

Дослідження основних гемодинамічних показників методом розведення індикатора

М. І. Гуревич, М. М. Повжитков

Лабораторія фізіології кровообігу

Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР, Київ

Вивчення характеру гемодинаміки при різних фізіологічних і патологічних станах організму має особливе значення для оцінки функціонального стану серцево-судинної системи. Газоаналітичні і розрахунково-математичні методи визначення хвилинного об'єму крові, які в свій час дістали широке застосування, в останні десятиріччя використовуються значно рідше. Це викликано їх складністю, громіздкістю і недостатньою точністю.

Застосування найбільш точного методу визначення хвилинного об'єму — методу Фіка пов'язано із складними і далеко не безпечними для хворих хірургічними процедурами, допустимими лише в умовах спеціалізованих лікувальних закладів.

В останні роки увагу багатьох дослідників привернув метод розведення індикатора, який став завдяки працям Гамільтона, Курнана та їх співробітників дуже поширеним способом комплексної оцінки стану і діяльності системи кровообігу.

Принцип розведення індикатора, як метод дослідження різних гідродинамічних і в тому числі гемодинамічних процесів, має велику історію. Ще понад два сторіччя тому Галлер [29] вивчав час кровообігу в легенях, вводячи в порожнисту вену щойно вбитої тварини пофарбовану рідину.

Герінг [32] вивчав час кругообороту крові у коня, вводячи фероціанід калію в одну з яремних вен і виявляючи його потім у порціях крові, взятих з протилежної вени. Фірорд [63] модифікував методику Герінга, запропонувавши спеціальне пристосування для збирання крові через кожну секунду.

Через 60 років після повідомлення Герінга Стюарт [61] запропонував метод дослідження часу кровообігу у тварин за допомогою ін'єкцій у праве передсердя розчину хлористого натрію та виявлення його на основі реєстрації змін електропровідності крові в периферичних судинах. Запропоноване Стюартом сприймаюче обладнання складалося з пари неполяризованих електродів, що утворюють плече містка Уїнстона, зв'язаного з телефоном. За інтенсивністю звукового сигналу визначали плато концентрації (при безперервній ін'єкції) або час його першої циркуляції (при одноразовій ін'єкції). Так встановлювали час, протягом якого необхідно було збирати порції крові для визначення ступеня розведення сольового розчину. Кількісне визначення ступеня розведення розчину хлористого натрію в порціях крові в момент зміни її електропровідності і становило первісну основу методу Стюарта для вимірювання хвилинного об'єму крові.

В 1922 р. Кох [37] вперше застосував метод розведення індикатора (флюоресцеїну) для вивчення часу кровоструменя у людей. В 1924 р. Ром [52] модифікував методику Стюарта, замінивши телефон капілярним електрометром. Після введення в лабораторну практику оптичного колориметра Гросс і Мітермайер [26] розробили методику безперервного запису змін концентрацій фарбового індикатора в протікаючій цільній крові. Вони наводять також дані реєстрації змін електропровідності крові в сонній артерії у кішок після ін'єкції в системний кровострумінь 2%-ного розчину хлористого натрію. Блюмгарт та Іенс [10] застосували як індикатор мічений хлористий натрій, виявлення якого в крові людини провадилося за допомогою камери Вільсона.

Жоден з названих вище авторів, проте, не робив спроб дати кількісну оцінку хвилинного об'єму крові: метод розведення індикатора вони використовували лише для визначення часу кровообігу.

Перша спроба визначення хвилинного об'єму крові за методом розведення була зроблена в 1921 році Стюартом в дослідях на собаках [60]. В 1928—1929 рр. група дослідників під керівництвом Гамільтона [30, 48] значно удосконалила цей метод і зробила його придатним для клінічного застосування. Спочатку пошуки авторів були спрямовані на добір індикатора, який залишався би в кровоносних судинах між момен-

том ін'єкції і часом взяття крові. Одним з індикаторів, що відповідає цим вимогам, виявився брильянт вітальний червоний. Проте можливість точної кількісної оцінки хвилинного об'єму крові, а також інших гемодинамічних показників була здобута лише в 1948 році, коли Гамільтону та його співробітникам за допомогою напівлогарифмічного екстраполювання вдалося обмежити першу циркуляцію індикатора в крові від його рециркуляції [31].

Суть цієї методики полягала в тому, що після ін'єкції фарби у вену через рівні проміжки часу з периферичної артерії брали порції крові. Концентрацію індикатора в кожній з них потім наносили проти шкали часу на напівлогарифмічні координати. Після екстраполювання низхідного коліна одержаної кривої до лінії часу визначали середню концентрацію індикатора під час його першої циркуляції в крові. Хвилинний

об'єм крові визначали за формулою: $XвО = \frac{I \cdot 60}{C \cdot t}$, де $XвО$ — хвилинний об'єм крові; I — кількість введенного індикатора; C — середня концентрація індикатора; t — час першої циркуляції. Порівняння даних, одержаних за методом Стюарта—Гамільтона, з даними, одержаними методом Фіка і прямими вимірами на моделях, виявили похибки $\pm 5\%$ [48].

Гамільтон в дослідях на серцево-легеневому препараті також встановив, що похибки методу, пов'язані з дифузією застосованих ним індикаторів (фенолфталеїн і брильянт вітальний червоний), не перевищують похибок методу Фіка.

Лоусон [45] вперше застосував як індикатор синьку Еванса ($T=1824$). Властивості цієї фарби стосовно до методу розведення були пізніше детально вивчені Грегерсеном і Гібсоном [25] та Раусоном [53]. Порівняльні дослідження змін концентрації введених у кровострумінь людини індикаторів: $T=1824$, міченого йодом J^{131} альбуміну і Na^{24} , проведені Френкелем, Шрейдером і Атенсом [21], а також Раусоном [53], показали майже повний збіг результатів.

При порівнянні величин хвилинного об'єму крові, одночасно визначуваних методом розведення $T=1824$ і методом Фіка [31, 64], були одержані близькі дані.

Маючи ряд істотних переваг перед іншими індикаторами, які застосовуються для визначення хвилинного об'єму крові, синька Еванса дістала в останні роки дуже широке застосування.

Одна з головних причин, що затримувала широке впровадження методу розведення індикатора в клінічну практику, полягала у відсутності приладів, які дають можливість провадити постійну реєстрацію оптичної щільності протікаючої артеріальної крові.

В 1950 році була опублікована праця Фрідліха, Хеймбекера і Бінга [22], в якій такий прилад був описаний. Після внутрішнього введення синьки Еванса автори пропускали артеріальну кров через кювету з плоско-паралельними стінками, вміщену між освітлювачем і чутливим фотоелементом фотометра. В приладі був використаний фотопоміжувач з максимальною чутливістю при довжині хвилі 628 мкм.

Майже одночасно із статтею Фрідліха та ін. [22] була опублікована праця Кнутсона, Тейлора, Елюса і Вуда [39], в якій було запропоновано використати для безперервної реєстрації концентрації введеної в кров'яне русло метиленової синьки вушний оксиметр. Вони прагнули дати також кількісну оцінку показників оксиметра при проходженні фарби через судини вушної раковини. Проміжним етапом у цих дослідженнях була стандартизація методу за допомогою проточного оксиметра [50]. Авторі, зокрема, показали, що збіг даних, одержуваних при фотометрії крові в проточній кюветі і фотометрії вушної раковини, обмежений певними межами прозорості останньої.

Водночас Гільмором та ін. [24] була виявлена майже лінійна залежність між показаннями вушного оксиметра і концентрацією синьки Еванса в артеріальній крові. Дані ці, проте, не дістали підтвердження в дослідях Бірда і Вуда [8].

Для вивчення гемодинамічних показників методом розведення індикатора ряд авторів провадив фотометрію оголеної, але не розтягтої артерії [46]. Інші [1, 4] в'язували між центральним і периферичним кінцями стегнової або сонної артерії проточну кювету з органічного скла і реєстрували криву розведення синьки Еванса з допомогою вушного датчика оксигеметра.

Одним з недоліків синьки Еванса як індикатора для визначення хвилинного об'єму крові є близькість її спектральних властивостей до спектра гемоглобіну. В зв'язку з цим зміни насичення крові киснем під час акту дихання, неоднорідний розподіл формених елементів крові, спонтанні зміни швидкості кровоструменя та інші фактори, які змінюють оптичні властивості крові, певною мірою впливають на криву розведення цього індикатора і, отже, на одержувану при її розшифруванні величину хвилинного об'єму крові. Тому при застосуванні як індикатора $T=1824$ і близьких до неї за спектральними властивостями фарб необхідно прагнути до підтримання сталого насичення крові киснем протягом усього періоду визначення.

Кількісні особливості методу розведення індикатора також ще не цілком розроблені, тому при калібруванні показань приладів бувають значні утруднення. Калібру-

вальна крива м
порції крові з с
час запису. Оде
тому що, по-пер
же неможливо п
сацією [35]. Одн
фарба пульсуюч
ристання інертн
середня лінія, од
цію індикатора,
Гетсел, де
кривої розведенн
ри провадили окс
ного зонда.

В 1951 році І
ного індикатора;
кривої розведення
гались також зар
дом [31] з допомог
індикатором мічен
через поліетиленов
гера—Мюллера, ав

Оригінальну І
ня — запропонував
правий шлуночок і
дений в нижню по
дили про кількість
крові, яка проникає
дення детально роз
ний об'єм крові, а

Метод розведе
над іншими метода
хідних для одержан
ливості багаторазов
ін'єкції індикатора

Як метод оціні
дуже широке застос
характер гемодинам
розлади при вадах
експериментальній гі
тонічній хворобі, А.
вались цим методом
ності та ін.

Відзначаючись с
ний, проте, і недолікі
стенотозі спостерігаєтьс
до заниження показн
ного об'єму крові спо
думку Лаусона та ін.
в цьому відношенні до
розведення індикатора
що в 21% випадків ви
15%, причому в жодно
казниках хвилинного
гіпотонії і шоку. Нето
індикаторів, що дифун
ники [44, 33] відзначил
різні ділянки судинної
ін'єкції спостерігаються
і Вуд [34] одержали да
крові при ін'єкції індик

Однією з важливи
аналіз кривої розведенн
вильну S-подібну форму
танне має переходити в
чень концентрації індик
вильно побудованої кри
тупого віндця, що перех
рециркуляції.

вальна крива може бути побудована з великою точністю лише в тому випадку, якщо порції крові з фарбою пропускати через кювету так, як кров протікає через неї під час запису. Одержання такої калібрувальної кривої, проте, поєднане з труднощами, тому що, по-перше, для її побудови потрібна значна кількість крові, а, по-друге, майже неможливо штучно відтворити зміни оптичної щільності крові, пов'язані з її пульсацією [35]. Одним з шляхів зменшення впливу на оптичну щільність комплексу кров-фарба пульсуючого струменя крові є фотометрія в інфрачервоному світлі або використання інертних гальванометрів. Однак питання про те, чи відбиває арифметична середня лінія, одержана шляхом балістичної інтеграції, справжню середню концентрацію індикатора, поки що залишається відкритим.

Гетсел, де Алерано і Вуд [36] описали гальванометр, який дає при реєстрації кривої розведення індикатора показання, близькі до лінійної пропорціональності. Автори провадили оксиметрію крові в правому серці за допомогою спеціального мініатюрного зонда.

В 1951 році Прічхард та ін. [51] описали метод безперервної реєстрації радіоактивного індикатора; таким індикатором служив альбумін, мічений йодом ¹³¹. Калібрування кривої розведення провадилося за стійко встановленим рівнем радіації. Автори намагались також зареєструвати криву розведення індикатора (альбуміну, міченого йодом ¹³¹) з допомогою сцинтиляційного лічильника. Лаусон та ін. [43] користувались як індикатором міченими Р³² еритроцитами. Пропускаючи кров, у яку вони були введені, через поліетиленову спіральну трубку, між витками якої знаходився лічильник Гейгера—Мюллера, автори мали можливість одержати цілком задовільні криві розведення.

Оригінальну різновидність методу розведення індикатора — метод терморозведення — запропонував Феглер [15]. Автор вводив термоелементи з міді і константану в правий шлуночок і аорту, а потім вливав охолоджений розчин Рінгера в катетер, введений в нижню порожнину вени. З виникаючого при цьому термоструму автори судили про кількість крові, що розбавляє розчин, який ін'єкують, тобто про кількість крові, яка проникає через серцеві порожнини. В сучасному вигляді метод терморозведення детально розробили Фронек і Ганц [20]. Він дає можливість визначати хвилинний об'єм крові, а також кровострумін у будь-якій ділянці судинної системи.

Метод розведення індикатора характеризується багатьма істотними перевагами над іншими методами оцінки стану гемодинаміки: короткочасністю процедур, необхідних для одержання відповідних даних, порівняльною простотою дослідження, можливістю багаторазового повторення, можливістю дослідити за допомогою одноразової ін'єкції індикатора цілий ряд гемодинамічних показників.

Як метод оцінки стану гемодинаміки метод розведення індикатора дістав тепер дуже широке застосування. Корнер і Едвардс [38] досліджували за його допомогою характер гемодинамічних зрушень при гіпоксії. Бал та ін. [7] вивчали циркулярні розлади при вадах серця, Фрейс із співроб. [13], М. І. Гуревич і співроб. [1] — при експериментальній гіпертонії, інфаркті міокарда, В. А. Карпман та ін. [2] — при гіпертонічній хворобі, А. Л. Міхньов і співроб. [3] і В. В. Соловйов і співроб. [5] користувались цим методом для визначення величини регуляції крові при мітральній недостатності та ін.

Відзначаючись багатьма перевагами, метод розведення індикатора не позбавлений, проте, і недоліків, які обмежують сферу його застосування. Так, при мітральному стенозі спостерігається тенденція до перекручення кривої розведення, що призводить до заниження показників хвилинного об'єму [19]. Дещо занижені показники хвилинного об'єму крові спостерігаються також при дуже частих його визначеннях, що, на думку Лаусона та ін. [44], пов'язане з крововтратами при взятті проб крові. Вичерпне в цьому відношенні дослідження, присвячене вивченню можливості відтворення кривої розведення індикатора, було проведене Тейлором і Шілінгфордом [60]. Воно показало, що в 21% випадків виміри відрізнялись один від одного в середньому не більше як на 15%, причому в жодному випадку різниця не перевищувала 25%. Значні похибки в показниках хвилинного об'єму крові можуть спостерігатись при глибокій артеріальній гіпотонії і шоку. Неточні результати можуть бути одержані також при використанні індикаторів, що дифундують під час дослідження крізь судинну стінку. Деякі дослідники [44, 33] відзначили розбіжності в одержаних даних при введенні індикатора в різні ділянки судинної системи. Ці автори, зокрема, показали, що при центральній ін'єкції спостерігаються вищі показники хвилинного об'єму крові. Правда, Гетсел, Свен і Вуд [34] одержали дані, які свідчать про більш високі показники хвилинного об'єму крові при ін'єкції індикатора в периферичні вени.

Однією з важливих умов достовірності одержуваних результатів є правильний аналіз кривої розведення індикатора. Вихідне коліно цієї кривої повинно мати правильну S-подібну форму з плавним переходом у закруглений пік і низхідне коліно; останнє має переходити в широку і неглибоку хвилю рециркуляції. При перенесенні значень концентрації індикатора на напівлогарифмічні координати вихідне коліно правильно побудованої кривої піднімається з поступово зменшуваним нахилом аж до тупого вікця, що переходить потім у пряме низхідне коліно і закінчується хвилю рециркуляції.

ліком індикатора є його нестабільність у водних розчинах. Розчиняється безпосередньо перед застосуванням.

б) $Pi=1743$. Належить до тієї самої групи індикаторів, як і індоціанін зелений. Вперше $Pi=1743$ була застосована як індикатор для визначення хвилинного об'єму крові Крамером і Зігенрюхером [41]. Недоліком $Pi=1743$ є випадіння крупнозернистих наважок при тривалому її зберіганні в розчиненому стані.

В гемодинамічних дослідженнях за допомогою індикаторних методів велика роль належить реєструючим пристосуванням. Вони поділяються на одноколірні (денситометри) і двоколірні (оксиметри). Матес і Шлейхер [49] перші застосували кюветні оксиметри для вимірювання часу кровоструменя при ін'єкції метиленової синьки. Кнутсон та ін. [40] для цієї ж мети використали оксиметр. Фокс, Сутерер і Вуд [18] запропонували для реєстрації кривої розведення індикатора оксиметр з множинним компенсуючим фотоелементом. Останнім часом віддають перевагу вушним оксиметрам, оскільки за їх допомогою можна реєструвати характер розведення індикатора в протікаючій артеріальній крові безкровним шляхом. Застосування цих приладів пов'язане, проте, з певними труднощами, які трапляються при калібруванні кривих розведення.

В приладах типу денситометрів як індикаторне та посилююче пристосування використано фотомножувач.

Найбільш рання модель денситометра була запропонована Фрідліхом з співавторами [23]. Сутерер [58] запропонував дихроматичний денситометр для індоціаніну зеленого, в якому фотоелементи мають піки чутливості в червоній (близько 640 мкм) і близькій інфрачервоній (приблизно 800 мкм) ділянках спектра. Лохнер і Даль Pi [47] користувались для реєстрації кривої розведення декстрану фотомножувачем з піком чутливості в 506 мкм.

Протягом ряду років численні дослідники намагались удосконалити методику Стюарта, оснований на реєстрації змін електропровідності крові при введенні в неї різних речовин. Широкого застосування, проте, ці методи не дістали, тому що кількісні визначення були поєднані з великими технічними труднощами.

Більш широке застосування дістали методи, в яких як індикатори використовуються радіоактивні ізотопи. Найчастіше як індикатор використовується альбумін, мічений йодом 131 . Визначення розведення в крові радіоактивного йоду, міцно зв'язаного з альбумінами плазми, проводиться в основному за допомогою сцинтиляційних лічильників імпульсів. Кількість кривих, записуваних при застосуванні цього методу, проте, обмежена, що пов'язано з технічними труднощами і міркуваннями безпеки досліджуваних. В цьому відношенні перевагу слід віддати фарбовим індикаторам, за допомогою яких можна провадити велику кількість досліджень без шкідливих наслідків [59].

Для характеристики кровоструменя в різних судинних ділянках успішно використовуються і газові індикатори. Грант і ін. [28] застосували закис азоту для діагностики серцевих шунтів. Цей метод дуже цінний, оскільки він не вимагає звичайно застосовуваної в цих випадках катетеризації порожнини серця. Кеті і Шмідт [42] застосували закис азоту для дослідження кровоструменя в мозку. Для цієї ж мети деякі дослідники користуються Kr^{85} . Цей індикатор можна з успіхом застосовувати і для визначення хвилинного об'єму крові [12]. Як індикатори використовуються також йодистий етил і йодистий метил, газоподібний і розчинений водень тощо.

Для вивчення регіонарного кровообігу, крім дифундибельних індикаторів (O_2 , Kr^{85} тощо), застосовуються також і фарбові індикатори. Шенкін з співавторами [54] вивчали мозковий кровострумін у людей з допомогою ін'єкції $T=1824$ в одну із сонних артерій. Порції крові для визначення концентрації індикатора брали з яремної вени. Фокс і ін. [17] вводили синьку Еванса в одну з оголених сонних артерій мавпи. Реєстрація кривої розведення провадилась при цьому в яремній луковці. Автори встановили, що у мавп мозковий кровострумін становить близько 17% хвилинного об'єму крові.

Отже, метод розведення індикатора застосовується не тільки для визначення хвилинного об'єму крові та інших гемодинамічних показників. Він широко використовується і для дослідження регіонарного кровоструменя, а також для вивчення обмінних процесів у різних органах і тканинах організму.

Майбутність методу розведення індикатора пов'язана з пошуками нових індикаторів, нових реєструючих приладів, а також нових концепцій, які уточнюють характер розведення як дифундибельних, так і недифундибельних індикаторів у струмені крові. Труднощі, які виникають при визначенні індикаторів в цільній крові, пов'язані з тим, що невелика різниця в оптичній щільності крові і комплексу кров-фарба повинна виявлятися на фоні великої оптичної щільності крові. Дихроматичний денситометр Сутерера для індоціаніну зеленого має в цьому відношенні певні переваги перед іншими приладами такого типу, тому що його фотоелементи не чутливі до коливань насичення крові киснем. Перспективні також прилади, призначені для прямого введення детекторів у кровеносні судини і порожнини серця. Як детектори в цих приладах використовуються термістори, а також потенціометричні і полярографічні електроди [11]. Бендер і Сейферт [9] описали мініатюрні оксиметри, призначені для введення в порожнини серця на кінчику зонда.

Процеси змішування і розведення відіграють велику роль у багатьох біологічних процесах. Метод розведення індикатора має в цьому відношенні велике майбутнє, бо він дає можливість вивчати багато з цих процесів, не порушуючи природного перебігу фізіологічних процесів в організмі.

Література

1. Гуревич М. И., Квитницкий М. Е., Кочемасова Н. Г., Повжитков М. М. и Левченко М. Н.—Врачебное дело, 1962, 11, 20; Гуревич М. И., Повжитков М. М., Мансуров Т.—Физиол. ж. СССР, 1965, 51, 8, 975; Гуревич М. И., Мансуров Т.—VIII съезд терапевтов УССР, К., 1965, 84.
2. Карпман В. Л., Абрикосова М. А., Глезер Г. А.—Терап. архив, 1962, 34, 3, 27.
3. Михнев А. Л., Следзевская И. К., Яновский Г. В.—Материалы II Всесоюзной кардиол. конфер., М., 1963, 32.
4. Повжитков М. М.—Физиол. журн. АН УРСР, 1962, VIII, 5, 693.
5. Соловьев В. В., Горбаченков А. А., Михаэлян А. А., Мдинарадзе Ю. С., Шендеров С. М.—Материалы II Всесоюзной кардиол. конфер., М., 1963, 21.
6. Andress R. and oth.—J. Clin. Investig., 1954, 33, 482.
7. Ball J. D., Kopelman H. and Witham A. C.—Brit. Heart J., 1952, 14, 363.
8. Beard E. F. and Wood E. H.—J. Appl. Physiol., 1951, 4, 177.
9. Bender F. and Seifert H. H.—Ztschr. Kreislauff., 1958, 47, 260.
10. Blumgart H. L. and Jens O. C.—J. Clin. Invest., 1927, 4, 1.
11. Clark L. C. Jr., Barger L. M.—Science, 1959, 130, 709.
12. Chidsey C. A., Fritts H. W., Hardewig A., Richards D. W. and Cournand A.—J. Appl. Physiol., 1959, 14, 63.
13. Daw Ph.—J. Appl. Physiol., 1955, 7, 399.
14. Dow Ph.—Physiolog. Reviews, 1956, 36, 1, 77.
15. Fegler G.—Abstr. XIX Internat. Physiol. Congress Montreal, 1953, 341.
16. Fox I. J. and Wood E. H.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1960, 35, 732.
17. Fox I. J., Donald D. E., White E. J., Stanger R. S. and Wood E. H.—J. Lab. and Clin. Med., 1960, 56, 815.
18. Fox I. J., Sutterer W. F. and Wood E. H.—J. Appl. Physiol., 1957, 11, 390.
19. Freis E. D., Schnaper H. W., Jonson R. L. and Schreiner G. E.—J. Clin. Investig., 1952, 31, 131.
20. Fronek A. and Ganz V.—Circul. Research., 1960, 8, 1, 175.
21. Freinkel N., Scheider G. E. and Athens J. W.—J. Clin. Investig., 1952, 31, 629.
22. Friedlich A., Heimbecker R. and Bing R. J.—J. Appl. Physiol., 1950, 3, 12.
23. Friedlich A., Heimbecker R. and Bing R. J.—J. Appl. Physiol., 1950, 3, 18.
24. Gilmore H. R., Hamilton M., Kopelman H., and Jommer L. S.—Brit. Heart J., 1954, 16, 301.
25. Gregersen M. I. and Gibson J. G.—Am. J. Physiol., 1937, 120, 494.
26. Gross R. E. and Mittermaier R.—Arch. ges. Physiol., 1926, 212, 136.
27. Gonzalez-Fernandez J. M., Cheesman R. J. and Wood E. H.—The Physiologist, 1959, 2, 46.
28. Grant R. P., Sanders R. J., Morrow A. G. and Braunwald E.—Circulation, 1957, 16, 791.
29. Haller A.—Cited by Fox I. J.—Circ. Research., 1962, 10, 381.
30. Hamilton W. F., Moore J. W., Kinsman J. M. and Spurling R. G.—Am. J. Physiol., 1928, 84, 338.
31. Hamilton W. F. and oth.—Am. J. Physiol., 1948, 153, 309.
32. Hering E.—Ztschr. Physiol., 1829, 3, 85.
33. Heller S., Kaiser K., Lochner W. and Schoedel W.—Ztschr. Kreislaufforsch., 1953, 42, 727.
34. Hetzel P. S., Swan H. I. C., and Wood E. H.—J. Appl. Physiol., 1954, 7, 66.
35. Heller S., Lochner W. and Schoedel W.—Arch. ges. Physiol., 1951, 253, 181.
36. Hetzel P. S., Ramires de Arellano A. A. and Wood E. H.—Feder. Proc., 1955, 14, 72.
37. Koch E.—Arch. Klin. Med., 1922, 140, 39.
38. Korner P. J. and Edwards A. W. T.—Quart. J. of exp. physiol., 1960, 45, 2, 113.
39. Knutson J. R. B., Taylor B. E., Ellis E. J. and Wood E. H.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1950, 25, 405.
40. Knutson J. R. B., Taylor B. E., Ellis E. J. and Wood E. H.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1950, 25, 405.
41. Kramer K. and Ziegenrucker G.—Klin. Wchnschr., 1957, 35, 468.
42. Kety S. S. and Schmidt C. F.—J. Clin. Investig., 1948, 27, 476.
43. Lawson H. C., Contrell W. F., Shaw J. E., Blackburn D. L. and Adams S.—Am. J. Physiol., 1952, 170, 277.
44. Lawson H. C.—Circul. Resea.
45. Lawson H. C.—Circul. Resea. 248.
46. Lochner W.
47. Lochner W.
48. Moore J. W.
49. Matthe.
50. Nicolso.
51. Pritcha.
52. Moore D.
53. Romm S.
54. Rawson.
55. Shenkin.
56. 1948, 60, 24.
57. Stephen.
58. Sheppar.
59. Stow R.
60. Sutterer.
61. Schieble.
62. Proc., 1960.
63. Stewart.
64. Stewart.
65. Teylor S.
66. Vierordt.
67. Werko L.
68. Scand. J. Cl.
69. Warner H.
70. Warner H.

44. Lawson H. C., Shadle O. W., Coleman E. S. and Holtgrave D. E.—*Circul. Research.*, 1954, 2, 251.
45. Lawson H. C., Mellette H. C. and Coleman E. S.—*Circ. Research.*, 1954, 2, 248.
46. Lochner W. and Schoedel W.—*Arch. ges. Physiol.*, 1952, 255, 327.
47. Lochner W. and Dal Ri H.—*Arch. ges. Physiol.*, 1957, 264, 543.
48. Moore J. W., Kinsman J. M., Hamilton W. F. and Spurling R. G.—*Am. J. Physiol.*, 1929, 89, 331.
49. Matthes K. and Schleicher I.—*Ztschr. ges. exp. Med.*, 1939, 105, 755.
50. Nicolson J. W. and Wood E. H.—*Am. J. Physiol.*, 1950, 163, 738.
51. Pritchard W. H., MacIntyre W. J., Schmidt W. C., Brofman B. L. and Moore D. J.—*Circulation*, 1952, 6, 572.
52. Romm S. O.—*Arch. ges. Physiol.*, 1924, 202, 14.
53. Rawson R. A.—*Am. J. Physiol.*, 1943, 138, 708.
54. Shenkin H. A., Harmel M. H. and Kety S. S.—*Arch. Neurol. and Psychiatr.*, 1948, 60, 240.
55. Stephenson S. L.—*Bull. Math. Biophys.* 1948, 10, 177.
56. Sheppard C. W.—*Am. J. Physiol.*, 1952, 171, 767.
57. Stow R. W. and Hetzel P. S.—*J. Appl. Physiol.*, 1954, 7, 161.
58. Sutterer W. F.—*The Physiologist.*, 1960, 3, 159.
59. Schiebler G. L., Kitchen A. H., Donald D. E. and Wood E. H.—*Fed. Proc.*, 1960, 19, 118.
60. Stewart G. N.—*Am. J. Physiol.*, 1921, 57, 27.
61. Stewart G. N.—*Am. J. Physiol.*, 1897, 22, 159.
62. Teylor S. H. and Schillingford J. P.—*Brit. Heart. J.*, 1959, 21, 497.
63. Vierordt K., Cited by Fox I. J.—*Circ. Research.*, 1962, 10, 318.
64. Werko L., Lagerlof H., Bucht H., Wehle B. and Holmgren A.—*Scand. J. Clin. a. Lab. Invest.*, 1949, 1, 109.
65. Warner H. R. and Toronto A. F.—*Circulation Research*, 1958, 6, 29.
66. Warner H. R. and Wood E. H.—*J. Appl. Physiol.*, 1952, 5, 111.

Надійшла до редакції
5.VII 1965 р.