

До питання про інсулінову умовну гіпоглікемію

С. Г. Генес, М. Г. Лісний, А. І. Жукова

Ознайомившись з роботами Г. А. Фещенко і П. М. Беляєва (1936), Т. В. Строкіної (1945) і В. А. Савченко (1946), які викликали, на їх думку, умовнорефлекторну «інсулінову» гіпоглікемію, ми намагались її також відтворити. Піддослідними тваринами служили собаки з шлунковими фістулами, за Басовим, на яких М. Г. Лісний показав, що інсулін викликає сильне виділення шлункового соку на протязі 5—6 годин. У цих самих собак, поряд з виділенням шлункового соку під впливом інсуліну, ми досліджували і рівень цукру в крові.

Після багаторазових визначень на протязі трьох годин у постійних умовах дослідів (а в частині їх при звучанні дзвоника до і під час введення інсуліну) кількості шлункового соку, що виділявся, і рівня цукру в крові при введенні інсуліну тваринам в тих самих умовах досліду вводили розчинник інсуліну, що складається, як відомо, з N/125 розчину соляної кислоти з 0,01% трикрезолу.

В описаній постановці досліду нам не вдалося викликати умовного виділення шлункового соку та зниження рівня цукру в крові. З 13 дослідів, поставлених з умовним збудником, в жодному не було відзначено виділення шлункового соку. Інтенсивність зниження рівня цукру в крові в п'яти дослідях виявилась досить незначною — 3; 5; 6; 6; 12 мг%, і лише в одному досліді вона досягла 26 мг%; в решті ж дослідів навіть спостерігалось незначне підвищення вмісту цукру в крові — на 2; 2; 3; 4; 11 і 23 мг%. Особливо слід відзначити, що у контрольних собак, яким в тих самих умовах досліду весь час вводили розчинник інсуліну, нерідко також знижувався рівень цукру в крові: це було виявлено в 16 дослідях з 27. Найчастіше це зниження було невеликим — на 1; 2; 3; 4; 6; 7; 8; 8; 9 мг%, проте іноді воно досягало 12; 14 і 15 мг%.

Наші досліді були проведені в 1946—1947 рр. Одержані результати серед інших матеріалів були нами викладені на 2-й Українській конференції з питань фізіології, клініки і морфології травної системи, присвяченій пам'яті академіка І. П. Павлова, яка відбулася 5—8 червня 1948 р. в м. Одесі, а також у 1949 р. на сесії Академії наук, присвяченій сторіччю з дня народження І. П. Павлова. Відповідні дані надруковані в тезах зазначеної конференції і сесії АН УРСР, а також у Бюлетені експериментальної біології та медицини (в. 3, т. 26, № 9, 1948).

В 1950 і 1951 рр. з'явився ряд нових праць, автори яких (Н. С. Седіна, 1950; К. Г. Нікулін, 1951; І. Я. Малева, 1951) запевняють, що вони легко викликають умовнорефлекторну гіпоглікемію після 3—5 сполучень безумовних збудників з умовними. І. Я. Малева повідомила, що їй вдалося викликати умовну гіпоглікемію у хворих на цукровий

діабет. Те ж саме відзначає і В. А. Савченко (1946). На основі своїх дослідів І. А. Малева пропонує лікувати хворих на цукровий діабет так: протягом 5—7 днів вводити інсулін, а в наступні 5 днів замість інсуліну застосовувати умовний подразник.

Отже, питання про можливе відтворення умовнорефлекторної гіпоглікемії після введення інсуліну залишилось нерозв'язаним. Тому ми запропонували співробітнику нашої лабораторії Д. Є. Янкелевич ще раз старанно перевірити, чи відтворюється умовна гіпоглікемія на введення певних доз інсуліну в звичайних умовах дослідів. Одночасно ми просили проф. М. А. Копеловича та З. І. Цюхно провести в клініці Українського інституту експериментальної ендокринології такі ж дослідів на хворих на цукровий діабет. Одержані від Д. Є. Янкелевич (1952), М. А. Копеловича та З. І. Цюхно (1952) дані виявились аналогічними нашим. Ми з'ясували і причини розбіжності між нашими висновками і висновками авторів, які запевняють, що їм вдалося викликати умовнорефлекторну інсулінову гіпоглікемію.

Наші дослідів проводились завжди в тій самій лабораторії, в той самий час доби і тією самою особою. За годину до початку дослідів (які починались о 10.00) собаці ставили очищувальну клізму, обстежували шлунок (якщо там залишалась їда на їжа, що було дуже рідко, її виймали через фісткульний отвір) і звужували тварину. Собак приводили в лабораторію, ставили в станки, шлунок промивали чистою водою; у відкриті отвори фісткульних трубок вставляли гумові пробки із скляними канюлями, через які шлунковий сік витікав у підвішені градуйовані циліндри. З канючки на вусі брали кров для визначення вмісту цукру, а потім під шкіру бокової поверхні живота вводили інсулін. В ряді дослідів інсулін вводили під час 45-секундного звучання дзвоника, яке починалося до введення інсуліну. Після того щогодини знову брали кров для визначення в ній рівня цукру.

Інтенсивність зниження рівня цукру в крові вираховували за методом С. Г. Генеса (1949а) так. Складались показники, що характеризують рівень цукру крові в усі періоди дослідження після введення інсуліну (або умовних подразників), і суму ділили на кількість додатків. За різницею між вихідним рівнем цукру в крові і середнім показником його зниження після введення інсуліну визначали інтенсивність зменшення вмісту цукру в крові, виражену в мг%. Такий спосіб визначення інтенсивності дії інсуліну, на наш погляд, точніше характеризує її, ніж звичайне порівняння максимального зниження з вихідним рівнем цукру у крові.

Кількість виділеного шлункового соку вимірювали кожні 15 хв. Дослід тривав 3 год. Після його закінчення собак знімали з станків і відводили у віварій, де вони негайно одержували воду і цукор (для попередження розвитку гіпоглікемічних явищ).

Всього було проведено 144 дослідів на шести собаках. Крім того, у трьох контрольних собак, яким вводили розчинник інсуліну, в 27 дослідів вивчали рівень цукру в крові. Цих собак ставили в лабораторії в станки поруч з піддослідними собаками, і тому на них впливали всі ті умови (крім інсуліну), які впливали і на піддослідних тварин.

Собака Безім'янка, вагою 10 кг. Інсулін по 0,5 од. на 1 кг ваги вводили Безім'янці 14, 17, 20, 23, 25, 27 і 30 вересня 1946 р. Після кожної ін'єкції рівень цукру в крові знижувався на 29—55 мг% і виділявся шлунковий сік кількістю від 14 до 61,5 мл. 2 жовтня при введенні розчинника інсуліну (в тому самому об'ємі, як і при введенні інсуліну) вміст цукру в крові знизився на 26 мг%, а виділення шлункового соку зовсім не було. 4, 8 і 10 жовтня Безім'янці знову вводили інсулін по 5 од., після чого у неї знову знижувався рівень цукру в крові і виділялась значна кількість шлункового соку, а 12 жовтня після введення розчинника інсуліну не виявлено ніякого зниження рівня цукру в крові і не було ніякого виділення шлункового соку.

Собака Мазюра, вагою 6 кг. Інсулін по 0,5 од. на 1 кг ваги вводили Мазюрі 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29 і 30 жовтня 1946 р. Рівень цукру в крові тварини визначали на протязі перших п'яти днів; він виявився значно зниженим. В усі інші дні кров з вуха брали, як

Досліди на собаці Пульці

Дата дослідів	Вихідний рівень цукру в крові в мг%	Поразники: безумовний — 3 одиниці інсуліну; умовний — 0,25 мл його розчинника й обстанівка дослідів	Латентний період в хв.	Рівень цукру в крові в мг% в момент початку секреції	Перша година		Друга година		Третя година		Загальна кількість шлункового соку за 3 год. в мл	Інтенсивність гіпоглікемії в мг%
					Кількість соку в мл	Рівень цукру в крові в мг%	Кількість соку в мл	Рівень цукру в крові в мг%	Кількість соку в мл	Рівень соку в крові в мг%		
1946 р.												
25.XII	—	Дзвоник і інсулін так само	74	—	93	—	42	—	20	—	155	—
27.XII	—	» »	65	—	126	—	37	—	16	—	179	—
29.XII	66	» »	62	50	107	42	30	37	9	50	146	—21
1947 р.												
2.I	77	» »	63	56	55	50	11	50	2,5	48	68,5	—26
4.I	48	» »	63	44	90	24	24	17	5	17	119	—23
8.I	71	» »	82	46	21	37	13	38	6	38	40	—31
10.I	69	» »	55	38	116	33	32	27	18	24	166	—39
13.I	67	» »	61	35	75	27	26	42	16	40	117	—31
15.I	62	Дзвоник і розчинник	—	62	0	67	0	60	0	66	0	+2
9.II	—	Дзвоник і інсулін так само	67	—	173	—	111	—	49	—	333	—
11.II	76	» »	63	53	98	48	31	48	9,5	64	138,5	—23
13.II	52	» »	61	34	179	34	58	38	32	36	269	—17
18.II	91	» »	79	56	35	51	1,5	51	3,5	46	40	—40
20.II	74	» »	98	34	104	30	39	31	1,5	33	144,5	—42
22.II	85	» »	90	40	82	33	16	40	4,5	40	102,5	—51
25.II	65	Дзвоник і розчинник	—	67	0	66	0	72	0	72	0	+4
28.II	76	Дзвоник і інсулін так само	29	55	91	42	197	33	88	34	376	—35
3.III	87	Дзвоник і розчинник	77	42	118	40	35	35	10,5	—	163	—48
5.III	67	» »	—	76	0	80	0	76	0	82	0	+11

завжди, але рівня цукру в ній не визначали. Виділення шлункового соку в цих дослідях становило від 25 до 92 мл. 31 жовтня Мазюрі був введений розчинник інсуліну. Виділення шлункового соку не настало, а рівень цукру в крові знизився на 12 мг%.

Собака Пулька, вагою 15,5 кг. (див. таблицю). Інсулін вводили по 1 од. на 1 кг. ваги до і під час 45-секундного звучання дзвоника: 25, 27, 29 грудня 1946 р., 2, 4, 8, 10 і 13 січня 1947 р. При цьому виділялася значна кількість шлункового соку і дуже знижувався вміст цукру в крові. 15 січня під час 45-секундного звучання дзвоника вводили розчинник інсуліну. Виділення шлункового соку при цьому не відбулося, а рівень цукру в крові не знизився. Наступне введення Пульці інсуліну під час звучання дзвоника знову привело до значного зниження рівня цукру в крові та виділення шлункового соку, а введення розчинника інсуліну в тих самих умовах дослідів не викликало ні виділення шлункового соку, ані зниження рівня цукру в крові. Те саме повторилось і після наступних двох підкріплень умовного збудника безумовним.

Собака Наїда, вагою 10,5 кг. Інсулін вводили по 0,5 од. на 1 кг. ваги щодня (крім неділі) з 17 по 30 жовтня 1946 р. Рівень цукру в крові

за цей період визначали сім разів і щоразу він був різко знижений. В останні п'ять днів кров з вуха брали, як завжди, але цукор в ній не визначали. Шлунковий сік у Найді виділявся в усі дні введення інсуліну в кількості від 19 до 110 мл. 31 жовтня рівень цукру в крові до введення розчинника інсуліну становив 86 мг%, а після його введення — 86, 82, 79, 85 мг%; виділення шлункового соку не було. Надалі Найді протягом 12 днів продовжували вводити щодня по 6 од. інсуліну, а в наступні 21 день — по 8 од., і щоразу відзначалося різке зниження рівня цукру в крові. 10 грудня 1946 р. рівень цукру в крові до введення розчинника інсуліну становив 73 мг%, а після його введення — 69, 65, 63 мг%, виділення шлункового соку не було.

З 10 по 19 лютого 1947 р. Найді інсулін вводили по 1,5 од. на 1 кг ваги під час 45-секундного звучання дзвоника. При цьому значно знижувався вміст цукру в крові і виділявся шлунковий сік. 21 лютого під час звучання дзвоника вводили розчинник інсуліну. Рівень цукру в крові знизився на 5 мг%, а виділення шлункового соку не було. Те саме повторилося і при наступних введеннях під час звучання дзвоника інсуліну та його розчинника: після введення інсуліну вміст цукру в крові різко знижувався і виділялася значна кількість шлункового соку, а після введення розчинника інсуліну рівень цукру в крові знижувався на 5—6 мг%, а виділення шлункового соку не було.

Собака Жучок, вагою 9 кг. Протягом 45-секундного звучання дзвоника і введення інсуліну по 1,5 од. на 1 кг ваги 26, 28, 31 грудня 1946 р., 3, 7, 9, 11 і 14 січня 1947 р. рівень цукру в крові різко знижувався і виділялася значна кількість шлункового соку. 16 січня до введення розчину інсуліну вміст цукру в крові становив 55 мг%, а після його введення — 69, 82, 78 мг%. У цього собаки рівень цукру в крові натще взагалі був низький; в різні дні він становив 41, 62, 79, 49, 54, 76, 86 мг%; виділення шлункового соку не було.

Собака Бутон, вагою 12,5 кг. Інсулін, введений під час звучання дзвоника по 1 од. на 1 кг ваги тварини, викликав значне зниження рівня крові, а розчинник інсуліну один раз викликав підвищення рівня цукру в крові на 5 мг%, а в другий раз — на 2 мг%.

Наведені дані показують, що в половині всіх дослідів з умовним подразником було виявлене незначне зниження рівня цукру в крові, а в другій половині дослідів — невелике його підвищення. Лише в одному досліді рівень цукру в крові був значно знижений — на 26 мг% і в одному досліді — значно підвищений — на 23 мг%. В жодному з 13 дослідів з умовним подразником не було зареєстроване виділення шлункового соку.

Чи можна розглядати зниження рівня цукру в крові, яке спостерігалось у половині дослідів, як умовнорефлекторне?

Для відповіді на це запитання ми вивчали криву вмісту цукру в крові у трьох контрольних собак. Їх ставили в лабораторії з піддослідним собакою в той час, коли останньому вводили інсулін і вивчали в нього зниження рівня цукру в крові і виділення шлункового соку. Контрольним собакам вводили розчинник інсуліну.

Собака Моська, вагою 10 кг. У контрольного собаки Моськи, який знаходився в лабораторії в усі дні дослідів на Жучку, досліджували рівень цукру в крові при введенні розчинника інсуліну під звучання дзвоника. В п'яти дослідях з дев'яти рівень цукру в крові протягом трьох годин дослідів підвищувався на 2; 2; 2; 3; 3 мг%, а в чотирьох дослідженнях він знижувався на 4; 8; 14; 15 мг%.

Собака Серка, вагою 14,5 кг. У контрольного собаки Серки після введення розчинника інсуліну в чотирьох дослідях рівень цукру в кро-

ві підвищився на 1; 1; 3; 5 мг%, а в десяти дослідженнях — знизився на 1; 3; 3; 3; 4; 4; 4; 8; 9; 14 мг%.

Собака У з найка, вагою 11 кг. У контрольного собаки У з найки рівень цукру в крові після введення розчинника інсуліну в двох дослідах підвищився на 3 і 4 мг%, а в двох дослідах знизився на 3 і 8 мг%.

Проведені на контрольних собаках досліди показують, що рівень цукру крові знижується в 16 дослідах з 27, причому інтенсивність зниження іноді досягає 8; 9; 14 і 15 мг%. Те ж саме відзначає і Д. Є. Янкелевич (1952).

Чому ж рівень цукру крові має тенденцію до зниження у контрольних собак?

Собак беруть на дослід через 18—20 годин після годівлі. Дослід триває також приблизно чотири години. Може, цим і пояснюється тенденція до зниження вмісту цукру в крові, яка часто проявляється у контрольних собак.

Чому ж в частині дослідів відзначається тенденція до підвищення рівня цукру крові?

Рівень цукру крові підтримується складним нервово-гуморальним механізмом. Він залежить і від запасів в організмі глікогену, жиру, білка та від можливості більш або менш швидко перетворювати неуглеводи у вуглеводи. Всі ці умови, які підтримують вміст цукру в крові на певному рівні, у різних тварин різні. Тому вони неоднаково відбиваються на кривій, що характеризує кількість цукру в крові в умовах годування.

Якщо порівняти зміни рівня цукру в крові, які спостерігались у контрольних і піддослідних собак при застосуванні умовних подразників, то привертає увагу відсутність між ними істотної різниці.

Як видно з даних Д. Є. Янкелевич (1952), М. А. Копеловича і З. І. Цюхно (1952) в їх дослідях «умовне» зниження рівня цукру крові також не перевищує зниження цього показника в контрольних дослідженнях.

На основі всіх цих даних ми приходимо до висновку, що випробувані нами дози інсуліну в нашій постановці дослідів не викликають умовнорефлекторної гіпоглікемії. Звідси, проте, не можна робити висновку, що інсулін взагалі не викликає її. «Умовні рефлекси, — писав І. П. Павлов (1936), — утворюються на основі всіх безумовних рефлексів і з різноманітних агентів внутрішнього і зовнішнього середовища, як в експериментальному вигляді, так і в складних комплексах, але з одним обмеженням: з усього, для сприймання чого є рецепторні елементи у великих півкулях» (І. П. Павлов, т. 3, кн. 2, 1951). Отже, Павлов підкреслював у 1936 р., що умовні рефлекси можуть утворюватись з усього, для сприймання чого є рецепторні елементи у великих півкулях. Тому виникає питання, чи є вони у великих півкулях для інсуліну? Для відповіді на це питання і слід вивчати дію інсуліну в різних умовах дослідів. Далеко не відразу вдається підібрати ці умови так, щоб виявити вплив на великі півкулі досліджуваного агента. Н. А. Подкопаєв (1926) лише після 202 поєднань виявив умовне слиновиділення на основі безумовного подразника — апоморфіну, а Ф. Г. Дубінін (1936) вдало підібрав саме такі умови дослідів, які виявились підходящими для утворення умовного рефлексу на апоморфін.

Д. Л. Каменському (1944) не вдалося виявити дію навіть терапевтичних доз жарознижуючих медикаментів — саліцилово-натрійової солі, аспірину, антипірину, пірамідону і фенацетину на кору великих півкуль. В. А. Савченко (1946) не вдалось викликати умовну гіперглікемію на адреналін, тоді як адреналін безумовно впливає на кору вели-

ких півкуль (А. Ю. Изергіна, 1947, 1949). Може, треба вивчати дію інсуліну (а також жарознижуючих і адреналіну) в інших умовах дослідів, щоб в'ясувати можливість їх впливу на кору головного мозку.

Висновки

1. Інсулін в дозах 0,5; 0,75; 1,0; 1,5 од. на 1 кг ваги викликає протягом 3 годин значне виділення шлункового соку і виразно знижує рівень цукру в крові.

2. Після багаторазового введення собакам інсуліну в тих самих умовах дослідів їм вводили як умовний подразник розчинник інсуліну, який викликав у половині дослідів невелике зниження рівня цукру в крові, а в другій половині дослідів таке ж невелике його підвищення.

В жодному досліді розчинник інсуліну не викликав умовного виділення шлункового соку.

3. У контрольних собак, які знаходились у лабораторії одночасно з піддослідними і яким вводили розчинник інсуліну, в 16 дослідів з 27 рівень цукру в крові знижувався, а в 11 — підвищувався, причому ступінь підвищення та зниження рівня цукру в крові у контрольних собак був такий самий, як у піддослідних собак, коли у них намагались викликати умовнорефлекторне зниження рівня цукру в крові і виділення шлункового соку.

4. Слід і далі вивчати дію інсуліну на кору великих півкуль в інших умовах дослідів.

ЛІТЕРАТУРА

Генес С. Г., Лесной М. Г., Жукова А. И., Тезиси докладов на 2-й Укр. конфер. по вопросам физиол., клиники и морфол. пищевар. системы, посвящ. памяти акад. И. П. Павлова, Одесса, 1948; Бюлл. exper. биол. и мед., т. 26, 9, 1948.

Генес С. Г., Тезиси докладов на научной сессии, посвящ. 100-летию со дня рождения И. П. Павлова, созв. АН УССР, 1949; Врач. Дело, № 8, 1949а.

Дубинин Ф. Г., Архив биол. наук, в. 5-6, 33, 1933; Архив биол. наук, в. 3, 48, 1936.

Изергина А. Ю., Рефер. научно-исслед. работ. Мед-биол. науки, Изд-во АМН СССР, 1947, 1949.

Каменский Д. А., Труды физиол. лабор. им. И. П. Павлова, т. 2, 1944.

Копелович М. А., Цюхно З. И., Тезиси докладов на научной сессии по нервной регуляции функций эндокрин. желез, посвящ. 100-летию со дня рожд. акад. В. Я. Данилевского, Харьков, 1952.

Малева И. Я., Клин. мед., т. 29, в. 6, 1951.

Никулин К. Г., Клин. мед., т. 29, в. 6, 1951.

Павлов И. П., Полн. собр. соч., т. III, кн. 2, 1951.

Подкопаев Н. А., Труды физиол. лабор. И. П. Павлова, т. 1, 1926.

Савченко В. А., О механизме действия инсулина и адреналина, Л., 1946.

Седина П. С., Механизмы патологических реакций, под ред. В. С. Галкина, изд. ВММА, Л., 1950.

Строкина Т. Б., Бюлл. exper. биол. и мед., т. XX, в. 1—2, 1946.

Фещенко Г. А. и Беляев П. М., Труды Витебского мединститута, т. 2, 1939.

Янкелевич Д. Е., Тезиси докладов на научной сессии по нервной регуляции функций эндокрин. желез, посвящ. 100-летию со дня рожд. акад. В. Я. Данилевского, Харьков, 1952.

Український інститут експериментальної ендокринології,
відділ патофізіології; Інститут удосконалення лікарів,
кафедра патофізіології, Харків.

Надійшла
до редакції
30.III 1956 р.

К вопросу об инсулиновой условной гипогликемии

С. Г. Генес, М. Г. Лесной, А. И. Жукова

Резюме

Производилась попытка выработать у собак условнорефлекторную гипогликемию и условное отделение желудочного сока на основе сочетания с инсулином (как безусловным раздражителем) обстановки опы-

та и звонка, служивших условными раздражителями. В разрешающих опытах вместо инсулина вводили его растворитель — N/125 раствор соляной кислоты с 0,01% трикрезола.

Установлено, что инсулин в дозах 0,5; 0,75; 1,0 и 1,5 ед. на 1 кг веса вызывает на протяжении 3 часов значительное отделение желудочного сока и значительное снижение уровня сахара крови. После многократного введения собакам инсулина в одних и тех же условиях опыта им вводили растворитель инсулина, который в половине опытов вызывал небольшое снижение уровня сахара крови, а в другой половине опытов такое же его небольшое повышение. Ни в одном опыте растворитель инсулина не вызывал условного отделения желудочного сока. У контрольных собак, которые находились в лаборатории одновременно с подопытными и которым вводили растворитель инсулина, в 16 опытах из 27 уровень сахара в крови снижался, а в остальных 11 — повышался, причем степень повышения и понижения уровня сахара в крови у контрольных собак были такими же, какие наблюдались у подопытных собак, когда у них пытались вызвать условнорефлекторную гипогликемию и условное отделение желудочного сока.

Следует продолжать изучение действия инсулина на кору больших полушарий и в иных условиях опыта.

On Insulin Conditioned Hypoglycemia

S. G. Genes, M. G. Lesnoy and A. I. Zhukova

Summary

An attempt was made to develop conditioned-reflex hypoglycemia and conditioned gastric secretion in dogs on the basis of a conjunction of insulin, as unconditioned stimulator, with the experimental environment and a bell which served as a conditioned stimulator. In the reacting experiments insulin was replaced by its solvent (N/125 solution of HCl with 0.01 per cent tricresol).

The following was established. Insulin in doses of 0.5, 0.75, 1.0 and 1.5 units per kg of body weight induces during three hours considerable gastric secretion and a drastic lowering of the blood sugar level. After repeated administration of insulin, the dogs received under the very same conditions injections of insulin solvent, which induced a slight fall in the blood sugar level in half of the experiments and a similarly slight rise in the other half. The insulin solvent did not induce conditioned gastric secretion in a single experiment. In the control dogs, kept in the laboratory together with the experimental animals and receiving insulin solvent injections, the blood sugar level fell in 16 cases out of 27 and rose in 11 cases. The magnitude of the rise and fall of the blood sugar level in the control dogs was the same as that observed in the experimental dogs when attempts were made to induce conditioned reflex hypoglycemia and conditioned gastric secretion. Attempts should be made to study the action of insulin on the cortex of the cerebral hemispheres under other experimental conditions.