенности течения гистаминовой интоксикации в различные возрастные периоды. Физиологический журнал СССР, 1948б, 34, 4, 495.
- Аршавская Э. И. Физиологические механизмы особенностей течения травматического шока, анафилактического шока и шока при кровопотере в различные возрастные периоды. Тезисы докладов 1-й Всесоюзной конференции патофизиологов. Казань, 1950, стр. 96.

- Аршавская Э. И. Физиологические механизмы особенностей течения травматического шока, анафилактического шока и шока при кровопотере в различные возрастные периоды. Труды 1-й Всесоюзной конференции патофизиологов. Казань, 1952, стр. 216.
- Аршавская Э. И. Становление и преобразование нервной регуляции деятельности сосудистой системы в различные возрастные периоды. Материалы второй научной конференции по вопросам возрастной морфологии и физиологии. Издательство Академии педагогических наук, 1955, стр. 11.
- Аршавский И. А., Аршавская Э. И., Еникеева С. И., Оганисян А. А. и Розанова В. Д. Механизмы осуществления и физиологическое значение скелетно-мышечных двигательных реакций млекопитающих в пренатальном периоде. Физиологический журнал СССР, 1951, 37, 4, 486.
- Аршавский И. А. и Буланова Е. И. Обобщенные двигательные реакции (шевеления) человеческого плода и их зависимость от питания матери. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1951, 32, 2, 8, 125.
- Аршавский И. А. и Галеева Л. С. Влияние дачи малых доз стрихнина беременным крольчихам на рост и развитие их зародышей. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1951, 31, 2, 2, 102.
- Баккал Т. П. К вопросу о строении рецепторов матки беременных кошек. В сб.: Рефлекторные реакции во взаимоотношениях материнского организма и плода. Медгиз, 1954, 13.
- Бейнбридж Ф. А. Физиология мышечной деятельности. М., 1927.
- Беркович Е. М. Обмен веществ плаценты. Успехи современной биологии, 1948, 25, 3, 371.
- Бернштейн Н. А. О построении движений. Медгиз, 1947.
- Бирюков Д. А. Материалы к вопросу о рефлекторной регуляции сердечно-сосудистой системы. Воронеж, 1946.
- Блюмкин В. Н. Иннервация пупочного канатика человеческого плода. В кн.: Витебский Мединститут. Научная сессия, посвященная 85-летию со дня рождения В. И. Ленина. Тезисы докладов. Витебск, 1955, 25.
- Блюмкин В. Н. К вопросу об иннервации пупочного канатика. Здоровоохранение Белоруссии, 1956, 3, 29.
- Бодяжина В. И. Влияние кислородного голодания беременных животных на некоторые стадии развития плаценты и плода. Автореферат докторской дисс. М., 1950.
- Бодяжина В. И. Условия снабжения внутриутробного плода кислородом. Акушерство и гинекология, 1951, 5, 17.
- Бодяжина В. И. Некоторые данные о влиянии среды на развитие внутриутробного плода. Акушерство и гинекология, 1953, 5, 46.
- Болдырев В. В. О соотношении между гуморальным и парабактериальным торможением, сообщение 1-е. О каузальной роли лабиальности при вагусном торможении на сердце. Труды Ленинградского общества естествоиспытателей. 1937, 66, 4, 480.
- Быков К. М. Кора головного мозга и внутренние органы. Медгиз, 1942.
- Вакуленко М. А. К вопросу о скорости осаждения и других свойствах пупочной крови в момент родов. Труды медико-химической лаборатории Томского университета. 1910, 2, 1.
- Валькер Ф. И. Развитие сердечно-сосудистой системы у человека после рождения. Труды первой научной конференции по возрастной морфологии и физиологии. Издательство Академии педагогических наук РСФСР, 1954, 139.
- Васнецов В. В. Дивергенция и адаптация в онтогенезе. Зоологический журнал, 1946, 25, 3, 185.
- Введенский Н. Е. Des relations entre processus rythmiques et l'activite fonctionnelle de l'appareil neuro-musculaire excite. Arch. de physiol. normale et pathol., 1892, 4, 1, 50, 59. Paris.

- Введенский Н. Е. О взаимных отношениях между психомоторными центрами. Журнал Русского общества охраны народного здоровья, 1897, 1, 1. Сообщение на III Международном конгрессе психологов в Мюнхене (Полное собрание сочинений. Л., 1952, III, 158).
- Введенский Н. Е. и Ухтомский А. А. Рефлексы антагонистических мышц при электрическом раздражении чувствующего нерва. Работы физиологической лаборатории Санкт-Петербургского университета III (Труды Санкт-Петербургского общества естествоиспытателей, 1909, 39, 2, 143. Полное собрание сочинений, 1953, IV, 291).
- Введенский Н. Е. Возбуждение, торможение и наркоз. СПб., 1901. Полное собрание сочинений, 1953, 4, 9.
- Вейсман А. Лекции по эволюционной теории. Петроград, 1918.
- Вериго Б. Ф. К вопросу о влиянии кислорода на освобождение углекислоты в легких. Pflüg. Arch., 1892, 51, 321.
- Войно-Оранский А. А. К вопросу о морфологии крови новорожденных. Дисс., 1892, СПб.
- Волохов А. А. Анализ некоторых форм рефлекторной деятельности в эмбриогенезе. Физиологический журнал СССР, 1947, 33, 361.
- Волохов А. А. Закономерности онтогенеза нервной деятельности. Издательство АН СССР, М., 1951.
- Волохов А. А. и Стакалич Е. П. Данные о рефлекторной деятельности животных в период эмбрионального развития. Физиологический журнал СССР, 1946, 32, 90.
- Воробьев В. П. Учебник анатомии человека. М.—Л., 1936, II, 286—304.
- Вул И. М. О функциональных особенностях нервно-мышечной системы в онтогенезе (исследования на кроликах). Физиологический журнал СССР, 1937, 22, 166.
- Вул И. М. О генезисе нервной деятельности. Тезисы докладов юбилейной сессии, посвященной 20-летию Института по изучению мозга имени Бехтерева. Л., 1938, 32.
- Вул И. М. О генезисе нервной деятельности. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1940, 10, 302.
- Вул И. М. О функциональных особенностях нервно-мышечной системы в онтогенезе (исследования на крысах). Физиологический журнал СССР, 1947а, 22.
- Вул И. М. О закономерностях индивидуального развития нервной деятельности. Доклады на VII Всесоюзном съезде физиологов, биохимиков, фармакологов. М., 1947б, 133.
- Галеева Л. С. Влияние голодания в разные сроки беременности на рост и развитие зародышей кроликов. Физиологический журнал СССР, 1950а 37, 734.
- Галеева Л. С. Влияние экспериментальной анемической аноксии в разные сроки беременности у крольчихи на рост и развитие зародышей. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1950б, 11, 324.
- Галеева Л. С. Влияние хлоралгидратной наркотизации во время беременности у крольчихи на рост и развитие зародышей. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1951, 3, 168.
- Галеева-Зак Л. С. Влияние пренатального голодания на рост и развитие плода. Рефераты научно-исследовательских работ. Клинические науки, 1948, 5, 47.
- Гарвей Вильям. Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных. Издательство АН СССР, 1948.
- Гарецкий Ц. К вопросу о продолжительности внутриутробной жизни плода после смерти матери. Дисс. СПб, 1877.
- Гармашова Н. Л. О нервных и гормональных трофических воздействиях на матку. В сб.: Вопросы акушерства и гинекологии. Издательство АМН СССР, 1950, 7.

- Гармашова Н. Л. Значение рефлексов с рецепторов матки в физиологии и патологии женского организма. В сб.: Рефлекторные реакции женского организма. Медгиз, 1952, 5.
- Гармашова Н. Л. Предисловие. В сб.: Рефлекторные реакции во взаимоотношениях материнского организма и плода. Медгиз, 1954.
- Гартье Э. Э. О задерживающем аппарате сердца у новорожденных щенят. Обзорение психиатрии, 1903, 8, 6, 414—425.
- Гейманс К. и Кордые Д. Дыхательный центр. Медгиз, 1940.
- Гексли Дж. и де Берг Г. Экспериментальная эмбриология. Биомедгиз, 1936.
- Гендерсон Я. Мышечный тонус и венозный приток к сердцу. Тезисы докладов 15-го Международного конгресса физиологов, биохимиков и фармакологов. М.—Л., 1935, 108.
- Гендерсон Я. Respiration and asphyxia of the newborn. Физиологический журнал СССР, 1938, 24, 1—2, 99.
- Гершензон А. О. К вопросу о влиянии некоторых факторов на вес новорожденного. В сб.: Вопросы социальной гигиены, физиологии и патологии детского возраста. М., 1929.
- Гинецинский А. Г. Транспорт кислорода в эмбриональном периоде. Успехи современной биологии, 1936, 5, 6.
- Гинецинский А. Г. и Шамарина Н. М. Гуморальная передача нервного импульса от матери к плоду. Физиологический журнал СССР, 1938, 25, 5, 655.
- Голуб Д. М. Развитие надпочечных желез и их иннервации у человека и некоторых животных. Издательство АН БССР, 1936.
- Голуб Д. М. О строении симпатической нервной системы в эмбриогенезе человека и животных. В сб.: Вопросы морфологии периферической нервной системы. Института физиологии АН БССР и Минского государственного медицинского института. Из-во АН БССР. Минск, 1958, 6.
- Голуб Д. М., Гришан К. И., Чайка Е. Н. Постфетальное развитие симпатической нервной системы в норме и патологии. Здравоохранение Белоруссии, 1958, IV, 3, 18.
- Голубева Е. Л. Развитие системных реакций у эмбрионов морской свинки. В кн.: Рефераты научно-исследовательских работ АМН СССР. Медико-биологические науки. М., 1949, стр. 7.
- Горбунова Г. П. Угольная ангидраза в онтогенезе человека. Труды физиологического института имени И. П. Павлова. Л., 1945, 1, 89.
- Григович П. А. Зависимость между весом, объемом и площадью детского места и весом новорожденного. Гинекология и акушерство, 1929, 4, 504.
- Грищенко Н. Нервы пупочных сосудов во внутриутробном периоде развития. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1953, 30, 4, 41.
- Груздев В. С. Уродства и уроды. Пг. Сойкин, 1914.
- Груздев В. С. Курс акушерства и женских болезней. Ч. 1. МНКЗ, 1919.
- Груздев В. С. Курс акушерства и женских болезней. Ч. II. Гиз РСФСР, 1922.
- Груздев В. С. Гинекология. Изд. 2-е. Казань, 1928.
- Гундобин Н. П. Особенности детского возраста. Основные факты к изучению детских болезней. СПб, 1906.
- Гурвич А. С., Плечкова Е. К., Хайсман Е. Б. К вопросу о морфологической реактивности нервных структур в норме и патологии. Тезисы докладов итоговой научной конференции, посвященной проблеме «Приспособительные и компенсаторные механизмы в физиологических и патологических процессах». М., 1956, 24.
- Гуревич И. Б. 1948. Цит. по Берковичу Е. М.
- Гутнер И. И. и Файнберг В. Б. Эволюция структуры и функции желточного пузырька у человека. Доклад на сессии Ярославского медицинского института. Ярославль, 1950.

- Гутнер В. В. и Файнберг В. Б. Эволюция структуры желточного пузырька у эмбрионов человека 3—10 недель. Доклады АН СССР, 1954, 97, 4.
- Дерчинский Г. Д. Реакция внутриутробных плодов на кровопускание и переливание крови беременным животным. Вопросы акушерства и гинекологии. Труды АМН СССР, 1950, 11, 132.
- Долго-Сабуров Б. А. Рецепторные аппараты кровеносной системы. В сб.: Нервная регуляция кровообращения и дыхания. Издательство АМН СССР, 1952, 241.
- Дорфман В. А. Химическая эмбриология. М., 1945.
- Дризгалович С. Е. О механизме изменения сокращений матки и сердцебиения плода при горячем и холодном влагалищных душах. В сб.: Рефлекторные реакции во взаимоотношениях материнского организма и плода. Медгиз, 1954, 200.
- Дыбан А. П. Патологические зародыши человека в свете современных представлений о реактивности на ранних этапах онтогенеза. В сб.: Возрастные изменения обмена веществ и реактивности организма. Издательство АН УССР. Киев, 1951, 212.
- Дыбан А. П. Особенности патоморфологических изменений на ранних стадиях развития зародышей человека. Проблемы современной эмбриологии. Издательство Ленинградского государственного университета, 1956, 262.
- Еникеева С. И. Механизм адреналинового урежения сердечного ритма на ранних стадиях постэмбрионального периода. Архив биологических наук, 1937, 46, 2, 102.
- Еникеева С. И. Симпатическая иннервация сердца в онтогенезе. Физиологический журнал СССР, 1938, 25, 1—2, 102.
- Еникеева С. И. Лабильность сердца (предел усвоения ритма) в онтогенезе. Физиологический журнал СССР, 1941а, 30, 3, 331.
- Еникеева С. И. Роль иннервационных механизмов в изменении лабильности сердца на разных этапах онтогенеза. Физиологический журнал СССР, 1941б, 30, 3, 339.
- Еникеева С. И. Адреналиновый шок и механизм адреналиновой брадикардии в раннем возрасте. Фармакология и токсикология, 1945, 7, 3, 11.
- Еникеева С. И. Резистентность изолированного сердца к действию хлоралгидрата в различные возрастные периоды. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1949, 27, 6, 6.
- Еникеева С. И. Дыхательная аритмия как показатель возникновения вагусной регуляции ритмической деятельности сердца у детей. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1951, 4, 239.
- Еникеева С. И. Становление и преобразование вагусной регуляции деятельности сердца в связи с изменением дыхания в различные возрастные периоды. Труды Второй научной конференции по возрастной морфологии и физиологии. Издательство Академии педагогических наук РСФСР. М., стр. 219.
- Еникеева С. И. и Оганисян А. А. К механизму изменения сердечного ритма у крысы в онтогенезе. В сб.: Вопросы экспериментальной биологии и медицины, 1951, 1, 68.
- Еникеева С. И. и Штамлер С. М. Особенности нервной регуляции ритма сердечных сокращений кроликов на разных этапах онтогенеза. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1954, 7, 10.
- Жеденов В. Н. О специфичности конечных преобразований сердца в области впадения легочных вен в процессе его развития у высших животных и человека. АН СССР, 1941, 31, 5, 494.
- Жеденов В. Н. О преобразовании клапанов sinus venosus сердца в процессе его развития у высших млекопитающих животных и человека. АН СССР, 1943а, XI, 7, 333.

- Жеденов В. Н. О функциональной структуре клапана foramen ovale сердца плода и некоторых вопросах тока крови через него у высших млекопитающих животных и человека. АН СССР, 19436, 11, 9, 424.
- Жеденов В. Н. О токах крови при плацентарном кровообращении через foramen ovale сердца и ductus arteriosus в соответствии с их функциональной архитектурой у высших млекопитающих и человека. ДАН СССР, 1946, 54, 853.
- Жеденов В. Н. Легкие и сердце животных и человека. Издательство Советская наука, 1954.
- Заварзин А. А. Курс гистологии и микроскопической анатомии. Медгиз, 1938.
- Заварзин А. А. Краткое руководство по эмбриологии человека и позвоночных животных. Государственное издательство медицинской литературы. Л., 1939.
- Заварзин А. А. Очерки по эволюционной гистологии нервной системы. Медгиз, 1941.
- Зайцев Н. Д. Иннервация вартонова студия пуповины человека. Тезисы докладов V съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Л., 1949.
- Зайцев Н. Д. Иннервация вартонова студия пуповины человека. Труды V съезда анатомов, гистологов, эмбриологов. Л., 1951.
- Зиновьева Е. Г. Возрастные изменения некоторых констант крови кроликов. Труды Института цитологии, гистологии и эмбриологии, 1941, 1, 1, 49.
- Зусман Н. С. Влияние гормона желтого тела на развитие организма. Вестник животноводства, 1947, 5, 71.
- Иванов Г. Ф. Хромаффинная и интерренальная система человека. Л., 1930.
- Иванов П. П. Общая и сравнительная эмбриология. Л., 1937.
- Иванов П. П. Руководство по общей и сравнительной эмбриологии. Учпедгиз. Л., 1945.
- Каминская В. Т. К вопросу о нервных приборах пупочного канатика. Акушерство и гинекология, 1954, 2, 54; Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1954, 7.
- Карпов В. Зародыш. Большая медицинская энциклопедия, 1929, 10, 502.
- Касавина Б. С. Некоторые изменения биохимического состава мышц в онтогенезе. Труды Второй научной конференции по возрастной морфологии и физиологии. Издательство Академии педагогических наук РСФСР. М., 1955, 194.
- Касавина Б. С. и Турчинский Ю. М. Микроэлектрофоретическое исследование белкового состава мышечной ткани в онтогенезе. Биохимия, 1956, 25, 5, 510.
- Кеннон В. Физиология эмоций. Издательство Прибой, 1926.
- Кибяков А. В. Симпатическая нервная система и хромаффинная ткань. Успехи современной биологии, 1949, 27, 1, 89.
- Киселев П. А. и Меркулов В. Л. Материалы к учению о проприоцептивных и вегетативных влияниях на дыхательный центр. Труды Физиологического научно-исследовательского института Ленинградского государственного университета, 1933, 13, 109.
- Клод Бернар. Лекции по экспериментальной патологии под ред. проф. Л. Н. Карлика. М.—Л., 1937.
- Когхилл Дж. Анатомия и проблема поведения. Биомедгиз, 1934.
- Колчин П. Ф. К вопросу о происхождении симподий. Дисс. СПб, 1904.
- Конради Г. И. О периферических механизмах поддержания тонуса. Доклады VII Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. М., 1947, 528.
- Коржуев П. А. Биологические особенности индивидуального развития сельскохозяйственных животных. Тезисы совещания по проблеме индивидуального развития сельскохозяйственных животных. Киев, 1956, 57.

- Коржув П. А. Роль скелета в кроветворении при эмбриональном развитии млекопитающих животных. Тезисы докладов Второго совещания эмбриологов СССР. М., 1957, 87.
- Котиков Ю. А. Фетальное кроветворение. Вопросы педиатрии и охраны материнства и детства, 1946, 14, 3, 11.
- Коффка К. Основы психического развития. М.—Л., 1934.
- Коштоянц Х. С. и Рябиновская А. М. Beitrag zur Physiologie des Skelettmuskels der Säugetiere auf verschiedenen Stadien ihrer individuellen Entwicklung. Pflüg. Arch., 1935, 235, 416.
- Кравкова Е. В. Морфологическая картина крови плода человека в разные периоды внутриутробной жизни. Автореферат канд. дисс. I МОЛМИ, 1934.
- Красновская Л. А. К механизму изменений сердечно-сосудистой и дыхательной систем при гипоксии на разных этапах онтогенеза. Сообщение 1-е. Архив биологических наук, 1941, 64, 3, 12, 46.
- Крепс Е. М. Угольная ангидраза в эволюции функции дыхания. Труды физиологического института имени И. П. Павлова. Л., 1945, 1, 71.
- Крепс Е. М. Угольная ангидраза в филогенезе и онтогенезе. Ленинградский государственный ордена Ленина университет. Труды юбилейной научной сессии. Л., 1946, 161.
- Крючкова А. П. Нервная регуляция деятельности дыхательного аппарата в онтогенезе. Сообщение 1-е. Физиологический журнал СССР, 1938а, 24, 3, 523.
- Крючкова А. П. Нервная регуляция дыхательного аппарата в онтогенезе. Сообщение 2-е. Физиологический журнал СССР, 1938а, 24, 4, 761.
- Крыжановский С. В. Теоретические основы эмбриологии. Успехи современной биологии. 1950, 30, 3 (6) 382.
- Кубасов П. К вопросу о влиянии лекарств через мать на плод. Дисс., 1879.
- Кузнецов А. И. и Норцин А. Д. Сосудистая реакция изолированной плаценты человека на яды. Русский физиологический журнал, 1930, 1—2, 61.
- Кукуев Л. А. О развитии ядра двигательного анализатора в онтогенезе человека. Труды Второй научной конференции по возрастной морфологии и физиологии. Издательство Академии педагогических наук. М., 1955, 38.
- Лазаревич И. П. Курс акушерства. СПб, 1892, 258.
- Латманизова Л. В. Закономерности Введенского в электрической активности возбужденных единиц. Издательство Ленинградского государственного университета. Л., 1949.
- Лауэр Н. В. Про роль адаптационных реакций в резистентности новорожденных до аноксии. Медицинский журнал АН УССР, 1946, 15, 23.
- Лауэр Н. В. К вопросу об устойчивости новорожденных к кислородной недостаточности организма. В сб.: Гипоксия. Труды конференции по проблеме кислородной недостаточности организма. Киев, 1949, 84.
- Левинсон Л. Б. и Лейкина М. И. Гистохимия чувствительных и моторных клеток системы спинного мозга зародыша курицы в связи с особенностями функции на разных этапах развития. Тезисы докладов Второго совещания эмбриологов СССР. М., 1957, 101.
- Левинсон Л. Б. и Лейкина М. И. Гистохимия чувствительных и моторных клеток системы спинного мозга зародышей курицы и крысы в связи с особенностями функции на разных этапах развития. Совещание по вопросам физиологии и патологии нервной системы животных и человека ранних возрастных периодов. Рефераты докладов. М., 1958, стр. 34.
- Лейбсон Р., Лихницкая И. И., Закс М. Г. Транспорт кислорода кровью плода и матери во время беременности. Доклад на Всесоюзном об-ве физиологов, 1935.
- Лейбсон Р., Лихницкая И. И. и Закс М. Г. Oxygen transport of foetal and maternal blood during pregnancy. J. Physiol., 1936, 87, 97.

- Лихницкая И. И. Изменения кислородосвязывающих свойств крови в эмбриональном периоде. Дисс., 1950.
- Лихницкая И. И. и Закс М. Г. О сродстве к кислороду гемолизированной крови плода человека. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1938а, 5, 320.
- Лихницкая И. И. и Закс М. Г. Изменения диссоциационной кривой оксигемоглобина человеческого плода в эмбриогенезе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1938б, 5, 521.
- Личкус Л. Г. и Валицкий Л. Э. К вопросу о влиянии недоедания на течение беременности и родов, на вес и смертность новорожденных и на млекоотделение. Врачебное дело, 1921, 1, 31.
- Лурье Р. Г. и Белугин И. В. О весе беременных и доношенных новорожденных военного и голодного времени. Русский гинекологический вестник, 1923, 1, 3, 310.
- Лучанский Е. М. Некоторые вопросы, возрастной морфологии инкапсулированных нервных окончаний. Материалы четвертой научной конференции по вопросам возрастной морфологии, физиологии и биохимии (тезисы). Издательство Академии педагогических наук РСФСР. М., 1959, 198.
- Лысенко Т. Д. Агробиология. Сельхозгиз, 1948а.
- Лысенко Т. Д. О положении в биологической науке. Стенографический отчет сессии ВАСХНИЛ. М., 1948б.
- Максимов А. А. Relation of blood cells to connective tissues and endothelium. *Physiol. Rev.*, 1924, 4, 533.
- Минаева В. М. Развитие ядра коркового конца кожного анализатора у человека после рождения. Труды второй научной конференции по возрастной морфологии и физиологии. Издательство Академии педагогических наук. М., 1955, 56.
- Минковский М. А. Sur les mouvements les reflexes et les reactions musculaires du foetus humain de 2 à 5 mois et leurs relation avec le système nerveux foetal. *Revue Neurol.*, 1921, 37, 1235.
- Минковский М. А. Учение И. П. Павлова об условных рефлексах в связи с историей развития и локализацией функций в центральной нервной системе. Сборник, посвященный 75-летию И. П. Павлова. ГИЗ, 1925, 261.
- Минковский М. А. О видоизменениях и локализации подошвенного рефлекса у зародыша, у ребенка и у взрослого. Журнал для усовершенствования врачей, 1927, 4, 352.
- Минковский М. А. *Neurobiologische Studien am Menschlichen Foetus. Abderhalden's Handb. d. biol. Arbeitsmethoden*, 1928. Abt. V, H. 5, S. 511.
- Мицкевич М. С. Железы внутренней секреции в зародышевом развитии птиц и млекопитающих. Издательство АН СССР, 1957.
- Морган Т. Р. Развитие и наследственность. Биомедгиз, 1937.
- Морозова А. Н. Патоморфологические изменения в плаценте при мертворожденности. Дисс., 1948.
- Нагорный А. В. Проблема старения и долголетия. Харьков, 1940.
- Нейман И. М. Патология тканевого дыхания и гликолиза. Руководство по патологической физиологии под ред. акад. Богомольца, 1947, т. 2, 183.
- Немилов В. А. Эндокринология. Сельхозгиз, 1938.
- Никитин А. А. Об арандиевом протоке у детей. Дисс., 1901.
- Овсянников Ф. Die tonische und reflektorische Zentren der Gefässnerven. *Leipzig. Arbeiten.*, B. 6, 1873.
- Оганисян А. А. Тетанизированное одиночное сокращение как показатель функционального состояния нервно-мышечного аппарата в оттогенезе. Физиологический журнал СССР, 1948а, 34, 1, 87.
- Оганисян А. А. Дыхательные движения плода морской свинки на разных этапах внутриутробной жизни. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1948б, 25, 2, 109.

- Оганисян А. А. Лабильность сердца на разных этапах онтогенеза морской свинки. Рефераты научно-исследовательских работ. Клинические науки, 1948в, 5, 38.
- Орбели Л. А. Лекции по физиологии нервной системы. Биомедгиз, 1935.
- Отт Д. О. Об обмене веществ между плодом и матерью. 1885, Международная клиника, 1885, 1.
- Павлов И. П. Центробежные нервы сердца. Полное собрание трудов. Т. I (1883), 1940, 57.
- Павлов И. П. Естествознание и мозг. Полное собрание трудов. Т. III (1909) 1949, 95.
- Павлов И. П. О пищевом центре. Полное собрание трудов. Т. III, (1911), 1949.
- Павлов И. П. О трофической иннервации. Полное собрание трудов. Т. I (1922), 1940, 402.
- Парин В. В. Роль легочных сосудов в рефлекторной регуляции. Медгиз, 1946.
- Пароди Ф. Физиологический покой легкого посредством гипотензии при лечении легочного туберкулеза. Клинические и физиологические наблюдения. Государственное издательство Узбекской ССР, 1938.
- Петрова С. А. Иннервация клеточных и внеклеточных структур пуповины человека. Тезисы докладов на научной конференции Рязанского медицинского института. Рязань, 1953, 37.
- Пигарева З. Д. Влияние пониженного содержания кислорода в атмосфере на угольную ангидразу в крови и в мозгу в эмбриогенезе кроликов. ДАН СССР, 1947а, 8, 8, 1849.
- Пигарева З. Д. Угольная ангидраза в крови и в мозгу в эмбриогенезе кроликов и морских свинок. ДАН СССР, 1947б, 58, 7, 1535.
- Полосухин А. П. Онтогенез каротидного рефлекса на селезенку. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1937, 4, 4, 358.
- Полосухин А. П. Влияние эмоциональных и условнорефлекторных раздражений на объем селезенки в онтогенезе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1938а, 5, 2, 162.
- Полосухин А. П. О механизме развития селезенки как кровяного депо в онтогенезе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1938б, 16, 2, 216.
- Полосухин А. П. О некоторых функциональных особенностях в онто и филогенетическом аспекте. Тезисы докладов VII Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Медгиз, 1947, 12.
- Полосухин А. П. К вопросу о последовательности развития гуморальных и рефлекторных регуляций в онтогенезе. Издательство АН Казахской ССР. Серия физиологическая. 1948, 5, 1.
- Порембский В. К. Вес доношенных детей в 1942 г. по материалам роддома имени Снегирева. Сборник работ членов Ленинградского акушерского и гинекологического общества за время войны и блокады. Л., Медгиз, 1943.
- Преображенская Н. С. Некоторые цитоархитектонические данные о развитии коркового конца и подкоркового отдела зрительного анализатора человека. Труды второй научной конференции по возрастной морфологии и физиологии. Издательство Академии педагогических наук РСФСР. М., 1955, 47.
- Пронин Л. А. Влияние функциональных нарушений деятельности коры головного мозга матери на развитие зародышей кролика. Автореферат, дисс. канд. АМН СССР, 1954а.
- Пронин Л. А. Влияние образований оборонительных условных рефлексов на срыв высшей нервной деятельности и на состояние реактивности у кроликов. В сб.: Проблема реактивности в патологии. М., 1954б, 84.
- Пророкова В. К. Сосудистые реакции материнского организма и изменения сердцебиения плода под влиянием брома и кофеина. В сб.: Реф-

- лекторные реакции во взаимоотношениях материнского организма и плода. Медгиз, 1954, 193.
- Проховник. Ueber Ernährungskuren in Schwangerschaft. Zentralblatt f. Gynäkol., 1917, 41, 32.
- Пузик В. И. Возрастное развитие скелетной мускулатуры и ее иннервационного аппарата у человека. Труды Первой научной конференции по возрастной морфологии и физиологии. Издательство Академии педагогических наук РСФСР. М., 1954, 240.
- Пузик В. И. и Харьков А. А. Возрастная морфология сердечно-сосудистой системы человека. Издательство Академии педагогических наук РСФСР. М., 1948.
- Паундлер М. Биологические и общепатологические особенности ранних ступеней развития. В кн.: Handbuch kindermann, III Auflage, 1923, 12 и 21. Перевод Л. А. Сыркина. Издательство Наркомздрава, 1926.
- Рабинович К. Н. Беременность, роды и послеродовой период в условиях блокады Ленинграда. Сборник работ членов Ленинградского акушерско-гинекологического общества за время войны и блокады. Л., Медгиз, 1943.
- Разумовский М. О нервах слизистой оболочки беременной матки у млекопитающих. Дис. Спб., 1881.
- Рожанский Н. А. К анализу кимограмм. Труды физиологической лаборатории Донского университета. Ростов н/Д. 1920а, 1, 28.
- Рожанский Н. А. Физиологическое значение дыхательных колебаний кровяного давления. Труды физиологической лаборатории Донского университета, 1920б, 2, 1.
- Розанова В. Д. Субординационная и конституционная хронаксия мышц-антагонистов в онтогенезе. Архив биологических наук, 1937, 46, 2, 102.
- Розанова В. Д. Лабильность скелетной мускулатуры в онтогенезе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1938а, 5, 2, 136.
- Розанова В. Д. Лабильность скелетной мускулатуры в онтогенезе. Сообщение 1-е. Физиологический журнал СССР, 1938б, 25, 4, 391; сообщение 2-е, там же, 25, 4, 403.
- Розанова В. Д. Лабильность скелетной мускулатуры в онтогенезе. Сообщение 3-е. Физиологический журнал СССР, 1941, 30, 3, 339.
- Розанова В. Д. Суммационное время спинальных центров в онтогенезе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1944, 17, 4, 36.
- Розанова В. Д. К механизму возникновения эмфиземы легких у новорожденных. Новости медицины АМН СССР. Вопросы педиатрии, 1947а, VI, 13.
- Розанова В. Д. Физиологические механизмы особенностей течения интоксикации и коллапса при разных формах отравления в различные возрастные периоды. Доклады VII Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Медгиз, 1947б, 699.
- Розанова В. Д. Об устойчивости организма в различные возрастные периоды к гипоксии и аноксии различного происхождения. В сб.: Гипоксия. Труды конференции по проблеме кислородной недостаточности организма. Издательство АН УССР, Киев, 1949, 97.
- Розанова В. Д. Физиологические механизмы особенностей действия некоторых фармакологических и токсических веществ в различные возрастные периоды. Автореферат докт. дисс. АМН СССР. М., 1950.
- Розанова В. Д. О длительном коллапсе в раннем возрасте при аноксии и интоксикациях. Физиологический журнал СССР, 1953, 39, 1, 60.
- Розанова В. Д. Возрастные изменения устойчивости к атропину. Физиологический журнал СССР, 1954, 40, 4, 453.
- Розанова В. Д. Становление и преобразование деятельности скелетно-мышечной системы в различные возрастные периоды. Материалы второй научной конференции по вопросам возрастной морфологии и физиологии. Издательство Академии педагогических наук РСФСР, 1955, 9.
- Розанова В. Д. К особенностям регуляции сердца в ранние возрастные периоды в связи с некоторыми формами патологии и фармакологически-

- ми вмешательствами. Рефераты докладов совещания по вопросам физиологии и патологии нервной системы животных и человека, ранних возрастных этапов развития. Институт нормальной и патологической физиологии АМН СССР. М., 1958, 52.
- Роллет А. Физиология кровообращения. Руководство под ред. Л. Негмапп, СПб, 1888, 4, 1, 347.
- Рубинштейн Д. Л. Физико-химические основы биологии. Медгиз, 1932.
- Рудольфский Л. В. О беременности у животных при недостаточном питании организма. Дисс. Спб, 1893.
- Рузский Е. Д. Три случая врожденных уродств плода. Журнал акушерства и женских болезней, 1908, 22, 1442.
- Русинов В. С. Местное возбуждение, бегущая волна и предспайковые потенциалы в электрограмме сердца. Ученые записки Ленинградского государственного университета. Серия биологических наук, 1950, 22, 90.
- Самойлов А. Ф. Вагусное и мускариновое влияние на токи действия сердца лягушки. Пфлюгерский архив, 1914, 155, 547.
- Сангайло Е. П. Влияние ацетилхолина и адреналина, вводимых в кровь беременным животным, на частоту сердцебиений внутриутробных плодов. Труды АМН СССР. Вопросы акушерства и гинекологии, 1950, 120.
- Светлов П. Г. Особенности раннего периода онтогенеза млекопитающих в свете общеэмбриологической и медицинской проблематики. Проблемы современной эмбриологии. Издательство Ленинградского университета, 1956, 6, 249.
- Светлов П. Г. и Корсакова Т. Ф. Морфологические реакции эмбриона и плаценты на перегревание материнского организма. В сб.: Рефлекторные реакции во взаимоотношениях материнского организма и плода. Л., Медгиз, 1954а.
- Светлов П. Г. и Корсакова Т. Ф. Развитие плодов после перегревания материнского организма в условиях нарушений иннервации матки. В сб.: Рефлекторные реакции во взаимоотношениях материнского организма и плода. Л., Медгиз, 1954б.
- Светлов П. Г. и Корсакова Т. Ф. Процесс имплантации бластоциста у крыс. ДАН СССР, 1955, 103, 3, 503.
- Светлов П. Г. и Корсакова Г. Ф. Влияние нарушенной иннервации матки на имплантацию у крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1957, 1, 78.
- Свечи К. Б. Рост и развитие сельскохозяйственных животных. Киев, 1956.
- Семенова Л. К. Возрастное развитие нервно-мышечного прибора функционально различных мышц. Труды первой научной конференции морфологии и физиологии. Издательство Академии педагогических наук РСФСР. М., 1954, 183.
- Сеченов И. М. Перерезка нерва как условие нарастания его раздражительности. Медицинский вестник, 1861, 33, 301; 34, 313.
- Сеченов И. М. Исследование центров, задерживающих отраженные движения в мозгу лягушки. Медицинский вестник, 1863, 1, 1; 2, 9; 3, 17; 34, 309; 35, 37.
- Сеченов И. М. Физиология нервной системы. Спб, 1866, 3.
- Сеченов И. М. Физиологические механизмы деятельности центральной нервной системы. Избранные сочинения. Т. 2. Издательство АН СССР, 1956, 361.
- Скробанский К. К. Учебник акушерства. 2 изд. М.—Л., 1936.
- Смирнов А. А. Некоторые сравнительно-анатомические данные к иннервации каротидной и аортальной рефлекторных зон. В сб.: нервная регуляция кровообращения и дыхания. Издательство АМН СССР, 1952, 268.
- Советов А. Н., Уголев А. М. и Черниговский В. Н. Материалы к изучению роли интероцептивной сигнализации в поведении животных.

- Тезисы докладов на итоговой научной конференции, посвященной проблеме: «Приспособительные и компенсаторные механизмы в физиологических и патологических процессах». М., 1956, 54.
- Соколов Д. А. и Гребенщиков В. И. Смертность в России и борьба с нею. СПб, 1901.
- Сперанский А. Д. Элементы построения теории медицины. М., 1935.
- Студитский А. Н. Эндокринные корреляции зародышевого развития высших позвоночных. Издательство АН СССР, 1947.
- Тарасевич А. Ю. Бесплодие сельскохозяйственных животных. М.—Л., Сельхозгиз, 1936.
- Тарханов И. Р. Nouveau moyen d'arret. du coeur de la grenenille. Gaz. med., 1875, 15.
- Тарханов И. Р. О психомоторных центрах и их развитии. Спб, 1879.
- Тереза С. И. О проницаемости плаценты к гормону щитовидной железы. Проблемы эндокринологии, 1937, 1, 20.
- Трептер В. А. О дефекте веса новорожденных в связи с последствиями пережитой войны. Врачебное дело, 1926, 5.
- Троицкая Л. С. Изменение веса доношенного плода за 6 лет (с 1914 по 1919 г.) по материалам роддома имени А. А. Абрикосова. Медицинский журнал, 1922, 1—2—3, 124.
- Туберовский Д. Д. Частота сердцебиения внутриутробного плода в свете вариационной статистики. Журнал акушерства и женских болезней, 1931, 42, 1, 13.
- Тур А. Ф. Пропедевтика детских болезней. Медгиз, 1949.
- Турбина-Шпуга Е. И. К автоматии центра *p. vagi*. Журнал экспериментальной биологии и медицины, 1927, 8, 405.
- Турбина-Шпуга Е. И. К физиологии блуждающего нерва у щенят. Медико-биологический журнал, 1929, 4, 39, 1929.
- Удельнов М. Г. К вопросу о природе и регуляции ритмики сердца позвоночных животных. Тезисы докладов VIII Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Издательство АН СССР, 1955, 620.
- Улезко-Строганова К. П. Нормальная и патологическая анатомия и гистология женских половых органов. М.—Л., Медгиз, 1939.
- Утегенова К. Д. Влияние на плоды сернокислого магния, хлористого кальция и питуитрина, введенных в материнский организм. В сб.: Рефлекторные реакции во взаимоотношениях материнского организма и плода. Медгиз, 1954, 181.
- Уфлянд Ю. М. Теория и практика хронасиметрии. Л., 1941.
- Ухтомский А. А. Доминанта как рабочий принцип нервных центров. Русский физиологический журнал, 1923, 4, 1, 2 и 3; Собрание сочинений. Л., 1950б, 1, 163.
- Ухтомский А. А. Доминанта и интегральной образ. Врачебная газета, 1924, 2; Собрание сочинений. Л., 1950а, 1, 189.
- Ухтомский А. А. а) Парабиоз и доминанта. Сб. Учение о парабиозе. Издательство Комакадемии. М., 1927; Собрание сочинений. Л., 1950, в. 1.
- Ухтомский А. А. Физиология двигательного аппарата, Л., 1927б; Собрание сочинений, Л., 1951, 3.
- Ухтомский А. А. Усвоение ритма в свете учения о парабиозе. Труды III Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. М., 1928, 104.
- Ухтомский А. А. Лабильность как физиологический фактор. В сб.: Проблемы биологии и медицины. посвящ. акад. Л. С. Штерн. М., 1935, 239.
- Ухтомский А. А. Методический план и развитие общего курса физиологии в Ленинградском государственном университете. Ленинградский государственный университет. Ученые записки. Серия биологических наук. 1939, 10, 181.
- Ухтомский А. А. Система рефлексов в восходящем ряду. Собрание сочинений. Л., 1954, 5, 228.

- Фальк А. А. Рост сердца у детей по возрастам. СПб, 1901.
- Федотов Ю. П. К физиологии сосудов последа. Труды Ижевского медицинского института. Медицинское обозрение Нижнего Поволжья, 1926а, 7—8.
- Федотов Ю. П. К вопросу об иннервации сосудов последа. Медицинское обозрение Нижнего Поволжья, 1926б, 7—8.
- Фогельсон Л. И. Основы клинической электрокардиографии. Медгиз, 1948.
- Фрейфельд Е. И. Гематология. Медгиз, 1947.
- Хентов Р. А. Газовый состав крови пупочных сосудов новорожденных в норме и при асфиксии. Автореферат. дисс. канд., 1944.
- Хечинашвили. Материалы к изучению плацентарного кровообращения. Автореферат дисс. М., 1955.
- Хлопин Н. Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии. Издательство АН СССР, 1946.
- Хохлов А. В. Zur Histochemie der Whartonsehensulze. Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynäk, 1932, 91, Juli, 381.
- Цион И. Ф. Курс физиологии. Спб, 1873.
- Цобкалло Г. И. Действие пикротоксина на центральную нервную систему в различные периоды онтогенетического развития. Труды института эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. Л., 1947, 1. 369.
- Черниговский В. Н. Аfferентные системы внутренних органов. Издательство ВММА, 1943.
- Черниговский В. П. Рецепторы сердечно-сосудистой системы. Успехи современной биологии. 1947, 23, 2. 215.
- Шерешевский Л. М. и Шошина Н. А. О состоянии возбуждения в сердце. Ученые записки Ленинградского университета. Серия биологических наук. 1939, 10, 45.
- Шеррингтон Ч., Крид Р., Денни-Броун Д., Икклс И. И., Лиделл Е. Рефлекторная деятельность спинного мозга. Биомедгиз, 1935.
- Шидловский В. А. О характере действия медиатора в зависимости от степени развития нервной системы. Тезисы докладов одиннадцатого совещания по физиологическим проблемам, посвященного 10-летию со дня кончины И. П. Павлова. Л., 1946, 77.
- Шидловский В. А. О характере действия медиаторов в зависимости от степени развития периферической нервной системы. Доклады VII Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. М., 1947, 359.
- Шкарин А. Н. Вес тела новорожденных в 1919 г. по сравнению с весом новорожденных 1913 г. Врачебная газета, 1922, 3—4, 82.
- Шмидт Г. А. Периодизация развития сельскохозяйственных животных. Труды совещания по биологическим основам повышения продуктивности животноводства. Издательство АН СССР, 1951.
- Шмидт Г. А. Наблюдения над внутриутробным развитием крупного рогатого скота. Труды Института морфологии животных имени А. Н. Северцова. М., 1954, 12, 5.
- Штерн Л. С. Плацентарный барьер. Гинекология и акушерство, 1927, 3, 1.
- Штефко В. Г. К вопросу об изменении поджелудочной железы при голодании у человека. Журнал по изучению раннего детства, 1923, 1, 5—6, 11.
- Штефко В. Г. Влияние голодания на развитие ребенка в утробной жизни. Московский медицинский журнал, 1924, 2, 13.
- Штефко В. Г. Влияние голодания на детский организм. Издательство «Красная книга». Орел, 1925.
- Щукин М. М. О морфологии красных и белых кровяных телец у плодов. Дисс. докт. Спб, 1904.

Эскин И. М. Гормоны овариального цикла и нервная система. Издательство Советская наука, 1951.

Ясинский П. К. Учению о строения детского места. Дисс. Харьков, 1868.

б) Иностранная

Acosta J. P. Breves consideraciones sobre el curanderismo und de las grandes causas de mortalidad en la provincia de Pangasinan J. F. Rev. filipina de med. y farm. 1913, **IV**, 468.

Adrian E. D. and Bronk D. W. The discharge of impulses in motor nerve fibres. Part I. Impulses in single fibres of the phrenic nerve. J. Physiol., 1928, **66**, 81.

Ahlfeld F. Verhandl. d. deutsch. Gesellsch., Gynäk., 1888, **2**, 203, цит. Windle, 1940.

Ahlfeld F. Beiträge zur Lehre vom Uebergange der Intrauterinen. В кн.: Ludwig C. Zur der 50-Jährigen Doctor-Jubelfeier. Marburg, 1890, 31-32.

Ahlfeld F. Kritische Beschreibung einiger neueren Arbeiten geburtshelflichen Inhalts. Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., 1895, **32**, 150.

Ahlfeld F. Die intrauterine Tätigkeit der Torax und Zwerchfellmuskulatur, intrauterine Atmung. Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., 1905, **21**, 143.

Ahlfeld F. Einige Bemerkungen zu Fromme. Die Physiol. und Pathol. d. Wochenbettes. Zbl. f. Gynäk., 1910, 21.

Angulo y Gonzales A. W. Neurological interpretation of fetal behavior, the motor cell columns of the albino rat before birth. Anat. Rec., 1929, **42**, 17.

Angulo y Gonzales A. W. The prenatal development of behavior in the albino rat. J. Comp. Neurol., 1932, **55**, 395.

Angulo y Gonzales A. W., Endogenous stimulation of albino rat foetuses. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1933, **27**, 579.

Angulo y Gonzales A. W. Development of somatic activity in the albino rat foetuses. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1933b, **31**, 111.

Anrep. Ueber die Entwicklung der hemmenden Functionen bei Neugeborenen. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol., 1880, 21.

Anselmino H. Über die Permeabilität der Placenta. I. Mitteil. Die Grenzen der physikalischen Permeabilität für Anelectrolyte und der Kaninchenplacenta. Arch. f. Gynäk., 1929, **138**, 710.

Aranzi. Цит. Barclay Franklin a. Prichard, 1946.

Armstrong P. B. Functional reactions in the embryonic heart accompanying the ingrowth and development of the vagus innervation. J. Exper. Zoöl., 1931, **58**, 43.

Ballantyne J. W. Manual of antenatal pathology and hygiene of the foetus. Edinburg, 1902.

Bandelocque. Цит. Jackson. C. M., 1925.

Barclay A. E., Barcroft J., Barron D. H., Franklin K. J. and Prichard M. M. L. Studies of the foetal circulation and of certain changes that take place after birth. Am. J. Anat. 1941, **69**, 3, 385.

Barclay A. E., Barron D. H. and Franklin K. J. Radiographic demonstration of circulation through heart in adult and in foetus, and identification of ductus arteriosus. Brit. J. Radiol., 1939, **12**, 505.

Barclay A. E., Franklin K. J. and Prichard M. M. L. Further data about circulation and about cardiovascular system before and just after birth. Brit. J. Radiol., 1942, **15**, 249.

Barclay A. E., Franklin K. a. Prichard M. The foetal circulation and cardiovascular system and the changes that they undergo at birth. Oxford, 1946

Barcroft J. L'Hemoglobine et son role biologique. Compt. rend. Soc. de Biol., 1928, **99**, 3.

Barcroft J. Conditions of foetal respiration. Lancet, 1933, **2**, 1021.

Barcroft J. Foetal respiration. Proc. Roy. Soc., 1935, **118**, 242.

Barcroft J. Fetal circulation and respiration. Physiol. Rev. 1936, **16**, 103.

Barcroft J. The brain and its environment. New Haven, Vale Univ. Press., 1938.

Barcroft J. Intra-uterine development of respiratory effort. Brit. M. J., 1939, **2**, 986.

- Barcroft J. Evolution of function in mammalian organism. *Nature*, London, 1941, **147**, 762.
- Barcroft J. Researches on prenatal life. Vol. I. Oxford, Blackwell, 1946.
- Barcroft J. a. Barron D. H. The genesis of respiratory movements in the foetus of the sheep. *J. Physiol.*, 1936, **88**, 1, 56.
- Barcroft J. a. Barron D. H. Movements in the mammalian foetus. *Ergebn. d. Physiol.*, 1939a, **42**, 107.
- Barcroft J. a. Barron D. H. The development of behavior in foetal sheep. *J. Comp. Neurol.*, 1939b, **70**, 477.
- Barcroft J. a. Barron D. H. Observations on the functional development of the foetal brain. *J. Comp. Neurol.*, 1942, **77**, 431.
- Barcroft J. a. Barron D. H. Observations upon form and relations of maternal and fetal vessels in placenta of sheep. *Anat. Rec.*, 1946, **94**, 569.
- Barcroft J., Barron D. H., Cowle A. T. a. Forsham P. H. The oxygen supply of the foetal brain of the sheep and the effect of asphyxia of foetal respiratory movements. *J. Physiol.*, 1940, **97**, 338.
- Barcroft J., Flexner L. B. a. McClurkin. The output of the foetal heart in the goat. *J. Physiol.*, 1934, **82**, 498.
- Barcroft J. a. Kennedy J. A. The distribution of blood between the foetus and the placenta in sheep, 1939, **95**, 173.
- Barcroft J., Kennedy J. A. a. Mason M. F. Oxygen on the blood of the umbilical vessels of the sheep. *J. Physiol.*, 1940, **97**, 347.
- Barnet E., Bonar M. D., Charles M., Blumenfeld M. D. a. Tenning M. D. Studies on fetal respiratory movement. I. Historical and present day observations. *Am. J. Dis. Child.*, 1938, **55**, I, 1.
- Barron D. The changes in the fetal circulation at birth. *Physiol. Rev.*, 1944, **24**, 277.
- Barron D. H. Developmental physiology. *Am. Rev. Physiol.*, 1945, **7**, 107.
- Barron Donald H. a. Meschia Glacomo. A comparative study of the exchange of the respiratory gases across the placenta. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. v. **XIX**. The Mammalian fetus. Physiological Aspects of Development, 1954.
- Barry L. The effects of inanition in the pregnant albino rat with special reference to the changes in the relative weights of the various parts systems and organs of the offspring. *Anat. Rec.*, 1920, **18**, 221.
- Barry A. The intrinsic pulsation rates of fragments of the embryonic chick heart. *J. Exper. Zool.*, 1942, **91**, 119.
- Barry A. The functional significance of the cardiac jelly in the tubular heart of the chick embryo. *Anat. Rec.*, 1948, **102**, 289.
- Bayer G. Regulation der Atmung Fötale Apnoe. *Handb. d. norm. u. pathol. Physiol.*, 1925, **2**, 236.
- Beclard P. A. Versuche, welche zur beweisen scheinen, das der Foetus Fruchtwasser aspiriert. *Dtsch. Arch. f. Physiol.* 1815, **1**, 154.
- Bersot H. Development reactionnel et reflexe plantaire du bebe ni avant terme a celui de deux ans. *Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiat.*, 1920, **7**, 212.
- Bersot H. Development reactionnel et reflexe plantaire du bebe ni avant terme a celui de deux ans. *Schweitz. Arch. f. Neurol. u. Psychiat.*, 1921, **8**, 47.
- Bialaszewicz K. Ueber das Verhalten des osmotischen Druckes während der Entwicklung des Wirbeltierembryonen. T. I. u. 2. Versuche an Hünner- und Froschembryonen. *Arch. f. Entwicklungsmechn. d. Organ.* 1908, **34**, 489.
- Bidone M. Il contenuto in ossigeno a acido carbonico del sangue dei vasi ombelicali del feto umano durante l'apnea fisiologica (Contri. buto sperimentale). *Ann. di ostet. e ginec.*, 1931, **53**, 197.
- Blair-Bell W., Cunnigman L., Jowett M., Millet H. and Brooks J. The metabolism and acidity of the foetal tissues and fluids. *Brit. M. J.*, 1928, 3499, 126.

- Bochefontaine. Effects de la faradisation du coeur sur les animaux nouveaux. *Gaz. méd. de France*, 1877, 273.
- Boel E. J. a. Nicholas J. S. Respiratory metabolism of mammalian eggs and embryos. *Anat. Rec.*, 1939, 73, 9.
- Boku T. Blood picture and blood sugar curve of rabbit during hunger. *Jap. J. M. Sc.*, 1936, 3, *Biophysics* 4, 112, (*Proc. Jap. Physiol. Soc.*).
- Bolaffio M. u. Artom G. Ricerche sulla fisiologia del sistema del feto umano. *Arch. d. Sci. Biol.*, 1924, 5, 457.
- Bolton J. S. a. Moyes J. M. The cyto-architecture of the cerebral cortex of a human foetus of eighteen weeks. *Brain*, 1912, 35, 1.
- Bondi J. Das Gewicht des Neugeborenen und die Ernährung der Mutter. *Wien. klin. Wchnschr.*, 1913, 79, 1026.
- Bonnet R. *Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte*. Berlin, 1907.
- Bonnycastle D. D. Changes in uterine venous oxygenation during pregnancy in the rabbit. *Arch. experim. Pathol. und Pharmakol.*, 1933, 219, 469.
- Bottalio L. 1964. *Cit. Barclay. Franklin and Prichard*, 1946.
- Bourguignon G. *La chronaxie chez l'homme. Etude de physiologie generale (normale et pathologique) des systemes neuro-musculaires et sensitifs*, Paris, 1923.
- Bridgman C. S. and Carmichael L. An experimental study of the onset of behavior in the fetal guinea-pig. *J. Genetic Psychol.*, 1935, 47, 247.
- Brown G. On the activities of the central nervous system of the unborn foetus of the cat, with a discussion of the question whether progression is a „learnt“ reflex. *J. Physiol.*, 1915, 49, 208.
- Brücke E. Th. Ueber die reziproke reflektorische Erregung der Herznerven bei Reizung des N. Depressor. *Ztschr. f. Biol.*, 1917, 67, 11–12, 507.
- Bruening H. Zur Frage der Kriegsneugeborenen. *Deutsche med. Wchnschr.*, 1918, 44, 581.
- Brueninghausen. 1804. ЦИТ, Jackson. London, 1925.
- Bucura C. J. Ueber den physiologischen Verschluss der Nabelarterien. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1902, 91, 462.
- Budelmann G. Einiges über Stoffwechsel und Gefässreaktionen der überlebenden, menschlichen Placenta. *Ztschr. f. d. ges. exper. Med.*, 1929, 67, 731.
- Büdingen Th. Experimentelle Untersuchungen der normalen und pathologischen beeinflussten Drucksschwankungen in Brustkasten. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1897, 39, 245.
- Buglia G. Azione cardio-inibitrice del vago, nel neonati. *Arch. di fisiol.*, 1926, 24, 448.
- Bumm E. Treatment of eclampsia. *München med. Wchnschr.*, 1922, 69, 1351.
- Burckhardt G. Die Implantation des Eies der Maus in die Uterusschleimhaut. *Arch. f. mikroskop. Anat.*, 1901, 57.
- Buresch H. Tierversuche über chronische Kohlenoxydschädigungen. *Arch. f. Hyg.*, 1933, 109, 211.
- Burridge W. Cardiac tetanus. *J. Physiol.*, 1920, 54, 248.
- Carey, Pratt and McCord. Vorhandensein von Pituitrin und Epinephrin in fötalen und Nn. *J. Biol. Chem.*, 1916, 23, 435.
- Cevolotto G. Sulla epoca della comparsa di adrenalina nelle capsule surrenali fetali. *Atti Ist. Veneto di sc. Lett et arti*. 1913–1914, LXXIII, 1139.
- Clark G. A. Some foetal blood-pressure reactions. *J. Physiol.* 1932, 74, 391.
- Claude Bernard. *Lecons sur les proprietes physiologiques et les alterations pathologiques de liquides de l'organisme*. Bailliere, Paris, 1859, I, 524, II, 476.
- Coghill G. E. The early development of behavior in *Amblystoma* and Man. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 1929, 21, 989.
- Coghill G. E. The structural basis of the integration of behavior. *Proc. Akad. Sci.*, 1930, 16, 637.
- Coghill G. E. Growth of nervous system and its relation to integration and motivation of behavior. *Sovet. psichonevrol.*, 1933, 6, 3.

- Coghill G. E. a. Moore S. The vascular system in relation to neuromuscular function in early development of amblystoma. *Anat. Rec.*, 1924, **28**, 131.
- Constein J. und Zuntz N. Untersuchungen über das Blut, den Kreislauf und die Atmung beim Säugetier Fötus. *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1884, **34**, 173.
- Constein J. u. Zuntz N. Weitere Untersuchungen zur Physiologie des Säugetier-Fötus. *Pflüger's Arch. f. d. Physiol.* 1888, **42**, 342.
- Copenhaver W. M. Initiation of beat and intrinsic contraction rates in the different parts of the Amblystoma heart. *J. Exper. Zool.*, 1939a, **80**, 193.
- Copenhaver W. M. Some observations on the growth and function of heteroplastic heart grafts. *J. Exper. Zool.*, 1939b, **82**, 239.
- Copenhaver W. M. Heart. Blood vessels, blood and entodermal derivatives. *Analysis of Development*. Philadelphia and London, 1935, 440.
- Coraboeuf B. et Weidmann S. Potential de repos et potentials d'action de muscle cardiaque mesurés a l'aide d'électrodes internes. *Compt. rend. Biol.*, 1949, **143**, 1329.
- Corde G. M. Ricerche sperimentali sulla influenza della iperglicemia e della ipoglicemia materna sul decorso della gravidanza e sullo sviluppo dei feti. *Ann. di Ostet. e ginec.*, 1932, **54**, 143.
- Corey E. L. Observation on the circulation in the fetal albino rat. *Am. J. Physiol.*, 1932, **101**, 304.
- Coefied C. R. The foetal heart beat. *Lancet*, 1930, **218**, 803.
- Corner G. W. and Allen W. M. Physiology of corpus luteum, production of special uterine reaction (progestational proliferation) by extracts of corpus luteum. *Am. J. Physiol.*, 1929, **88**, 326.
- Dancz M. Die feinere Morphologie der Nebelschnurnerven. *Ztschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch.*, 1931, **96**, 543.
- Dancz M. Zur Frage der Nervenversorgung der Nabelschnurgefäße. *Ztschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch.*, 1932, **97**, 663.
- Davidson J. N. a. Waymouth C. Ribonucleic acids a. nucleotides in embryonic a. adult tissue. *Biochem. J.*, 1944, **38**, 39.
- Davis C. L. The cardiac jelly of the chick embryo (abstract) *Anat. Rec.*, 1924, **27**, 201.
- Davis C. L. Development of the human heart from its first appearance to the stage found in embryos of twenty paired somites. *Contrib. Embryol.*, 1927, **19**, 245.
- De-Lee. The principles and practice of obstetrics, Saunders. Philadelphia, 1938.
- Dieckman W. a. Wegner C. Studies of the blood in normal pregnancy. II. Haemoglobin, hamatocrit and erythrocytes of determinations a. total amount of variations of each. *Arch. Int. Med.*, 1934a, **53**, 186.
- Dieckman W. and Wegner C. Studies of the blood in normal pregnancy. V. Conductivity, total base chloride and acid base equilibrium. *Arch. Int. Med.*, 1934b, **53**, 527.
- Dietrich H. Anatomie und Physiologie des Fötus und Biologie der Placenta. *Biol. u. Pathol. d. Weibes*, 1925, **VI**, 1.
- Dodds G. S. The area of the chorionic Villi in the fullterm placenta. *Anat. Rec.*, 1923, **24**, 287.
- Douglas C. G., Haldane J. S. a. Haldane J. B. S., *J. Physiol.*, 1912, **44**, 275.
- Downey H. Embryogenesis of mammalian blood. *New York. Handbook of Hematology*, 1938, **11**, 865.
- Draper M. H. a. Weidmann S. Cardiac resting and action potenti als recorded with an intracellular electrode. *J. Physiol.*, 1931, **115**, 74.
- Eastman N. J. Foetal blood studies. I. Oxygen relationships of umbilical cord blood at birth. *Bull. Johns Hopkins hosp.*, 1930, **47**, 221.
- Eastman N. J. Foetal blood studies; chemical nature of asphyxia neonatorum and its bearing on certain practical problems. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1932, **50**, 39.
- Eastman N. J. Fetal blood studies. V. The role of anesthesia in the production of asphyxia neonatorum. *Am. J. Obst., a. Gynec.*, 1936, **31**, 563.

- Eastman N. J., Geiling E. M. C. and de Lawder K. M. Foetal blood studies; oxygen and carbon-dioxide dissociation curves of foetal blood. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1933, 53, 246.
- Eckles C. H. The ration and age of calving as factors influencing the growth and dairy qualities of cows. *Univ. of Mo. Agr. Exper. Sta Bull.*, 1915, 77, 135, 91.
- Eckles C. H. The nutrients required to develop the bovine fetus. *Ibid.*, 1915 *Univ. of Mo. Agr. Exper. Sta Bull. Research. Bull.*, 1916, 77, 26, 36.
- Eckles C. H. a. Swett W. W. Some factors influencing the rate of growth and the size of daire heifers at maturity. *Ibid. Research. Bull.*, 1918, 31, 56.
- Elliot T. R. On the action of adrenalin. *J. Physiol.*, 1904, XX, 31.
- Elliot Th. R. The innervation of the adrenal glands. *J. Physiol.*, 1913, 46, 285.
- Elliot R. H., Hall F. G., Huggett A. St. G. The blood volume and oxygen capacity of the foetal blood in the goat. *J. Physiol.*, 1934, 82, 160.
- Engström F. Förcoössningers inverkan på fostrets respiration. *Helsingfors*, 1889, 245.
- Erbkam. *Neue Ztschr. Geburtsk.*, 1837, 5, 324. *Zit. Windle, Philadelphia a. London*, 1940.
- Fehling H. Beiträge zur Physiologie des placentaren Stoffverkehrs. *Arch. f. Gynäk.*, 1877, 11, 523.
- Feldman W. M. The principles of antenatal a. postnatal child physiology. *London*, 1920.
- Fender F. A., Neff W. a. Binger G. Convulsions produced by fetal anoxia, experimental study. *Anesthesiology*, 1946, 7, 1, 10.
- Fenger F. On the presence of active principles in the thyreoid and suprarenal glands before and after birth. *J. Biol. Chem.*, 1912a, 11, 489.
- Fenger F. On the presence of active principles in the thyreoid and supratrenal glands before and after birth. *J. Biol. Chem.*, 1912b, 12, 55.
- Feroni. Osservazioni e ricerche sui movimenti ritmici fetali intrauterini. *Ann. di Ostet. e Gynec.*, 1899.
- Fischer Jak. Über den Nabel des Kalbes sowie einiger Haustiere mit besonderer Berücksichtigung seines Verhaltens bei der Geburt. *Ztschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch.*, 1935, 97, 5, 535.
- Fitzgerald J. E. and Windle W F. Some observations on early human fetal movements. *J. Comp. Neurol.* 1942, 76, 159.
- Flexner L. B., Cowie D. B., Wilde W. S. and Wosburgh G. J. Permeability of human placenta to sodium in normal and abnormal pregnancies and supply of sodium to human foetus as determined with radioactive sodium. *Am. J. Obst. a. Gynec.*, 1948, 55, 469.
- Flexner L. B. and Gellhorn A. Comparative physiology of placental transfer. *Am. J. Obst. a. Gynec.*, 1942a, 43, 965.
- Flexner L. B. and Gellhorn A. A comparative study of placenta permeability using radioactive sodium. *Anat. Rec.*, 1942b, 82, 411.
- Fossati G. Über Nerven in der Nabelschnur und in der Placenta. *Zbl. f. Gynäk.*, 1907, 48, 1505.
- Frank. Gibt es einen echten Herztetanus? *Ztschr. f. Biol.* 1899, 38.
- Franklin K. J., Barclay A. E. and Prichard M. M. L. Some observations on cardiovascular system in viable foetal, lamb. *J. Anat.*, 1940, 75, 75.
- Gasser H. S. and Newcommer H. S. Physiological action currents in the phrenic nerve. An application of the thermionic vacuum tube to nerve physiology. *Am. J. Physiol*, 1921, 57, 1, 1.
- Gellhorn A., Flexner L. B. and Hellman L. M. Transfer of sodium across human placentas, preliminary report. *Am. J. Obst. a. Gynec.*, 1943, 46, 668.
- Gesell A. The embryology of behavior. *New York-London*, 1945.
- Gesell R. and Hertzman A. The regulation of respiration. III. A continuous method of recording changes in acidity applied to the circulating blood and other body fluids. *Am. J. Physiol.*, 1926a, 78, 206.

- Gesell R. and Hertzman A. The regulation of respiration. **IV**. Tissue acidity, blood acidity and pulmonary ventilation. A study of the effects of semi-permeability of membranes and the burring action of tissues with the continuous method of recording changes in acidity. *Am. J. Physiol.*, 1926b, 78, 610.
- Girgis A. The development of the heart in the rabbit. *Proc. Zool. Soc. London*, 1930, 3, 755.
- Girgis A. A further contribution on the development of the heart in the rabbit. *Proc. Zool. Soc. London*, 1933, 2, 421.
- Goltz F. L. Ueber den Einfluss des Centralnervensystems auf die Blutbewegung. *Arch. f. Path. Anat. (etc.)*, 1863, **XXVIII**.
- Goltz F. L. Ueber den Tonus der Gefäße und seine Bedeutung für die Blutbewegung. *Arch. f. path. Anat. (etc.)* 1864, **XXIX**.
- Goss C. M. The first contractions of the heart in rat embryos. *Anat. Rec.*, 1938, 70, 505.
- Goss C. M. First contractions of the heart without citological differentiation. *Anat. Rec.*, 1940, 76, 19.
- Goss C. M. The physiology of the embryonic mammalian heart before circulations. *Am. J. Physiol.*, 1942, 137, 146.
- Grosser O. Vergleichende Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Eihaut und der Placenta. Wien-Leipzig, 1909.
- Grosser O. Frühentwicklung Eihautbildung und Placentation. München, 1927.
- Grosser O. Human and comparative placentation including early stages of human development. *Lancet*, 1, 999, May 13, 1053, 1033; 1933, May 20.
- Guarna A. Sulle presenza di fibrocellula musculari lisce e di terminazioni nervose nella placenta umana e sue meccanismo della circolazione intervillosa. *Ann. Obstetr.*, 1934, 56, 1231.
- Hall F. G. A spectroscopic comparison of foetal and maternal blood of the rabbit and goat. *J. Physiol.*, 1934, 82, 33.
- Hall F. G. Haemoglobin function in the developing chick. *J. Physiol.*, 1934-1935, 83, 222.
- Hamilton W. J., Boyd J. D. and Mossman H. W. Human embryology (prenatal development of form and function). Sec. Edition, Cambridge, 1952.
- Hammond J. The changes in the reproductive organs of the rabbits during pregnancy. London, 1934.
- Hansen K. a. Rech W. Über humorale Herznervenwirkung. *Ztschr. f. Biol.*, 1932, 92, 191.
- Haselhorst G. Über den Blutdruck der Nabelschnurgefäße, die Ausschaltung des Nabelschnur und Plazentarkreislauf nach Geburt des Kindes und über den Blutstillungsmechanismus. *Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.*, 1929a, 95, 400.
- Haselhorst G. Zum placentaren Kreislauf unter der Geburt. *Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.* 1929b, 95, 32.
- Haselhorst G. und Stromberger K. Über den Gasgehalt des Nabelschnurblutes vor und nach der Geburt des Kindes und den Gasaustausch in der Placenta. *Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.*, 1930, 98, 49.
- Haselhorst G. und Stromberger K. Über den Gasgehalt des Nabelschnurblutes vor und nach der Geburt des Kindes und über des Gasaustausch in der Placenta: a) Zur Ursache des ersten Atemzuges, b) Die Blutumlaufzeit im Fötelkreislauf, c) Der Gassstoffwechsel des Kindes während des intrauterinen Lebens. *Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.*, 1932, 102, 16.
- Haurowitz F. Die Haemoglobine des Menschen. *Ztschr. f. physiol., Chem.*, 1935, 254, 266.
- Heinricus. Ueber die Herz vagi bei Föten und Neugeborenen. *Ztschr. f. Biol.*, 1889, 26.
- Hellin D. L'innocuité du pneumothorax bilatéral simultané et son importance pour la physiologie respiratoire de poumons. *Presse méd.*, 1933, 41, 1628.
- Henderson J. Incomplete dilatation of the lungs as a factor in neonatal mortality. *J. A. M. A.*, 1931, 46, 495.

- Herrick C. J. Neurological foundations of animal behavior. New York, 1924.
- Herrick C. J. Brains of rats and men: a survey of the origin and biological significance of the cerebral cortex. Chicago, 1926.
- Hetyenyi S., Hollo J. A. a. Weiss St. Ueber die spezifische Wirkung der Kohlensäure auf das Atemzentrum des Menschen und Kanninchens. Biochem. Ztschr., 1925, CLX, 242.
- Himwich H. E., Fazekas S. F. and Alexander F. A. D. Tolerance to anoxia, hypoxia, nitrous oxide, carbon dioxide, cyclopropane and hypoglycemia on intants rats and dogs (to 12 days of age). Proc. Am. Physiol. Ses., 1941, April, 53, 193.
- His W. Anatomie des menschlichen Embryonen. Leipzig, 1880, 1.
- His W. Anatomie des menschlichen Embryonen. Leipzig, 1882, 2.
- His W. u. Romberg E. Beiträge zur Herzinnervation. Fortschr. d. Med., 1890, 8, 374.
- His W. (junior). Die Entwicklung des Herznervensystems bei Wirbeltieren. Leipzig, 1891.
- His W. (junior). Ueber die Tätigkeit des embryonalen Herzens und deren Bedeutung für die Lehre von der Herzbewegung beim Erwachsenen. Arb. Med. Klinik. Leipzig, 1893, 14.
- Hoff E. C., Kramer T. C., Dubois D. and Patten B. M. The development of the electrocardiogram of the embryonic heart. Am. Heart J., 1939, 17, 470.
- Hoffmann B. F. and Suckling E. E. Cellular potential of intact mammalian hearts. Am. J. Physiol., 1952, 170, 357.
- Hoffmann B. F. and Suckling E. E. Effect of heart rate on cardiac membrane potentials and the unipolar electrogram. Am. J. Physiol., 1954, 179, 123.
- Hugget A. St. G. a. J. Hammond. Physiology of the Placenta Marshall's Physiology of reproduction. London, 1952, II, 16, 312-386, 3rd ed.
- Hooker D. Early fetal activity in mammals. Yale J. Biol. a. Med., 1936, 8, 579.
- Hugget A. St. G., Foetal blood gas tension and gase transfusion through the placenta of the goat. J. Physiol., 1927, 62, 373.
- Hugget A. St. G. The transport of lipins and carbohydrates across the placenta. Cold. Spring Harbor Symposia Quantit. Biol., New York, 1954, 19, 82.
- Ibsen H. J. Prenatal growth in guinea pigs with special reference to environmental factors effecting weight at birth. J. Exper. Zool., 1928, 51, 51, May 5.
- Ingier A. and Schmorl G. Ueber den Adrenalinegehalt der Nebennieren. München. med. Wchnschr., 1911, 58, 2405.
- Jackson C. M. The effects of inanition a. malnutrition upon growth and structure. London, 1925.
- Jaegerroos B. H. Studien über den Eiweiss-Phosphor- und Salzumsatz während der Gravidität. Arch. f. Gyn., 1902, 67, 517.
- Jasper Herbert H. L'action asymétrique des contres sur la chronaxie des nerfs symétriques droit et gauche chez les mammiferes. Compt. rend. Soc. de Biol., 1932, 110, 702.
- Johnstone P. N. Studies on the physiological anatomy of the embryonic heart. I. The demonstration of complete heart block in chick embryos during the second, third and fourth days of incubation. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1924, 35, 87.
- Johnstone P. N. Studies on the physiological anatomy of the embryonic heart. II. An inquiry into the development of the heart beat in chick embryos, including the development of irritability to electrical stimulation. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1925, 36, 299.
- Jolly I. Traité techique d'hématologie. Paris, 1923.
- Jonen P. Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten des schwangeren Organismus im Hunger. Zbl. für Gynäk. 47, S. 2999-1931a. Tierexperimentelle Untersuchungen über intrauterine Fruchtschädigung. Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 101, 50-115-1931-b. Zur Biologie der intrauterinen Fruchtentwicklung. Arch. f. Gynäk., 1928, 144, 559-560.

- Junkmann K. Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Erregbarkeit des Froschherzens. Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol., 1925, 108.
- Kaulbersz J. Recherches sur la resistance des erythrocytes. Bull. internat. Acad. polon. d. sc. et. d. lett. Cl. méd., 1932, 261.
- Kaulbersz J. Resistenz der roten Blutkörperchen und die Zahl der Reticulocyten im Höhen Klima. Ztschr. f. d. ges. exper. Med., 1933, 86, 785.
- Keene M. F. L. and Hewer E. E. Observation on the development of the human suprarenal gland. J. Anat., 1927, 61, 302.
- Kehrer F. Die Verlangsamung des Fötalpulses während der Uterus contraction. Beitr. f. klin. u. exper. Geburtsh. u. Gynäk., 1879.
- Kehrer F. Versuch bei einem neugeborenen Kinde über den Sitz des Atemzentrums. Ztschr. f. Biol., 1891, 28, 450.
- Kellog H. B. Time of onset of vagal function in the heart of mammals. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1926-1927, XXIV, 839.
- Kellog H. B. The course of the blood flow through the fetal mammalian heart. Anat. Rec., 1928, 42, 443.
- Kellog H. B. Studies on the fetal circulation of mammals. Am. J. Physiol., 1930, 91, 637.
- Kettner A. Zur Frage der „Kriegsneugeborenen“. Ztschr. f. Säuglinge, 1916, 8, 329.
- Keys A. B. The carbon dioxide balance between the maternal and foetal blood in the goat. J. Physiol., 1934, 80, 491.
- King H. On the weight of the albino rat at birth and factors that influence it. Anat. Rec., 1915, 9, 213.
- Klemola E. Über den Lungenbau der Frühgeburt und des ausgetragenen Kindes, vor allem mit Rücksicht auf die Entwicklung der elastischen Fasern und der Kapillaren (Vorläufige Mitteilung.) Acta paediat., 1937, 21, 236.
- Klemperer H. H. Experimentelle Studien zur Physiologie des ersten Atemzuges. Arch. f. Gynäk., 1933, 108.
- Klemperer H. Experimentelle Studien zur Physiologie des ersten Atemzuges. Inaugural-Dissertation. Breslau, 1934.
- Kramer. Adrenalines, der Säuglingsnebenhieren. Monatschr. f. Kinderh., 1918, 14, 531.
- Krüger F. Цит. по Лейбсон, Лихницкому и Закс. J. Physiol., 1936, 87, 97.
- Kuo Z. Y. Total pattern or local reflexes. Psychol. Rev., 1939, 46, 93.
- Lane H. H. The correlations between structure and function in the development of the special senses of the white rat. Univ. Okla., 1917, Bull. 1.
- Langendorff. Ueber den Nervus-vagus neugeborenen Kinder. Breslauer ärztliche Zeitschr., 1879.
- Langlois J. P. and Rehns J. Les capsules surrénales pendant la période foetale. Compt. rend. Soc. de biol., 1899, 10, VI, 146.
- Lapique L. L'excitabilité en fonction du temps (La Chronaxie, sa signification et sa mesure). Paris, 1926.
- Lapique L. L'excitabilité iterative Physiologie générale du système nerveux. Paris, 1936.
- Lapique M. et Fredericq H. Chronaxie du ventricule et du faisceau de His chez le chien. Arch. internat. de Physiol., 1924, 23, 93.
- Latimer H. B. The prenatal growth of the cat. The weight of the heart in the fetal and in the adult cat. Growth, 1942, 6, 341.
- La-Vake R. T. Possible factor controlling weight of newborn; relationship of area of placenta to birth weight of the child based on observation in 100 cases. Am. J. Obst. a. Gynec., 1924, 8, 99.
- Lewis J. H. The presence of epinephrin in human fetal adrenals. J. Biol. Chem., 1916, XXIV, 249.
- Linderström-Lang K. Principle of the Cartesian Diver applied to gasometric technique. Nature, 1937, 140, 108.
- Loven. 1866. Цит. Tigerstedt, 1923.

- Lumsden T. Observations on the respiratory centres in the cat. *J. Physiol.*, 1923a, 57, 153.
- Lumsden T. Observations on the respiratory centres. *J. Physiol.*, 1923b, 57, 354.
- Lumsden T. The regulation of respiration. Part I. *J. Physiol.*, 1923c, 58, 81.
- Lumsden T. The regulation of respiration. Part II. Normal type. *J. Physiol.*, 1923d, 58, 111.
- Lumsden T. Chelonian respiration (totoise). *J. Physiol.*, 1924, LVIII, 259.
- Mabuchi K. Die Nerven in der Nabelschnur und Plazenta. *Mitt. a. d. med. Fakult. d. k. Univ. zu Tokyo*, 1924, XXXI, 385.
- McCarthy E. F. A comparison of foetal and maternal haemoglobins in the goat. *J. Physiol.*, 1934, 80, 206.
- McCord C. P. The occurrence of pituitrin and epinephrin in fetal pituitary and suprarenal glands. *West. M. Rev. Omaha*, 1917, XXII, 412.
- Marshall F. H. A. *Physiology of Reproduction*. London, 1, II, 1952.
- Mayer A. (Tübingen). Beziehungen zwischen Unterschieden im Funktionswert der Placenta und dem Entwicklungsgrad der Leibesfrucht. *München. med. Wchnschr.*, 1929, 76, 775.
- Mayer J. B. Kinderdiabetischer Mütter. *Ergebnisse d. Jun. Med. und Kinderheilk. (Neue Folge)*, 1953, 4, 368.
- Mermann A. Klonischer Zwerchfellskrampf in Fötalleben. *Zbl. f. Gynäk.*, 1880, 4, 377.
- Meyer E. Phénomènes d'irritation cardiovasculaire. *Arch. de Physiol.*, 1893.
- Meyer Rob. 1925. *Zbl. f. Gynäk.*, 1867. *Zit. Grosser*, 1927.
- Möllendorff W. Über einen jungen operativ gewonnenen menschlichen Keim (Ei OP). *Ztschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch.*, 1921a, 62.
- Möllendorff W. Über das jüngste bisher bekannte Abortivei (Ei SCH). *Ztschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch.*, 1921b, 62.
- Molz B. Modellversuche zur Kenntnis des elektrischen Feldes in der Elektrokardiographie. (Zur Frage der Nullpotential-Elektrode und des Einthovenschen Dreileckschemas. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1936, 237, 251.
- Momm. Hat die eiweiß- und fettarme Nahrung einen Einfluss auf die Entwicklung der Frucht? *Zbl. f. Gynäk.*, 1916, 40, 28, 545.
- Monge C. Chronic mountain sickness. *Physiol. Rev.*, 1943, 23, 2, 166.
- Moore B. and Purinton C. On the absence of the active principle and chromogen of the suprarenal gland in the human embryo and in the child at birth. *Am. J. Physiol.*, 1900, IV, 57.
- Mossman H. W. The rabbit placenta and the problem of placental transmission. *Am. J. Anat.*, 1926, 37, 3, 433.
- Mossman H. W. Comparative morphogenesis of the foetal membranes and accessory uterine structures. *Contrib. Embryol. Carnegie Inst., Wash.*, 1937, 26, 129.
- Mössmer. Über Kriegsneugeborene. *Zbl. f. Gynäk.*, 1916, 40, 684.
- Moulton C. R. Age and chemical development in mammals. *J. Biol. Chem.*, 1923, 57, 79.
- Müller J. *Handbuch der Physiologie des Menschen*. B. I. (1833), B. 2 (1844), Coblenz.
- Needham J. *Biochemistry and Morphogenesis*. Cambridge, 1942.
- Neubauer F. Automatische Thätigkeit des Embryonherzens bis 3 Stunden über den Tod hinaus. *Zbl. f. Gynäk.*, 1898, XXII, 128r.
- Newton W. H. Hormones and the placenta. *Physiol., Rev.*, 1938, 18, 419.
- Nicholas. *Ann. Rev. Physiol.*, 1942.
- Noguchi M. On the Gaseous properties of the umbilical blood of normal and asphyxiated newborns. I. *Jap. Obst. a. Gynec.*, 1937a, XX, 3, 218.
- Noguchi M. On the Hydrogen Ion concentration of the umbilical blood of normal a. asphyxiated new-born. II. *Jap. J. Obst. a. Gynec.*, 1937b, 3, 248.
- Noguchi M. On the oxygen dissociation curve of haemoglobin in the umbilical blood of newborn. III. *Jap. J. Obst. a. Gynec.*, 1937c, XX, 4, 258.
- Ohlshausen R. Über den ersten Schrei. *Klin. Wchnschr.*, 1894, 45.

- Oettingen K. Zum Kohlenhydratstoffwechsel in der Placenta. Arch. f. Gynäk., 1925, 120, 625.
- Oettingen K. Vergleichende Untersuchungen des mütterlichen und kindlichen Blutes. Arch. f. Gynäk., 1927, 129, 115.
- Pankratz D. S. A preliminary report on the foetal movements in the rabbit. Anat. Rec., 1931, 48, 58.
- Pankratz D. S. Neurofibrillar development in the spinal cord of rabbit embryos (pyridine silver). Anat. Rec., 1936, 64, 36.
- Parrier G. e Jannelli P. Differenze cristallografiche fra l'emoglobina dell'uomo- (blanco) adulto e quella del neonato. Arch. di Fisiol., 1931, 29, 289.
- Patten B. M. The formation of the cardiac loop in the chick. Am. J. Anat., 1922, 30, 373.
- Patten B. M. The changes in the circulation following birth. Am. Heart J., 1930, 6, 192.
- Patten B. M. The embryology of the pig. Philadelphia, 1931, 83.
- Patten B. M. Initiation and early changes in the character of the heart beat in vertebrate embryos. Physiol. Rev., 1949, 29, 31.
- Paton D. The influence of diet in pregnancy on the weight of the offspring. Lancet, 1903, 2, 21-22.
- Patten B. M. and Kramer T. C. The initiation of contraction in the embryonic chick heart. Am. J. Anat., 1933, 53, 349.
- Peller S. Die Masse der Neugeborenen und die Kriegsernährung der Schwangeren. Deutsch. med. Wchnschr., 1917, 43, 178-180.
- Perla D. a. Marmoston. Natural resistance and clinical medicine. Boston, Brown a. Co., 1941.
- Pflüger E. Arch. f. d. ges. Physiol., 1877, 15, 628. Zit. Tigerstedt. R. 1921, 2.
- Pickering J. W. Observations on the physiology of the embryonic heart. J. Physiol., 1893, XIV, 383.
- Pickering J. W. Further experiments on the embryonic heart. J. Physiol., 1895, XVIII, 470.
- Plagens G. M. Embryological study of special strain of deformed X-rayed mice with special reference to etiology and morphogenesis of abnormalities. J. Morphol., 1933, 55, 151.
- Pohlman A. G. The fetal circulation through the heart. A review of the more important theories, together with a preliminary report on personal findings. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1907, 18, 409.
- Pohlman A. G. The course of the blood through the heart of the fetal mammal, with a note on the reptilian and amphibian circulations. Anat. Rec., 1909, 3, 75.
- Preyer W. Spezielle Physiologie des Embryo. Untersuchungen über die Lebenserscheinungen vor der Geburt., 1885.
- Reeb M. Über den Einfluss der Ernährung der Muttertiere auf die Entwicklung ihrer Früchte. Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäk., 1905, 9, 395.
- Reifferscheid K. Über Intrauterine im Rhythmus der Atmung erfolgende Muskelbewegungen der Fötus (Intrauterine Atmung). Pflüg. Arch. 1911a, 140, 1.
- Reifferscheid K. Über intrauterine Atembewegungen des Foetus. Deutsch. med. Wchnschr., 1911b, 37, 877.
- Reiss und Hayrowitz F. Über das Verhalten junger und alter Tiere bei Erstickung. Klin. Wchnschr., 1929, 8, 473.
- Ribemont A. Recherches sur la tension du sang dans les vaisseaux du foetus et du nouveau-né a propos du moment on l'on doit lier le cordon ombilical. Arch. Tocol., 1879, 577.
- Richter. Einfluss des Krieges auf die Geburtshilfe Zbl. f. Gynäk., 1917, 41, 761.
- Ronde E. Über die Einwirkung des Chloralhydrats auf die charakteristischen Merkmale der Herzbewegung. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., 1906, 54, 104.
- Ross J. a. Romiyn C. Problems of foetal respiration in the cow. I. The maternal oxygen a. carbon dioxide dissociation curves during pregnancy. II. The dissociation curves of foetal a. maternal blood. III. The oxygen a. carbondioxide

- content a. tensions of these gases in maternal a. foetal blood. Acta brev. Neederl., 1940, 10, 215.
- Rosenfeld M. a. Snyder F. F. Foetal respiration in rabbit. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1936, 33, 574.
- Rossier P. H., Hotz Margrit. Respiratorische Function und Säurebasen-gleichgewicht in der Schwangerschaft. Schweiz. med. Wchnschr., 1953, 83, 38, 897.
- Rothschue K. E. Elektrophysiologie des Herzens. Darmstadt, 1952.
- Roughthon. Physiol., Rev., 1935, 15, 241.
- Roux W. Der Kampf der Teile. Leipzig, 1881.
- Roux W. „Einleitung“ zur den „Beiträgen zur Entwicklungsmechanik des Embryo“. Ztschr. f. Biol., 1885, XXI, 411.
- Ruge C. Über den Einfluss der Kriegsernährung auf Fruchtentwicklung und Laktation. Zbl. f. Gynäk., 1916, 40, 680.
- Runge M. Die Ursache der Lungenatmung des Neugeborenen. Arch. f. Gynäk., 1894, 46.
- Runge M. Die sogenannten Hilfsursachen des ersten Atemzuges und die intrauterine Atmung nach Ahlfeld. Arch. f. Gynäk., 1896, 50.
- Runge M. Ahlfeld und seine intrauterine Atmung. Arch. f. Gynäk., 1905, 75.
- Runge H. Die Physiologie der Plazenta. Anat. Anz., 1936, 81, 80.
- Runge H. U. a. Hartmann H. Beitrag zur Histologie der menschlichen Plazenta. Arch. f. Gynäk., 1929, 139, 51.
- Rywosch D. Ueber das Austreten von Hämoglobin bei mechanischer Zerstörung der roten Blutkörperchen. Zbl. f. Physiol., 1905, 19, 388.
- Rywosch D. Ueber die Resistenz der embryonalen Erythrozyten. Zbl. f. Physiol., 1914, 28, 57.
- Sabatier R. B. Mémoire sur les organes de la circulation du sang du Foetus. Mém. Acad. roy. Sci., 1778.
- Sabin F. R. Studies on the origin of blood-vessels and of red bloodcorpuscles as seen in the living blastoderm of chicks during the second day of incubation. Contrib. Embryol., 1920, 9, 213.
- Saenger E. Resistance of erythrocytes in infants. München med. Wchnschr., 1924, 71, 712.
- Saito S. On presence of epinephrine in suprarenal bodies in human and bovine foetuses. Tohoku J. Exper. Med., 1929, 12, 254.
- Schade H. Die Physikalische Chemie in der inneren Medizin. 3 Auflage. Dresden u. Leipzig, 1923.
- Schaper A. Beiträge zur Analyse des thierischen Wachstums. Eine kritische und experimentelle Studie. Arch. f. Entwicklungsmechn. d. Organ., 1902, 14, 307.
- Schenk S. L. Zur Physiologie des embryonalen Herzens. Sitzber. math. natur. Kl. Akad. Wiss., Wien, 1867, 56, 111.
- Sherrington C. S. Decerebrate rigidity and reflex coordination of movements. J. of Physiol., 1898, 22, 319.
- Sherrington C. S. On reciprocal innervation of antagonistic muscles. Eighth note. Proc. Roy. Soc. London, 1905, 76, 269.
- Sherrington C. S. The integrative action of the nervous system. New Haven and London, 1900.
- Schiff M. 1865. Zit. Tigerstedt., 1923, 4.
- Schila P. 1798. Zit. Ahlfeld, 1905.
- Shimidzu V. Permeability to dyestuffs of placenta of albino rat and white mouse. Am. J. Physiol., 1922, 62, 202.
- Schlossmann H. Der Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht durch die Plazenta. Ergebn. d. Physiol., 1932, 34, 741.
- Schmitt W. Untersuchungen zur Physiologie der Placentargefäße. Ztschr. f. Biol., 1922, 75, 19.
- Schmitt W. Über die Regulierung der placentaren Atmung. Zbl. f. Gynäk., 1924, 8, 489.
- Schmitt W. Über die Blutbewegung in Plazenta und Nabelstrang. Rhythmische Spontanenkontraktionen der Placentargefäße. Zbl. f. Gynäk., 1929, 53, 14, 1281.

- Schott J. A. Die Controverse über die Nerven des Nabelstranges und seiner Gefäße. Frankfurt a. Main. 1836.
- Schulte H. W. The fusion of the cardiac anlagen and the formation of the cardiac loop in the cat. (*Felis domestica*). *Am. J. Anat.*, 1916, 20, 45.
- Schwartz H. Die vorzeitigen Atembewegung. *Arch. Gynäk.*, 1858, 1.
- Schwiegk H. Der Lungenentblutungsreflex. *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1935, 236, 206.
- Selle W. A. Effects of various chemical agents on survival of primate respiratory mechanism. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 1942, 51, 50.
- Selle W. A. Influence of glucose on gasping pattern of young animals subjected to acute anoxia. *Am. J. Physiol.*, 1944, 141, 297.
- Sidentropf H. und Eisner W. Die Wasserstoffionen-Konzentration im Blute von Mutter und Kind während der Geburt. *Deutsch. med. Wchnschr.*, 1929, 54, 2145.
- Simmel H. Untersuchungen an jungen Erythrocyten. *Folia haemat.*, 1926, 32, 97.
- Smith C. The post-embryonic development of the erythrocytes of the albino rat. *J. Path. a. Bact.*, 1932, 35, 717.
- Snell M. Biology of the laboratory mous., 1947.
- Snyder F. F. a. Rosenfeld M. Breathing of amniotic fluid as a normal function of fetal respiration. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 1937a, 36, 45.
- Snyder F. a. Rosenfeld M. Direct observation of intrauterine respiratory movements of the fetus and the role of carbon dioxide and oxygen in their regulation. *Am. J. Physiol.*, 1937b, 119, 1-2, 153.
- Snyder F. F. and Rosenfeld M. Intrauterine respiratory movements of the human foetus. *J. A. M. A.*, 1937c, CVIII, 123, 1940.
- Snyder F. and Rosenfeld M. Fetal respiration in relation to atelectasis and intrafetal pneumonia. *Am. J. Obst. a. Gynec.*, 1938, 36, 363.
- Soltmann O. Über einige physiologische Eigentümlichkeit d. Muskeln und Nerven des Neugeborenen. Breslau, 1877.
- Spivack M. On the presence or absence of nerves in the umbilical blood vessels of man and guinea pig. *Anat. Rec.*, 1943, 85, 1, 85.
- Sontag L. W. and Newbery H. Normal variations of fetal heart rate during pregnancy. *Am. J. Obst. a. Gynec.*, 1940, 40, 449.
- Sontag L. W. and Richards T. W. The normal fetal heart rate. *Monogr. Soc. Res., Child. Develop.*, 1938, 3, 4, 12.
- Starling E. H. The law of the heart. Linacre Lecture, London, 1918.
- Stöhr Ph. Anmerkung zu der Arbeit von M. Dancz. Die feinere Morphologie der Nabelschnurnerven. *Ztschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch.*, 1932, 97, 661.
- Svehla K. Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der inneren Secretion der Thymus, der Schilddrüse und der Nebennieren von Embryonen und Kindern. *Arch. f. Exper. Path. u. Pharmakol.*, 1900, 43, 321.
- Swenson E. A. The simple movements of trunk of the albino rat fetus. *Anat. Rec.*, 1928a, 38, 31.
- Swenson E. A. Motion-pictures of activities of living albino rat fetuses. *Anat. Rec.*, 1928b, 38, 63.
- Swenson E. A., The active simple movements of the albino-rat fetus: the order of their appearance, their qualities, and their significans. *Anat. Rec.*, 1929, 42, 40.
- Tanagl F. Beiträge zur Energetik der Ontogenese; Entwicklungsarbeit im Vogelei. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1902-1903, XCIII, 327.
- Tapke. Die Geburtshilfe des Rindes. Braunmüller, 1910.
- Tawara S. Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens. Jena, 1906.
- Thalhammer O. Bedeutung Wesen und Verhütung pränataler Erkrankungen. *Klin. Med.*, 1954, 6 (9), 237.
- Thalhammer. Über die exogene Genese angeborenen Störungen, insbesondere des Skeletts. *Verhandlungen der Deutsch. Orthopäd. Gesellsch.*, 1955a, Bd. 86, 40.
- Thalhammer O. Pränatale Pathologie. *Verhandl. d. deutsch. Orthop. Gesellsch.*, 1955b, 40.

- Thomas E. Innere Sekretion in den ersten Lebenszeit (vor und nach der Geburt). G. Fischer. Jena, 1926.
- Thomas E. Innere secretorische Drüsen bei Feten und Kindern. Handb. inner. Secretion (Herausgeg. Max Hirsch), 1933, 2, 2, 1291.
- Thoenes F. Physikalisch-chemische Untersuchungen zur Wasserverbindung tierischer Gewebe. Monatschr. f. Kinderh., Leipzig, 1924-1925, XXIX, 378.
- Thoenes F. Untersuchungen zur Frage der Wasserbindung in Kolloiden und tierischen Geweben. Biochem. Ztschr., 1925, 157, 174.
- Tigerstedt R. Die Physiologie des Kreislaufes. Berlin und Leipzig, 1921, 2, 7.
- Tigerstedt R. Physiol. des Kreislauf., 1923, 4.
- Trachtenberg F. Retikulotenstudien; Zahl und Differenzierungsformel der Retikuloeyten bei Normalen. Folia haemat., 1931, 46, 1.
- Van Slyke D. D. Acidosis as factor in toxemia of pregnancy. Bull. Lying in Hosp., 1917, V, 11, 26.
- Vesalius, 1542, Zit. Ahlfeld, 1905.
- Wagner. 1850. Zit. Tigerstedt R., 1921.
- Walther A. Zur Lehre vom Tetanus des Herzens. Pflüg. Arch. 1900, 78.
- Walz W. Über die Bedeutung der intrauterinen Atembewegungen. Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., 1922, LX, 331.
- Wang H. W. and Hellman L. M. Studies in metabolism of human placenta, oxygen consumption in relation to agling. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1943, 73, 31.
- Wang, Shung-Ching. Earliest stages of development of the blood vessels and of the heart in ferret embryos. J. Anat., 1917, 52, 107, 137.
- Weber H. Über physiologische Atmungsbewegung des Kindes im Uterus, Inang. Diss. Marburg, 1888.
- Weidmann S. The electrical constantes of Purkinje fibres. J. Physiol., 1952, 118, 148.
- Whitehead W. H. A working model of the crossing caval blood stream in the fetal right atrium. Anat. Rec., 1942, 82, 277.
- Williams J. W. Obstetrics; a test-book for the use of students and practioners. 3 enlarged and revised ed. New York and London, 1912, XXX, 977.
- Windle W. F. A explantation of first reflexes of cat embryos on basis of development of reflex arcs. Am. J. Physiol., 1934a, 109, 113.
- Windle W. F. Correlation between the development of local reflexes and reflex arcs in the spinal cord of cat embryos. J. Comp. Neurol., 1934b, 59, 481.
- Windle W. F. On the nature of the first forelimb movements of mammalian embryos. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1937, 36, 640.
- Windle W., Scharpenberg L. G. and Steele A. G. Influence of carbon dioxide on anoxemia upon respiration in the chick at notching. Am. J. Physiol., 1938, 121, 3, 692.
- Windle W. Physiology of the foetus. Philadelphia and London, 1940.
- Windle W. F. Genesis of somatic motor function in mammalian embryos. a synthesizing article. Physiol., Zool., 1944, 17, 247.
- Windle W. and Becker R. The course of the blood through the fetal heart. Anat. Rec., 1940, 77, 4, 417.
- Windle W. F., Becker R. F., Barth E. E. and Schulz M. D. Aspiration of amniotic fluid by fetus, experimental roentgenological study in guinea pig. Surg., Gynec. a. Obst., 1939, 69, 705.
- Windle W. F., O'Donnell J. E. and Glasshagle E. E. The early development of spontaneous and reflex behavior in cat embryos and fetuses. Physiol., Zool., 1933, 6, 521.
- Windle W. F. and Fitzgerald J. E. Development of spinal reflex mechanism in human embryos. J. Comp. Neurol., 1937, 67, 493.
- Windle W. F. and Griffin A. M. Observations of embryonic and fetal movements of the cat. J. Comp. Neurol., 1931, 52, 149.

- Windle W. F., Minear W. L., Austin M. F. and Orr D. W. The origin and early development of somatic behavior in the albino rat. *Physiol. Zool.*, 1935, 8, 156.
- Windle W. F., Orr D. W. and Minear W. L. The origin and development of reflexes in the cat during the third fetal week. *Physiol. Zool.*, 1934, 7, 600.
- Winslow. 1781, 1787. Zit. Ahlfeld. F., 1905, Reifferscheid K., 1911.
- Wintrobe M. M. and Shumacker H. B. Erythrocyte studies in the mammalian fetus and newborn. *Am. J. Anat.*, 1936, 58, 313.
- Winslow bei D. Paul Scheel. Über Beschaffenheit und Nutzen des Fruchtwassers in der Luftröhre der menschlichen Früchte deren Berücksichtigung in der gerichtlichen Arzneikunde und beim Scheintode neugeborenen Kinder und über das Fruchtwasser überhaupt. Aus dem Lateinischen Jon. Christ. Schubart, Erlangen, 1800.
- Wislocki G. B. and Bennet H. S. The relationship of the blood vessels to trophoblast in the chorionic villi of the human term placenta. *Anat. Rec.*, 1942, 82, 454.
- Wislocki G. B. and Bennet H. S. The histology and cytology of the human and monkey placenta, with special reference to the trophoblast. *Am. J. Anat.*, 1943, 73, 335.
- Wolff C. F. De foramine ovali, eiusque usu, in dirigendo motu sanguinis. *Observationes novae. Novi Commentarii Acad. Sci., Imp. Petropolitanae*, 1776, 20, 357.
- Woodbury A., Woodbury S. W. and Hecht H. H. Membrane resting and action potentials of single cardiac muscle fibres. *Circulation*, 1950, 11, 264.
- Yoshida T. The fusion of the cardiac anlagen in the duck, *anas. Arb. a. d. med. Univ. Okayama*, 1932, 3, 61.
- Yoshinaga F. A contribution to the early development of the heart in mammalia, with special reference to the guinea pig. *Anat. Rec.*, 1921, 21, 239.
- Zuntz N. Ueber die Respiratorien des Säugetier Fetus. *Pflüg. Arch.*, 1877, 14, 605.
- Zuntz E. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Ernährung des Muttertieres auf die Frucht. *Arch. f. Gynäk.*, 1919, 110, 244.
- Более подробный перечень работ И. А. Аршавского см. в библиографическом указателе книги «Отечественные работы по возрастной физиологии, биохимии и фармакологии» Харьков. 1958, стр. 47—53.
-

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава I.	Этапность внутриутробного развития	3
Глава II.	Особенности плацентации и ее значение в качестве фактора, определяющего рост и развитие зародыша ..	16
Глава III.	Этап желточного кровообращения	31
Глава IV.	Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы в фетальном периоде	61
Глава V.	Особенности функционирования дыхательной системы — ее роль в осуществлении функции кровообращения во внутриутробном периоде	128
Глава VI.	Кровообращение и дыхание во внутриутробном периоде в связи с изменениями газового состава крови у матери	168
Глава VII.	Особенности функционирования скелетно-мышечной системы, ее роль в осуществлении функции кровообращения во внутриутробном периоде	231
Глава VIII.	Кровообращение и скелетно-мышечные реакции у плода при голодании и при некоторых формах интоксикации у матери во время беременности	272
Литература		309
