

п-1 64-

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

И М Е Н И / И • М • С Е Ч Е Н О В А

THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY
OF THE USSR



10

ТОМ XXIX, ВЫП. 4

НАРКОМЗДРАВ СССР • МЕДГИЗ
МОСКВА • 1940

СОДЕРЖАНИЕ

	<i>Стр.</i>
Н. П. Кочнева, Творческий путь Ефима Семеновича Лондона	233
А. Ухтомский, Некоторые сближения и перспективы в учении о физиологическом возбуждении	238
А. Г. Гурвич, О макро и микрофотобиологии	243
Д. Е. Альперн и Т. Ф. Фесенко, <u>Ацетилхолин в различных сосудистых областях при рефлекторной деятельности вегетативной нервной системы</u>	249
И. А. Пигалев, Первая травма и ее последствия	255
N. Dobrovolskaia-Zavadskaia, Sur la constitution et les facteurs exogènes dans l'origine de différents cancers	265
H. E. Himwich, K. M. Bowman, W. Goldfarb and I. F. Fazekas, Temperature and Brain Metabolism	271
П. Остерн, Э. Холмс, Д. Герберт, Ж. Тершаковец и Ст. Губль, <u>Распад и образование гликогена в печени</u>	276
E. Wertheimer, Über Bedeutung und Regulation der Glukoneogenese	296
Lathan A. Crandall, Jr., Studies on Hepatic Carbohydrate Metabolism by the Angiostomy Method	303
Einar Lundsgaard, Über die aërobe Glykolyse des Darmes	311
Т. Я. Балаба, Влияние тиреоглобулина на образование витамина А из каротина	318
А. М. Махлина, К вопросу о дезаминирующей роли печени	327
Е. Н. Сперанская, Влияние гипофиза на работу печени. Сообщение II	334
Д. Гродзенский и Л. Ильина, Исследование фосфорного обмена при физиологических и патологических условиях с помощью радиоактивного фосфора. Сообщение I	341
А. О. Войнар и М. П. Бабкин, <u>О влиянии щавелевой кислоты на содержание калия, кальция и магния в сыворотке крови</u>	345
Н. Н. Блохин, Влияние глюкозы на газовый обмен отдельных органов	353
Ф. И. Ривош, Интермедиарный обмен молочной кислоты при экспериментальном гипертиреозе (по опытам на ангиостомированных собаках)	357
Л. В. Попель, Роль печени в обмене животной нуклеиновой кислоты по опытам на ангио- и органостомированных собаках	362
А. А. Кудрявцев и В. И. Якушев, Церебростомия у лошадей и собак	365

17-1

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА

ОСНОВАН И. П. ПАВЛОВЫМ в 1917 г.

ОРГАН ВСЕСОЮЗНОГО ОБЩЕСТВА
ФИЗИОЛОГОВ, БИОХИМИКОВ И ФАРМАКОЛОГОВ

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

акад. Л. А. ОРБЕЛИ

ЗАМ. ОТВ. РЕДАКТОРА

проф. И. П. РАЗЕНКОВ и проф. С. Я. КАПЛАНСКИЙ

ОТВ. СЕКРЕТАРЬ

С. М. ДИОНЕСОВ

10

ТОМ XXIX, ВЫП. 4



н.б. 1058

НАРОДНЫЙ КОМИССАРИАТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МОСКВА — 1940

*Настоящий выпуск
«Физиологического журнала СССР»
посвящается памяти
заслуж. деятеля науки профессора
ЕФИМА СЕМЕНОВИЧА ЛОНДОНА*



ЗАСЛУЖ. ДЕЯТЕЛЬ НАУКИ ПРОФЕССОР
ЕФИМ СЕМЕНОВИЧ ЛОНДОН
(1870—1939)

ТВОРЧЕСКИЙ ПУТЬ ЕФИМА СЕМЕНОВИЧА ЛОНДОНА

Н. П. Кочнева

Из отдела патофизиологии
Ленинградского филиала ВИЭМ

21 марта 1939 г. в 11 часов утра в возрасте 69 лет скончался в Ленинграде от атеросклероза и гипертонии заслуженный деятель науки профессор Ефим Семенович Лондон, самобытнейший ученый с общепризнанным мировым именем, классик естествознания, прокладывавший новые пути созданными им самим новыми методами научного исследования в области физиологии, патологии, биохимии и радиобиологии; человек исключительно добрый, скромный, непритязательный, общедоступность, простота обращения и простота образа жизни которого поражали многих.

Ефим Семенович родился в г. Кальвария бывшей Сувалкской губернии. Он рано обнаружил выдающиеся способности, и его небогатые родители пошли на многие жертвы, чтобы дать ему возможность поступить в 4-й класс Сувалкской гимназии, а по окончании ее на медицинский факультет Варшавского университета. Научно-исследовательскую работу Ефим Семенович начал вести в университете уже на 2-м курсе; две его студенческие работы, проведенные при кафедрах фармакологии и судебной медицины, были премированы: первая (посвященная изучению действия атропина на сердце) — серебряной, вторая (о судебно-медицинском исследовании волос) — золотой медалью.

В 1894 г. Е. С. окончил медицинский факультет. Профессор общей патологии Варшавского университета С. М. Лукьянов сумел во время оценить большую одаренность молодого Е. С. Лондона. Переходя на службу в Петербург, он в 1895 г. предложил Е. С. место помощника заведующего в возглавляемом им вновь организованном отделе общей патологии Института экспериментальной медицины. Е. С. занял предложенную ему должность, и с 1895 по 1939 г., т. е. в течение 44 лет, весь яркий и многообразный творческий путь его научно-исследовательской работы проходит в основном в Петербургском, ныне Ленинградском, институте экспериментальной медицины.

Если работы первого заведующего отделом общей патологии ИЭМ, С. М. Лукьянова, были посвящены почти исключительно вопросам клеточной патологии, то исследования его молодого сотрудника, Е. С. Лондона, охватывают с самого начала область гораздо более обширную; исключительный научный энтузиазм, редкая научная интуиция, соединенные с огромной трудоспособностью, любовью к труду и настойчивостью в достижении намеченной цели, характерны для всех этапов творческого пути Е. С. Они проявляются уже в его студенческих работах и ясно выступают в его работах, вышедших из отдела С. М. Лукьянова.

До 1906 г. Е. С. опубликовал 28 работ, требующих значительной эрудиции и методических навыков. Одни из этих работ посвящены вопросам гистологии и патоморфологии, другие — вопросам бактериологии, иммунитета. К данному периоду относятся работы Е. С. о гемолизинах, цитолизинах и спермолизинах, о бактерицидных свойствах крови. Из этих работ наиболее интересна первая, представлявшая его диссертацию на степень д-ра медицины (Е. С. защитил ее в Военно-медицинской академии в Петербурге в 1900 г.). По инициативе Е. С. в тематику отдела общей патологии ИЭМ были включены работы по рентгенологии и радиологии, которые в то время только что зарождались. Всего только

несколько лет своего научного творчества посвящает Е. С. Лондон области лучистой энергии, но в этот короткий срок он становится одним из общепризнанных в мировой науке основоположников современной радиологии, установившим впервые законы биологического действия лучей радия, впервые в России применившим радий для лечения кожного рака, написавшим по поручению Лейпцигского академического издательства в 1911 г. первую в мировой литературе монографию «Das Radium in der Biologie und Medizin». Во всех современных основных руководствах по радиологии цитируются работы Е. С. Лондона.

Наметив направления и пути в области радиобиологических исследований, Е. С. переходит к другой области, которая в его творческих исканиях быстро завоевывает первое место. Он приходит к общему методологическому заключению о необходимости изучения всех процессов, совершающихся в животном организме в естественных условиях его жизнедеятельности; к осуществлению этого основного принципа направлена вся последующая, столь богатая ценными достижениями научно-исследовательская работа Е. С. Лондона.

С 1903 г. Е. С. начинает свои замечательные работы по химии пищеварительных процессов; с 1906 г. он становится заведующим вновь для него организованного патологического кабинета ИЭМ. Здесь он разрабатывает свою оригинальную экспериментально-хирургическую методику временного выключения различных участков желудочно-кишечного тракта при помощи двукамерной металлической канюли и резинового баллонного аппарата; здесь 8 лет творческой научно-исследовательской работы Ефима Семеновича Лондона (заведующего и единственного штатного научного сотрудника патологического кабинета) создают новую главу в области физиологии и патологии пищеварения, названную им «химиологией». Е. С. проводит огромную работу, в которой, кроме многочисленных докторантов и практикантов патологического кабинета, принимают непосредственное участие крупнейшие заграничные ученые. Ряд относящихся к данному периоду совместных работ Е. С. с Е. Abderhalden посвящен судьбе белковых дериватов в пищеварительном тракте. Работы по перевариванию и всасыванию нуклеопротеидов велись Е. С. преимущественно с Schittenhelm и Winer, отчасти также с Е. Abderhalden. Emil Fischer (в письме, сохранившемся в семье Е. С. Лондона), вполне соглашаясь с предположениями Е. С. относительно образования пролина при переваривании глиаина, предлагает ему совместную работу; последняя была выполнена и опубликована в «H. S. Zeitschr. phys. Chem.», 73, 336. Swante Arrhenius, чрезвычайно заинтересованный работами Е. С. Лондона и его сотрудников, вел с Е. С. длительную переписку; вместе с Е. С. он устанавливал математические закономерности, которым следуют процессы эвакуации, передвижения и переваривания в желудочно-кишечном тракте.

Итоги работ данного периода, о которых Jack Loeb пишет как о «beautiful and highly important papers on digestion and absorption» (прекрасных и имеющих величайшее значение статьях о переваривании и всасывании), по мере их развития целыми сериями опубликовывались в «H. S. Zeitschr. Chem.». В 1913 г. в Лейпцигском академическом издательстве выходит замечательная монография Е. С. — «Physiologische und pathologische Chimologie», по поводу которой Jack Loeb пишет Е. С.: «There is an enormous amount of Work in it, and I think, you have earned the thanks of every scientist for what you have done and for the book» («Огромный труд вложен в нее, и я думаю, что каждый ученый должен быть Вам благодарен за то, что Вы сделали, и за эту книгу»).

В 1914 г. Е. С. Лондона, который в это время уже являлся автором 150 печатных работ и общепризнанным мировым ученым, призывают

на военную службу. Он отбывает ее в качестве врача, заведующего лабораториями на западном фронте (с 1914 по 1916 г.), и в качестве научного сотрудника в лаборатории, причисленного к ИЭМ чумного форта (с 1916 по 1918 г.). На форте он разработал новый способ концентрации бактериальных токсинов и ферментов методом высаливания (работы опубликованы в «Русском враче» и в «С. R. Soc. Biol.»). В отсутствие Е. С. патологический кабинет его не функционировал.

В Институт экспериментальной медицины Е. С. возвратился в 1918 г., уже при советской власти, в качестве заведующего отделом общей патологии, с вполне определенными планами целого цикла новых экспериментально-хирургических и биохимических работ, которые должны были выяснить ряд вопросов обмена веществ внутренних органов в естественных условиях их жизнедеятельности. Данному циклу исследований — разработке и усовершенствованию метода ангиостомии (с 1934 г. также метода органостомии), проведению ангиохимических работ, охватывающих целый ряд проблем физиологии и патологии, посвящены последние 20 лет жизни Е. С. Лондона. Метод ангиостомии дает возможность судить об обмене веществ внутренних органов на основании сравнительного анализа крови, притекающей к ним и оттекающей от них. Этот метод произвел целый переворот в учении об обмене веществ, он применяется в настоящее время не только в лабораториях Ленинграда и Москвы, но и во многих других городах Советского Союза, в целом ряде государств Европы и Америки. Метод ангиостомии дает возможность изучать не только статику, но и динамику обменных процессов в живом организме в естественных условиях при полном сохранении нервно-гуморальных связей.

В 1926 г. метод ангиостомии нашел применение в работах международной экспедиции по изучению действия горного климата на обмен веществ. Е. С. Лондон и Е. Abderhalden принимают в ней руководящее участие. Работы проводятся на 17 ангиостомированных собаках, сначала в условиях равнины в лаборатории проф. Abderhalden в Галле, затем в Институте проф. Loewy в Давосе и в лаборатории, построенной на вершине горы Muottas Muraigh в Швейцарии. Полученные данные были опубликованы в большой коллективной работе в «Pflügers Arch.» (1927 г.). В следующем году Е. С. принял участие в работе Рокфеллеровского института в Нью-Йорке, где он, применяя фистульный метод, совместно с Р. А. Levene успешно разрешает вопрос о природе животной нуклеиновой кислоты (совместные работы Е. С. и Р. А. Levene опубликованы в 1928 и 1929 гг.: две — в «Journ. of biol. Chemistry», одна — в «Science»).

Во время своего 2-летнего пребывания в Америке Е. С. прочел в Нью-Йоркском университете курс лекций, посвященных роли печени и кишечника в обмене веществ, и сделал ряд научных докладов.

В 1929 г. Е. С. возвратился в Ленинград, где продолжил свои ангиохимические работы; в 1932 г. выходит первое издание его монографии по обмену веществ. В 1934—1935 гг. Е. С. разрабатывает метод органостомии — способ наложения канюль большого диаметра (типа желудочных канюль) на внутренние органы в целях получения для анализа кусочков того или другого органа без полостной операции и наркоза. Доклад о методе органостомии Е. С. сделал на Международном конгрессе физиологов в 1935 г. В том же 1935 г. выходит в издании ВИЭМ на немецком языке его биография «Angiostomie und Organestoffwechsel», подводящая итог ангиохимическим работам, выполненным до 1935 г. В 1938 г. Е. С. совместно с Я. А. Ловцким опубликовал вторую монографию, посвященную обмену веществ.

Почти во все разделы учения об обмене веществ метод ангиостомии внес очень много нового, и можно без преувеличения сказать, что в на-

стоящее время почти все патофизиологические и биохимические лаборатории так или иначе пользуются данными ангиохимических изысканий.

На основании ангио- и органостомических работ отдела Е. С. приходится к ряду заключений, которые он формулирует в виде общих положений. «Интермедиарный обмен,— говорит он,— это та фаза обмена, которая составляет подлинную основу жизни, та фаза обмена, где все химические процессы должны совершаться с возможной плановостью, с возможной легкостью и бесперебойностью, где реагирующие, метаболирующие продукты должны быть по возможности реактивны». «Метаболическое самодавление органов, деформированность и структурная реактивность метаболитов» определяют, по Е. С. Лондону, ход интермедиарного обмена, регулируемый тонким нервно-гуморальным механизмом; «стройность общего обмена веществ сложного организма обеспечивается тонкой и точной корреляцией индивидуально-органных обменов».

Клеточный метаболизм на основании данных ангио- и органостомии представляется Е. С. Лондону процессом двуфазным, причем первая фаза у всех метаболитов — пластическая, и только во второй фазе происходит деление обмена на энергетический и стационарно-пластический. Все всасываемые дериваты пищевых компонентов не прямо деградируются в органах,— они предварительно проходят через стадию синтеза. «Все виды обмена», по Е. С. Лондону, суть прежде всего пластические обмены: «каждый метаболит,— говорит он,— должен стать пластической принадлежностью органа, его клеток, прежде чем подвергнуться дальнейшему изменению». На основании ангио- и органохимических данных Е. С. Лондон считает, что общепатологический закон «все или ничего» действует, повидимому, и в области межклеточного обмена: нарушение одного вида обмена влечет за собою те или другие нарушения всех прочих видов обмена.

Е. С. состоял действительным и почетным членом многих научных обществ, целого ряда институтов и учреждений советских и иностранных (между прочим, с 1925 г.— почетным членом Академии наук в Галле, с 1928 г.— почетным членом Harvey Society в Нью-Йорке; с 1929 г.— почетным членом Нью-Йоркской академии наук и искусств). Партия и правительство отметили деятельность Е. С., присвоив ему в 1935 г. звание заслуженного деятеля науки. Перу Е. С. принадлежит более 250 печатных работ, среди них ряд монографий и учебников. Около 400 научно-исследовательских работ выполнено под его руководством; среди них 25 докторских и ряд кандидатских диссертаций. Новые течения мировой научной мысли глубоко волновали Е. С. и всегда находили яркое и своеобразное отражение в его беседах, докладах и лекциях. Владеющий пятью иностранными языками, энциклопедически образованный, Е. С. обладал большим природным даром слова; он умел увлечь своих слушателей, говоря на самые различные темы, нередко о самых отвлеченных предметах. Он был одним из популярнейших лекторов не только среди врачей и студентов, но и среди широких трудящихся масс; он охотно делал доклады в лекториях Ленсовета, в домах культуры, на заводах и фабриках Ленинграда. Начиная с 1919 г., в течение ряда лет Е. С. был профессором биохимии Сельскохозяйственного института и профессором общей патологии Ветеринарного института. Он был в течение последних 15 лет профессором и заведующим кафедрами биохимии Ленинградского университета и Государственного ордена Ленина института усовершенствования врачей, профессором патофизиологии Ленинградского государственного педагогического ин-та, с 1919 по 1939 г.— научным руководителем, консультантом и действительным членом Государственного рентгенологического института. В полном соот-

ветствии с запросами советского здравоохранения Е. С. направлял исследования своих сотрудников по прохождении необходимого первого этапа физиологических исследований в область проблем органной патологии, включал в круг ангио- и органохимических работ неосвоенные с точки зрения его метода разделы патологических нарушений обмена (проблему рака, проблему голодания, проблему некоторых форм диабета, проблему эндокринных нарушений и т. д.).

Е. С., добрый и снисходительный к другим, был чрезвычайно требователен к самому себе. В последние годы жизни, так же как в молодости, он совершенно не знал отдыха, систематически работая в выходные дни и во время летнего отпуска. Двери его маленького кабинета были открыты всегда и для всех. «Перед лицом науки все равны», — любил он говорить, и его большая научная интуиция, его широкий научный кругозор и его чуткое и внимательное отношение ко всем людям, в частности, ко всем приходящим к нему за советом и руководством, привлекали к нему сотни посетителей, сотни врачей и научных работников со всех концов Советского Союза. Среди учеников Е. С. Лондона имеется целый ряд профессоров — патофизиологов, биохимиков, физиологов и хирургов.

Е. С. никогда не лечился, никогда не жаловался на недомогание, но явления сердечно-сосудистой недостаточности все чаще давали себя знать, и в ночь с 19 на 20 января 1939 г. тяжелый припадок сердечной астмы заставил его обратиться к врачебной помощи. Ему предписали постельный режим, и он уже не возвращался в свой отдел, в свой кабинет, в свою операционную, хотя продолжал писать, заниматься, просматривать диссертации, научные работы, следить за новейшей литературой. Через месяц по настоянию врачей он лег в Свердловскую больницу и умер там 21 марта, сохраняя полное сознание до самого последнего дня своей жизни.

Е. С. был совершенно незаменимым руководителем, он был душой своего отдела в Ленфилиале ВИЭМ, где прошел в основном его творческий путь.

Е. С. — общепризнанный мировой ученый, прокладывающий в науке новые пути, классик естествознания, учитель всех современных патофизиологов, биохимиков, физиологов и врачей. Заслуги Е. С. перед наукой и творческие достижения его огромны; применяя собственные оригинальные методы исследования, Е. С. произвел переворот в учении о физиологии и патологии пищеварения и обмена веществ; он является одним из основоположников современной радиобиологии. Во всех этих областях Е. С. установил вместе со своими сотрудниками многочисленные новые и очень существенные факты; он наметил основные вехи, по которым многочисленные его ученики не только в его лабораториях в Ленинграде, но и во всех частях Советского Союза и за его пределами, в зарубежных лабораториях будут идти еще много лет. Е. С. успел совершить очень многое, и все-таки лишь неполно передают его богатые содержанием произведения тот своеобразный подход к предмету, то обаяние его живой личности, его живого слова, которые чувствовались всеми его русскими и иностранными друзьями и навсегда останутся в воспоминаниях тех, кто его знал или хотя бы слушал его лекции, с ним беседовал.

DER SCHAFFENSWEG VON EFIM SEMJONOWITSCH LONDON

N. P. Kotschneff

Abteilung f. patholog. Physiologie der
Leningrader Filiale des VIEM

НЕКОТОРЫЕ СБЛИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ В УЧЕНИИ О ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ВОЗБУЖДЕНИИ

А. Ухтомский

I

Ефиму Семеновичу Лондону, ученому исключительной экспериментальной изобретательности и мужественной самокритики в области установочных принципов науки, мы хотели бы посвятить очерк тех поисков в наследстве Н. Е. Введенского, которые были у нас направлены, в особенности в последнее время, на выяснение принципиальных закономерностей физиологического возбуждения.

Совершенно очевидно, что там, где принято представление о физиологическом возбуждении как о колебательном ансамбле (1), в котором отдельные осцилляции закономерно изменяются в зависимости от места, принадлежащего им в последовательном ряде, не может быть речи о простой линейной зависимости суммарного возбуждения в физиологическом субстрате от числа отдельных возбуждений за тот же отрезок времени или, что то же самое, с принятием концепции физиологического ансамбля, переменной лабильности и закономерной изменчивости интервала отдельного приступа возбуждения не может быть более речи о «все или ничего» как исходном принципе или законе физиологического возбуждения. Войдя в проблематику Введенского, мы ставим перед собой прежде всего задачу сравнительного изучения переменного физиологического «интервала», т. е. переменного содержания, длительности и скоростей тех химических и физико-химических событий, которым приходится уложиться в отдельный цикл законченного физиологического возбуждения. И тем самым постоянство величины и содержания того, что характеризуется, как «все или ничего», оказывается с самого начала исключенным. Вот почему авторы, приближающиеся к концепциям Введенского, но не решающиеся отказаться от «все или ничего», принуждены становиться на путь компромиссов. Так, Е. Т. Брюкке, развивая концепцию о нервной сигнализации из центров на эффекторы как «мелодии» импульсов (что приближается к нашей концепции ансамбля), был принужден в своем докладе в лаборатории Лапика говорить, что «tout ou rien» c'est une loi, mais une loi pas rigide» (2). В других случаях компромиссы строятся на том, что «все или ничего» допускают для различных состояний ткани с весьма различным «все», равно как и с различным «ничего». По этому поводу мне пришлось высказать в 1927 г., что «если для каждого физиологического состояния ткани есть свой Alles и свой Nichts, то мы можем согласиться с законом Alles oder Nichts, но тогда он, пожалуй, потеряет реальное значение» (3).

Конечно, если «ничего» не есть 0, а «все» может представлять собою всевозможные величины, то в этой редакции принцип «все или ничего» не поддается оспариванию; но на таком, вполне неопределенном положении можно настаивать, конечно, лишь из особой преданности традиционной терминологии.

Теория, принципиально сближающая процесс физиологического возбуждения с альтерационными явлениями в области поперечного среза

и в области парабиоза и усматривающая между ними разницу лишь в степени и в количестве, с самого начала и принципиально руководится совсем другими началами и перспективами, чем теория, начинающаяся со «все или ничего». Вот почему еще в 1926 г. на втором съезде советских физиологов мне приходилось настаивать на неправомерности попыток истолковывать наши феномены на основании учения о «все или ничего» и о рефрактерной фазе в ее обычном понимании (4).

II

Принцип «все или ничего» устанавливался для физиологического возбуждения в то время, когда вопросы об энергетике возбуждения еще не стояли на очереди. Физиологическое возбуждение сближали, а затем даже и отождествляли с электрическими «токами действия» и монотонность последних в величине их площадей по времени представлялась достаточным основанием для допущения, что ткани при возбуждении разряжаются наподобие митральезы постоянного калибра или наподобие конденсатора постоянной емкости.

Когда начинала строиться метрическая количественная теория физиологического возбуждения для нерва и для мышцы, было естественно начинать с упрощений и брать в качестве факторов, вызывающих возбуждение, только электрические влияния, а в качестве эффекта возбуждения — только электрические «токи действия». В этих условиях у профессиональных электрофизиологов легко могла и должна была родиться обобщенная концепция «все или ничего». Дело должно было, однако, существенно измениться, как только было допущено, с одной стороны, что физиологическими раздражителями могут служить разнообразные химические и физические факторы, способные стать затем парабиотическими агентами, а с другой стороны, было признано, что физиологическое возбуждение должно быть характеризовано в своей полноте, кроме электрических признаков, признаками химическими, механическими и вообще энергетическими. Если в первом направлении, т. е. в учении о раздражителях, традиция начала преодолевалась теорией парабиоза в 1901 г., то во втором направлении, т. е. в учении о метрике возбуждения, традиция, насажденная прежними электрофизиологами, была нарушена биохимиками, поднявшими речь о ферментологии возбуждения и о термодинамике его. Здесь надо вспомнить в особенности Мейергофа, последовательно пришедшего к необходимости заговорить о «*maximale Erregung*», которое способно развить ткань в порядке освобождения энергии из своих химических потенциалов при более глубоких альтерациях и которое во много раз превышает по энергетическим выходам то нормально-умеренное «*Erregung*» той же ткани, которое урегулировано в ней в виде быстро проходящей волны (5). Никто иной, как биохимики нового времени с их учением о «химической организации клетки» и о термодинамической регуляции биохимических циклов, дали встречную базу тем перспективам учения о возбуждении, которые были поставлены на очередь теорией парабиоза в 1901 г.

III

С энергетической стороны отдельное нормальное возбуждение сердца и скелетной мышцы, равно как величина отдельного толчка тока действия в нерве, никак не могут быть исчерпывающими «все», измеряющими рабочие потенциалы данного субстрата, когда известно, что тот же субстрат способен в порядке «*maximale Erregung*» освободить в десятки раз больше энергии. Дело идет в норме не о «все или ничего»,

но о некотором максимуме и минимуме, между которыми оказывается урегулированным текущее расходование тканевых потенциалов. И если дело идет о высокой монотонности осцилляций возбуждения, наблюдающихся в ткани вне экстренных условий, то тут так и нужно говорить о монотонности функции возбуждения как специальной регуляции в расходовании ресурсов ткани, а не о «все или ничего», сверх которого ткань якобы и не имеет более никаких ресурсов. В однообразии и одномерности отдельных возбуждений мы имеем именно «монотонную зависимость» в том точном смысле слова, как этот термин понимают в теории функций. Для каждого отдельного сорта тканей эта монотонная зависимость, ограничивающая текущее расходование потенциалов, является специальной характеристикой, определяющей ее среднюю лабильность. Чтобы подчеркнуть то, что, развивая монотонные осцилляции возбуждения, ткань имеет в себе возможность для разрядов активности, больших и меньших, чем текущие, я высказывал в свое время согласие на предложенную кем-то характеристику: «все или ничего» — это не закон, не принцип, но «механизм» рабочей организации ткани. Если отнестись к понятию «механизм» с достаточной строгостью, он будет означать специальный момент полновязности системы, получаемый ограничением последних степеней свободы, которые, впрочем, принципиально даны и возможны в системе. Если бы мои оппоненты отнеслись к понятию «механизм» с подобающей строгостью, то «все или ничего» тем самым тотчас превратилось бы в лимиты максимум и минимум при наличии реальной возможности для колебаний большего и меньшего размера.

Еще и еще раз дело идет не о «все или ничего», но о монотонности ритма и амплитуд работы, на которые оказывается урегулированной текущая деятельность сердечного насоса или ганглиозной клетки. Это — та монотонность, от которой отправляется данная ткань в своей деятельности, приспособляя, синхронизируя, трансформируя или тормозя ее в порядке взаимодействия с соседними тканями других рабочих характеристик и другой лабильности.

IV

Вот эти, столь типичные взаимодействия физиологических субстратов, как колебательных систем различной и переменной подвижности, побуждают к сближению законов физиологических колебательных возбуждений с законами нелинейных колебаний в природе. Выгоды этого сближения, между прочим, в том, что становятся наглядно понятными условия, при которых колебательная система может превратиться в механизм с монотонной периодикой действия, который может показаться наблюдателю со стороны как имитация правилу «все или ничего». Уравнение van der Pol (6) для нелинейных колебаний предвидит в некотором районе действия нелинейной колебательной системы наступление разрывного колебательного процесса, который по кинетическому эффекту ближайшим образом напоминает работу сердца с той одномерной порционностью эффекта, которая побудила когда-то Боудича говорить о «все или ничего» для миокарда. На физической модели с нелинейными колебаниями, например, на сосуде Тантала, или на неонпрерывателе, со всей наглядностью видно, что надо сделать, как изменить условия подачи энергии и ее отхода для того, чтобы при прочих равных условиях последовательное колебание приобрели новые размеры амплитуд и пошли с другими частотами. Для всякой постоянной установки прихода и расхода энергии в колебательной системе устанавливается монотонный колебательный режим.

Отсюда предвзятая мысль может получить для себя иллюзию «все или ничего». Но в таком случае этот принцип не говорит ничего более содержательного, чем тривиальность: при всех равных условиях повторяющийся процесс не имеет оснований измениться. Или еще: беспричинных изменений в природе не бывает. Что касается реального поведения нелинейной колебательной системы (танталового резервуара, неон-прерывателя, потухающей лампы с мигающим пламенем, сердечного насоса или нервно-мышечного препарата), то колебательная работа осуществляется в них отнюдь не как обязательный принцип, но как специальная и переменная комбинация текущих условий прихода энергии к прибору и отхода ее из прибора, текущих условий накопления и разрушения потенциала в пределах самого прибора.

Если в ряду тетануса отдельные возбуждения изменяются по размерам амплитуд в зависимости от своего места в ансамбле, если возбудимая система способна постепенно входить в задаваемую работу и усваивать ритм предлагаемых ей стимулов, если вообще для полноты характеристики физиологического возбуждения и его эволюции приходится принять за норму совокупность феноменов Введенского и его школы, то это значит, что в физиологической колебательной системе на ходу ее работы, и за один и тот же приступ работы, закономерно изменяются рабочие установки по скорости подачи свободной энергии из недр метаболизма, по скорости ее расходования, по непрерывным изменениям конструктивных данных клетки для накопления и разрушения потенциала.

В таком случае методически ясно, что анализ физиологического возбуждения нельзя начинать с предпосылки «все или ничего» в качестве исходного ключа, как нельзя производный и частный случай регламентировать в качестве всеобщего закона.

В попытках истолковать факты парабитических реакций из принципа «все или ничего» заключается с самого начала *circulus vitiosus*. Частную стадию принимают заранее за общий принцип с тем, чтобы из этого общего принципа осветить причину частного. Со своей стороны мы считали более правильным брать зависимости Введенского во всей многообразной сложности их развития за конкретные выражения и интегральный закон физиологического возбуждения, в котором уравнительная стадия находит себе закономерное место.

V

Собственно для феноменологии и закономерностей возбуждения, по Н. Е. Введенскому и по данным его школы, попытки истолковывать их с точки зрения обязательного принципа «все или ничего» вели к допущению, что, вообще говоря, феномены и закономерности эти имеют не принципиальный, но статистический характер и являются результатом вовлечения в процесс возбуждения различного и переменного числа реагирующих единиц.

Дискуссия со статистиками у нас начинается с вопроса о том, что будет приниматься за возбудимую единицу. В физиологии единица по существу своему условна. Но мы имеем достаточные основания говорить вслед за Sherrington о «моторной единице» для нервно-мышечного прибора (7). Также были и есть основания говорить о миокарде как о физиологической единице. В таком случае представляет значительную и принципиальную ценность проведенная П. И. Гуляевым и В. С. Шевелевой демонстрация на отдельной моторной единице всех основных феноменов нашей школы: *optima* и *pessima* силы и частоты импульсов, трансформации ритма и его усвоения, неколебательного торможения при высоких

частотах, наконец, возникновения вторичных optima при известных условиях учащения и усиления импульсов. В частности, исходя из теории нелинейных колебаний, Гуляев и Шевелева на моторной единице специально разыскивали явления деления и мультипликации ритма и фактически их установили (8). Итак, моторная единица Sherrington развивает в себе возбуждения, несомненно, по принципам нелинейных колебаний, и закономерности Введенского имеют в ней принципиальное осуществление.

Столь же принципиальную ценность представляют только что опубликованные материалы Л. М. Шерешевского и Н. А. Шошиной, демонстрирующие на миокарде парабихотические стадии, трансформацию и усвоение ритма, optima и pessima силы и частоты раздражения, наконец, явления вторичных optima и pessima (9). «Физиологическая единица» миокарда также дает место феноменам Введенского не статистически, но принципиально. Констатирование вторичных optima на миокарде принципиально важно также в следующем направлении. Феномены Briscoe давали возможность увязать непрерывной зависимостью перестановки нервно-мышечного аппарата от реакций к реакциям тетануса с переходными торможениями между ними, как функцию от двух только факторов: силы и частоты действующих импульсов (10). Совершенно естественна наша перспектива: понять эти явления как двойное физиологическое применение одного и того же нервно-мышечного субстрата — то для обслуживания тонических реакций, то для обслуживания тетанических реакций — в зависимости всего лишь от установки этого единого субстрата на различные степени лабильности (1).

Исходя из принципа «все или ничего», требовались совершенно различные нервно-мышечные субстраты для тонуса и тетануса. Теперь из изложенных работ мы видим, что один и тот же субстрат и в моторной единице, и в миокарде фактически дает место реакциям вторичных optima, т. е. под влиянием текущих импульсов они могут изменять в себе рабочую установку то на более высокую, то на более низкую степень лабильности. Работа нелинейной системы есть функция от ее текущего состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ухтомский А., Физиол. журн. СССР, XVII, стр. 1114, 1934.—2. Brücke, E. Th., Paris, Presse Universitaire, 1934.—3. Ухтомский А., Физиология двигательного аппарата, стр. 26, Ленинград, 1927.—4. Ухтомский А., Труды второго Всесоюзного съезда физиологов, стр. 6, Ленинград, 1926.—5. Meyerhof O., Pflüg. Arch., 170, 368, 1918; 182, 232, 284, 1920; 188, 114, 1921; 195, 22, 1922; Erg. d. Physiol., 27, 2, 30, 1923.—6. Андронов А. А. и Хайкин С. Э., Теория колебаний, стр. 435, Ленинград, 1937.—7. Sherrington C. S. and Liddell E. G., Proc. Roy. Soc., 97—B, 488, 1925.—8. Гуляев П. И. и Шевелева В. С., Колебательная система моторной единицы. Сдано в печать в Труды Ленинградского общества естествоиспытателей, 1940.—9. Шерешевский Л. М. и Шошина Н. А., Ученые записки Лен. гос. университета, № 41, стр. 45, 1939.—10. Briscoe G., Journ. of physiol., 71, 292, 1931; 76, 52, 1932.—11. Труды Физиологического института Лен. гос. ун-та, № 14, стр. 78, 1934.

SOME JUXTAPPOSITIONS AND PERSPECTIVES IN THE DOCTRINE OF PHYSIOLOGICAL EXCITATION

A. A. Ukhtomsky

О МАКРО- И МИКРОФОТОБИОЛОГИИ

А. Г. Гурвич

В настоящее время вряд ли является необходимым указывать на все своеобразие тех (микропроцессов) в гомогенных и организованных средах, совокупность которых составляет учение о «митогенезе». Незаконность экстраполирования данных классической фотохимии и фотобиологии на область макрофотобиологии должна быть, по нашему мнению, ясна для каждого, знакомого с этой проблемой.

Но тем более необходимой и своевременной является, по нашему мнению, попытка подойти к объяснению своеобразия интересующих нас микропроцессов.

Коренное различие между эффектами, вызываемыми обычными «массивными» дозами облучения и микродозами митогенетической интенсивности, может быть сформулировано следующим образом выраженным.

Облучение обычных, больших интенсивностей навязывает облучаемым системам известные процессы, в то время как миокарды являются лишь «запалом», стартом для дальнейших, вполне автономных процессов. Малейшее нарушение этой автономности приводит к резким изменениям результирующих эффектов.

Все доступные наблюдению «митогенетические» эффекты, т. е. последствия облучения, являются результатом цепных реакций, протекающих в субстратах, подвергнутых облучению. Мы заключаем это из следующего простого факта. Число «элементарных» процессов, протекающих в субстратах, во много раз превышает общее количество поглощенных при облучении фотонов. Это вытекает из следующего простого расчета. При обычных условиях опыта общее количество фотонов, поглощаемых реагирующей системой (например, раствором или клеточной популяцией, нервными волокнами, и т. д.), не превышает нескольких тысяч и может быть сведено при известных условиях до нескольких сот и даже нескольких десятков квант.

С другой стороны, в чем бы ни выражалась ответная реакция, она является результатом огромного количества «элементарных» процессов¹ в реагирующей системе. Так, например, если речь идет о вторичном излучении, не уступающем обычному по интенсивности и распространяющемуся на очень большие объемы реагирующей системы (например, раствора), простой расчет показывает, что даже отношение излученных системой фотонов к числу поглощенных системой значительно превышает единицу. Но, помимо этого, необходимо принять, как мы увидим в дальнейшем, что каждый излученный вторично фотон является конечным звеном длинной цепи «темновых» процессов, затрагивающих огромное количество молекул системы.

Гораздо более заметно расхождение между числом поглощенных фотонов и количеством элементарных реактивных процессов в живых системах (клетках).

Если речь идет о реагирующей системе, состоящей из популяции в много миллионов (или десятков миллионов) клеток, например, о куль-

¹ Под «элементарным» процессом мы подразумеваем любой акт, в котором принимает участие одна молекула (атом), будь ли это эмиссия кванта, ионизация, диссоциация, удар второго рода или химическая реакция.

турах дрожжей или бактерий, один фотон облучения приходится на несколько тысяч (или даже десятков тысяч) клеток, и во всяком случае можно с полной уверенностью утверждать, что, как правило, одна клетка никогда не поглощает более одного фотона. Между тем стимуляция клеточного размножения, констатируемая в результате облучения, т. е. появления того или иного митоза там, где без облучения он не имел бы места, является, конечно, реакцией, в которую вовлечены огромные количества молекул.

На основании всей совокупности наших данных мы вправе утверждать, что цепные реакции, о которых идет речь, являются автономными процессами, возникающими исключительно при облучении микродозами и при неизменном условии, чтобы фотоны играли исключительно роль запала. Вмешательство фотонов в само течение реактивной цепной реакции ее нарушает.

Экспериментальное обоснование этого положения мы дадим на примере так называемого «вторичного» излучения растворов. Так как мы будем противопоставлять его во многих отношениях «первичному» излучению, представляющему собой, как мы увидим, своеобразную хемолюминисценцию, нам необходимо коснуться в нескольких словах этой последней.

Появление излучения при самых разнородных химических реакциях мы сводим в настоящее время к следующему общему принципу, сформулированному впервые Франкенбургером.

При экзотермических реакциях, о которых идет речь, появляются в числе продуктов распада в очень малых количествах свободные радикалы и атомы, вступающие немедленно в рекомбинацию. Такие процессы, как, например, $H + H$, $H + OH$ и т. п., сопряжены с высоким выделением энергии (свыше 100 больших калорий), соответствующим ультрафиолету митогенетической области. Согласно основному допущению, эта энергия, однако, не излучается непосредственно, но поглощается теми или иными из молекул (атомов), заключающихся в данной системе, и отдается ими в виде излучения. Мы имеем, таким образом, дело с флуоресценцией несколько своеобразного происхождения (обычно этот термин употребляется при излучении в ответ на облучение), которое мы обозначаем как хемофлуоресценцию.

Подобно флуоресценции в обычном смысле этого слова хемофлуоресценция не обладает селективностью. Другими словами, способное быть флуоресцентом тело поглощает неквантованную энергию, освобождающуюся при различных химических реакциях, т. е., по видимому, при рекомбинациях различных радикалов (атомов).

По приближительному расчету, один квант излучения хемофлуоресценции приходится на 10^{10} — 10^{14} реагирующих химически атомов (молекул), т. е. «выход» чрезвычайно мал даже при чрезвычайно бурных реакциях. Мы можем, таким образом, охарактеризовать хемофлуоресценцию как микропроцесс, сопровождающий макропроцессы химических реакций.

В противоположность хемофлуоресценции вторичное излучение является во всех своих слагаемых микропроцессом и возникает лишь при условии отсутствия макропроцессов. И вместе с тем именно эти микропроцессы, связанные с вторичным излучением, являются основой всех феноменов «митогенеза».

Основная характеристика вторичного излучения заключается в следующем:

1) Оно строго селективно (резонансно), т. е. возникает лишь при облучении данного субстрата теми длинами волн, которые сам субстрат испускает при иных условиях, например, при хемофлуоресценции.

2) Оно возникает лишь при условии прерывистой подачи облучения, т. е. при наличии свободных «темновых» промежутков.

3) Оно имеет скорость распространения порядка десятков метров в секунду.

4) Постулат «микродоз» должен быть осуществлен вдвойне: а) в смысле ничтожной интенсивности облучения, б) в смысле наличия темновых промежутков.

Анализ вскрывает нам до некоторой степени совокупность процессов, приводящих к этим результатам.

Выяснилось, что вторичное излучение появляется в результате цепи химических процессов, протекающих под влиянием облучения. Зависимость этих фотохимических процессов от интенсивности и ритма облучения совсем иная, чем та, которую мы констатируем для первичного излучения. Они протекают непрерывно при непрерывном облучении и приводят за сравнительно очень короткий промежуток времени к накоплению в субстрате каких-то химических тел, являющихся гасителями для вторичного излучения. В этом можно убедиться путем простого опыта. Раствор вещества, подвергающегося исследованию (глюкоза, аминокислоты, пептиды и т. п.), предварительно облучается в течение некоторого времени и лишь после этого подвергается испытанию на вторичное излучение, которое в этом случае отсутствует. После этого некоторое количество этого «отравленного» раствора прибавляется (в отношении 1 : 10) к свежему, необлученному раствору того же вещества, и смесь подвергается испытанию на способность к вторичному излучению. И в этом случае результат оказывается отрицательным.

В противоположность феномену вторичного излучения для накопления гасителя не только нет необходимости в прерывистости облучения, но, наоборот, во время каждого темнового периода происходит, повидимому, частичное восстановление первоначального состояния (распад или инактивация гасителя). Действительно, суммирование общего количества времени, потребного для появления гасителя, при прерывистом облучении дает гораздо более высокие величины, чем промежуток эффективного времени при непрерывном облучении.

Обратимость (хотя и сравнительно медленная) процессов образования гасителя была показана на одном веществе (нуклеиновой кислоте) непосредственно: через несколько часов после облучения «испорченный» облучением раствор приобрел свои первоначальные свойства.

Теперь нам становится до известной степени ясной причина необходимости подачи облучения для возникновения вторичного излучения. Оно может быть обнаружено лишь в том случае, если не гасится одновременно образующимся гасителем, который, как мы видели, в значительной степени инактивируется во время темновых периодов¹.

Этот сравнительно простой пример служит нам до известной степени ключом к пониманию всей проблемы «микродоз».

Облучение коротким ультрафиолетом, повидимому, при всех обстоятельствах вызывает фотохимические изменения субстрата, тормозящие те энергетические процессы, которые приводят к лучевой митогенетической реакции. Для создания благоприятных условий необходимо поэтому сведение фотохимических изменений до возможного минимума, что достигается как микродозами, так и прерывистой подачей облучения. Что касается самих путей возникновения вторичного излучения, то здесь мы вынуждены ограничиться некоторыми общими соображениями, опирающимися отчасти на экспериментальные данные.

Если молекула вещества АВ поглощает фотон, то возможны следующие непосредственные реакции: 1) отдача энергии обратно в виде излучения (так называемое «резонантное» излучение); 2) химическая диссоциация молекулы АВ. При этом один из радикалов, например В, может обладать при известных обстоятельствах некоторой избыточной энергией; 3) передача энергии какой-нибудь соседней молекуле в виде «удара второго рода»; 4) рассеяние энергии в виде тепловой.

¹ По крайней мере в течение тех нескольких первых минут, которые достаточны для обнаружения вторичного излучения.

Так как речь идет в нашем случае о возбуждении цепной реакции, т. е. о том или ином способе использования энергии фотона системой, то, конечно, случаи 1-й и 4-й для нас отпадают. Лишь при первичных реакциях (2-й и 3-й) возможна повторная передача энергии тем или другим способом и при этом с самыми различными последствиями. Вполне естественно допустить, что диссоциация и приводит к возникновению гасителей.

С другой стороны, та или иная молекула может при известных обстоятельствах суммировать несколько порций энергии (например, ударов второго рода, энергии рекомбинации радикалов *A* и *B*) до тех пор, пока не будет достигнут уровень возбуждения, достаточный для излучения фотона длины волны, одинаковой с фотоном облучения (вторичное излучение). Возникая в результате различных «темновых процессов», каждый фотон вторичного излучения, в том случае, если он не излучается наружу, а поглощается внутри самой реагирующей системы, является стартом для новой цепи темновых процессов, т. е. для продолжения и распространения цепной реакции.

По всей вероятности район ее распространения, т. е. охваченный цепной реакцией (до ее затухания) объем раствора, зависит именно от наличия вторичного излучения. Скорость распространения (десятки метров в секунду) является во всяком случае исключительно результатом вторичного излучения. В этом легко убедиться на основании следующего простого опыта.

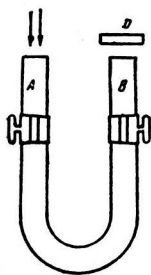


Рис. 1

U-образная трубка с двумя кранами заполняется 5% раствором глюкозы. В одном опыте через отверстие *A* производится облучение прерывистым способом. При этом детектор, помещенный перед выходом *B*, обнаруживает наличие вторичного излучения, прошедшего всю длину трубки без заметной потери времени (рис. 1).

В следующем опыте облучение через отверстие *A* ведется непрерывно, вторичное излучение при этом не получается. После облучения в течение 30 минут оба крана закрываются и содержимое колена *A* и колена *B* испытывается на наличие гасителя, возникающего, как нам известно, под влиянием облучения. Гаситель обнаруживается лишь в колене *A*, т. е. цепная реакция в этом случае, в противоположность первому опыту, или затухла, не дойдя до колена *B*, или распространяется совершенно иным ритмом, чем в первом случае.

Мы видим, что вторичному излучению принадлежит решающая роль в цепных реакциях, составляющих как бы сущность микропроцессов, совокупность которых мы и обозначаем как микрофотобиологию.

Мы не будем останавливаться на более сложных явлениях, где излучению, повидимому, также принадлежит существенная, если не решающая роль, и попытаемся несколько осветить основной вопрос, который, несомненно, возникает в связи с только что изложенными фактами.

Не является ли микрофотобиология некоторым как бы замкнутым в себе циклом явлений, несколько не отражающихся на макроявлениях, составляющих основное содержание биологии?

Нам достаточно напомнить о стимулирующем действии микродоз на клеточное размножение, чтобы ответить на этот вопрос в отрицательном смысле: микродозы приводят здесь к макроэффектам.

Но мы имеем некоторые основания придавать гораздо более общее значение микропроцессам, связанным так или иначе с митогенетическим излучением.

«Вторичное»¹ излучение может возникнуть и без первичного облучения данного субстрата, в результате возбуждения определенных кате-

¹ «Вторичным» такое излучение мы обозначаем, конечно, лишь по отношению к первичным химическим процессам.

горий молекул химическими процессами, протекающими в системе и носящими чисто местный характер, и раз возникнув, это излучение является фактором генерализации процессов по всей системе.

Возможность такого процесса можно продемонстрировать на следующем модельном опыте.

Широкая U-образная трубка, от изгиба которой отходит тонкая вертикальная трубка, заполняется слабым раствором глюкозы. Через тонкую трубку очень осторожно вводится небольшое количество какого-нибудь вещества X, в котором протекает химическая реакция. Немедленно после этого испытывается наличие излучения из одного из отверстий трубки, всегда с положительным результатом (рис. 2). При условиях опыта вещество X могло продиффундировать лишь на ничтожное расстояние и поэтому мы можем говорить о чисто местном контакте с глюкозой, который, однако, приводит к генерализованной реакции (длина вертикального колена трубки около 20 см).

Вопрос заключается теперь в том, какое значение могут приобрести такие процессы. Или, другими словами, известны ли нам и другие переходы в область «макроскопического» микропроцессов, связанных так или иначе с микродозами облучения.

Мы в состоянии дать утвердительный ответ: под влиянием обычных доз облучения на подходящих объектах обнаруживается повышение клеточной проницаемости, существенным образом нарушающее физиологическое состояние всей системы.

Опытами А. П. Потоцкой показано, что лепестки ряда цветов (пионы, левкой, шиповник) становятся после облучения прозрачными (выступление клеточного сока в интерстиции), окрашенные лепестки меняют свою окраску и выделяют часть пигмента в воду. Последнее явление еще более ярко выражено при облучении тонких пластинок красной свеклы.

И. Р. Бахромеев обнаружил чисто химическими методами повышенную проницаемость печеночных клеток под влиянием облучения. Так, например, облученная печень отдает почти в 10 раз больше глюкозы, значительно больше неорганически связанного фосфора и даже каталазы в окружающую жидкость, чем контрольные печени, не подвергавшиеся облучению.

Значение этих данных выходит далеко за пределы «частного случая», так как из них вытекают два положения основной важности: 1) интенсивность эффекта указывает на цепной характер реакций, приводящих к наблюдаемому эффекту; 2) повышение проницаемости может быть сведено лишь к нарушению структуры клеточной поверхности. Этот вывод находит и ряд иных экспериментальных подтверждений, в первую очередь на мономолекулярных пленках различных веществ, которые также разрушаются при облучении. Вместе с тем можно показать, что эти процессы протекают при участии вторичного излучения реагирующей системы.

Мы приходим, таким образом, к выводу, что непосредственным воздействием облучения является (помимо известных уже нам фотохимических процессов) и нарушение «молекулярной упорядоченности», несомненно, характерной для клеточных поверхностей, воспроизводимых моделью на мономолекулярных пленках.

С другой стороны, можно показать с значительной степенью вероятности, что вторичное излучение (являющееся сигналом цепной реакции) проводится на более или менее значительные расстояния лишь в «молекулярно-упорядоченной» среде.

Дальнейшие исследования показали, что значение «молекулярной упорядоченности» для наших основных биологических концепций очень

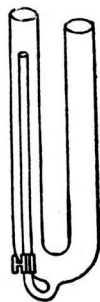


Рис. 2

велико и во многих отношениях является решающим и что само понятие далеко не укладывается в рамки мономолекулярных пленок.

Однако связанные с этими вопросами экспериментальный материал и теоретические представления слишком сложны для краткого изложения. Они легли в основу «физиологической теории протоплазмы», еще не опубликованной.

ÜBER MAKRO- UND MIKROPHOTOBIOLOGIE

A. G. Gurwitsch

АЦЕТИЛХОЛИН В РАЗЛИЧНЫХ СОСУДИСТЫХ ОБЛАСТЯХ ПРИ РЕФЛЕКТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Д. Е. Альперн и Т. Ф. Фесенко

Из лаборатории патологической физиологии (зав.— проф. Д. Е. Альперн) Центрального психоневрологического института

Вопрос о содержании ацетилхолина в различных сосудистых областях возник в связи с теми данными, которые получены были нами при вызывании глазосердечного рефлекса и одновременном исследовании вагусного вещества.

При положительном глазосердечном рефлексе (феномене Ашнера) ацетилхолин обнаруживается в венозной крови собак в 31,8% всех случаев, в венозной же крови человека в 47% случаев с положительным проявлением феномена Ашнера. При этом оказалось, что интенсивность проявления глазосердечного рефлекса не всегда адекватна количеству обнаруживаемого в венозной крови вагусного вещества. Вследствие этого явилось предположение, что артериальная кровь закономернее отражает положительный глазосердечный рефлекс, так как в результате осуществления глазосердечного рефлекса вагусное вещество из сердца при раздражении его вагусных ветвей, быть может, прежде всего попадает в артериальную кровь.

Для решения вопроса относительно образования вагусного вещества в синапсах центральной нервной системы, в частности, в центре блуждающего нерва, через который осуществляется передача нервного импульса при глазосердечном рефлексе, представлялось важным исследовать наличие ацетилхолина не только в артериальной крови, но и в венозном синусе, по которому оттекает кровь, омывающая мозг. Эти данные должны были восполнить результаты, полученные ранее при исследовании спинномозговой жидкости и обнаружении в ней вагусного вещества в связи с положительным глазосердечным рефлексом.

Вместе с тем важно было установить участие в образовании и разрушении ацетилхолина печени как одного из главных резервуаров крови на пути оттока ее из брюшной полости, органы которой очень богато снабжены вегетативной иннервацией и участвуют в вегетативных сдвигах, характерных для положительного глазосердечного рефлекса.

Таким образом, исследование крови различных сосудистых областей на содержание ацетилхолина выявляет также участие тех или других органов в образовании и разрушении вагусного вещества.

Приведенные соображения побудили нас исследовать кровь различных сосудистых областей у собак при положительном глазосердечном рефлексе. Методика исследования вагусного вещества та же, что и в предыдущих работах нашей лаборатории (см. литературу).

Приведем некоторые сравнительные данные одновременного исследования вагусного вещества: 1) в венозной крови и спинномозговой жидкости, 2) в крови венозного синуса и периферических сосудов, 3) в крови бедренной вены и бедренной артерии, 4) в крови печеночной вены, бедренной вены и бедренной артерии.

I. ВЕНОЗНАЯ КРОВЬ И СПИННОМОЗГОВАЯ ЖИДКОСТЬ

Эта серия исследований была предпринята с целью выяснить, образуется ли в центральной нервной системе вагусное вещество, обнаруживаемое в спинномозговой жидкости при положительном глазосердечном рефлексе. Как известно, при глазосердечном рефлексе центр блуждающего нерва в продолговатом мозгу рефлекторно возбуждается.

Кровь из *v. saphena* и ликвор из субокципитальной области брались одновременно во время проявления рефлекса. Один препарат мышцы пиявки погружался в кровь, а другой сегмент той же мышцы одновременно погружался в спинномозговую жидкость. В жидкостях, взятых до вызывания рефлекса, никогда не приходилось наблюдать появления вагусного вещества. Во время проявления рефлекса в крови и ликворе мы получали нередко положительную реакцию (в 31% случаев, всего 48 опытов с положительным результатом). При вызывании глазосердеч-

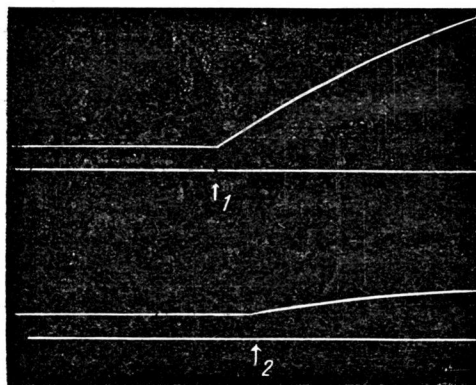


Рис. 1. Глазосердечный рефлекс у собаки (замедление пульса на 16 ударов в 1 минуту). Действие спинномозговой жидкости (1) и венозной крови (2) на эзеринизированный препарат спинной мышцы пиявки

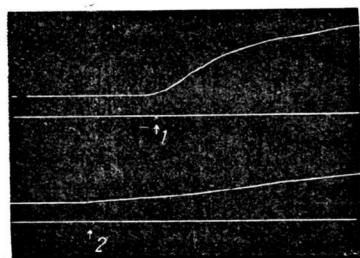


Рис. 2. Глазосердечный рефлекс у человека (замедление пульса на 14 ударов в 1 минуту). Действие спинномозговой жидкости (1) и венозной крови (2) на эзеринизированный препарат спинной мышцы пиявки

ного рефлекса реакция препарата мышцы пиявки на ликвор всегда была сильнее выражена, чем на кровь (рис. 1).

Для решения вопроса относительно места образования ацетилхолина, появляющегося в ликворе субокципитальной области при положительном глазосердечном рефлексе, были поставлены дополнительные контрольные опыты.

Контрольные опыты с инъекцией ацетилхолина в кровь эзеринизированного животного показали, что ацетилхолин из крови не переходит в спинномозговую жидкость. Исследования порций ликвора, взятых одновременно из субокципитальной и люмбальной областей, позволили убедиться в том, что ацетилхолин при положительном глазосердечном рефлексе обнаруживается только в ликворе субокципитальной области. Это обстоятельство свидетельствует о том, что ацетилхолин поступает в спинномозговую жидкость не путем диффузии из крови, а, вероятнее всего, вырабатывается при положительном глазосердечном рефлексе в центре блуждающего нерва и оттуда поступает непосредственно в ликвор субокципитальной области, где и обнаруживается прежде всего и притом в концентрации большей, чем в крови. Совершенно аналогичные данные получены были и при вызывании глазосердечного рефлекса (феномена Ашнера) у людей (рис. 2).

II. КРОВЬ ВЕНОЗНОГО СИНУСА И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ

Вывод относительно образования вагусного вещества в синапсах центральной нервной системы находит подтверждение в опытах с исследованием ацетилхолина в крови венозного синуса и бедренной вены при положительном глазосердечном рефлексе. Кровь бралась из указанных сосудистых областей одновременно. Венозный синус обнажался за 12 дней до опыта посредством трепанации черепа в соответствующем его участке. Наши наблюдения показали, что в крови синуса при положительном глазосердечном рефлексе содержится ацетилхолина больше, чем в вене. Бывает и так, что, при наличии вагусного вещества в крови венозного синуса, в крови бедренной вены оно вовсе не обнаруживается (рис. 3).

То же показали исследования ацетилхолина, одновременно произведенные в крови венозного синуса и бедренной артерии (рис. 4).

Эти данные показывают, что при положительном глазосердечном рефлексе в крови, оттекающей от мозга, содержится ацетилхолина больше, чем в периферической крови.

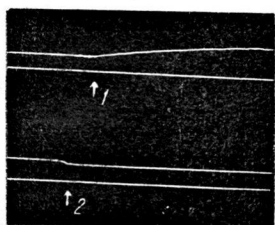


Рис. 3. Глазосердечный рефлекс у собаки (замедление пульса на 12 ударов в 1 минуту). Действие крови (1) венозного синуса и (2) бедренной вены на эзеринизированный препарат спинной мышцы пиявки

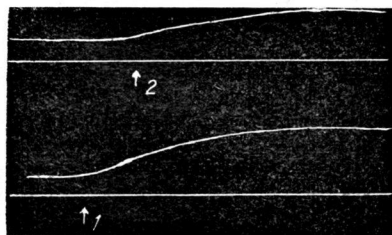


Рис. 4. Глазосердечный рефлекс у собаки (замедление пульса на 18 ударов в 1 минуту). Действие крови (1) венозного синуса и (2) бедренной артерии на эзеринизированный препарат спинной мышцы пиявки

Большее содержание вагусного вещества в крови венозного синуса сочетается с повышением в ней холинэстеразы (рис. 5). Это обстоятельство свидетельствует о том, что содержание ацетилхолина в крови венозного синуса абсолютно большее, чем в периферической венозной и артериальной крови.

III. КРОВЬ БЕДРЕННОЙ ВЕНЫ И БЕДРЕННОЙ АРТЕРИИ

При положительном глазосердечном рефлексе наиболее выражен эффект раздражения блуждающего нерва со стороны его сердечных ветвей. Как известно, о положительном глазосердечном рефлексe судят обычно по замедлению пульса. Освобождение в связи с этим вагусного вещества в сердце, возможно, находит свое наибольшее отражение в артериальной крови. В венозной крови, оттекающей от периферических тканей, ацетилхолин может при этом не быть обнаруженным, так как ткани богаты холинэстеразой, разрушающей ацетилхолин.

Мы поставили себе задачей, исследуя артериальную кровь одновременно с венозной, выяснить, насколько предположение о различном содержании вагусного вещества в артерии и вене соответствует действительности.

Всего поставлено было 20 опытов. В большинстве случаев (65%) оказалось, что в артерии содержится при положительном глазосердечном рефлексе ацетилхолина больше, чем в вене (рис. 6); наблюдались случаи, когда в вене ацетилхолина вовсе не удавалось обнаружить, тогда как в артерии он был найден.

Таким образом, сделанное предположение о месте освобождения ацетилхолина на периферии в сердце при положительном глазосердечном рефлексе нашло себе оправдание в приведенных исследованиях. К тому же эти опыты показали, что отсутствие в крови вагусного вещества в значительном количестве наших прежних опытов при вызывании глазосердечного рефлекса вероятнее всего объясняется тем, что для исследования нами бралась периферическая венозная кровь, оттекающая от тканей.

Большее содержание вагусного вещества в артериальной крови по сравнению с венозной не находит себе объяснения в снижении холинэстеразы, так как соответствующие опыты показали, что в артериальной крови при положительном глазосердечном рефлексе холинэстеразы содержится больше, чем в венозной (рис. 7).

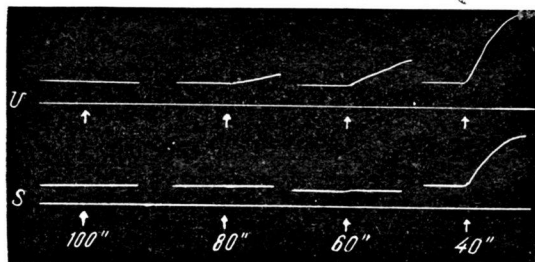


Рис. 5. Расщепление ацетилхолина кровью; *U* — кровь бедренной вены; *S* — кровь венозного синуса. Цифры означают длительность (в секундах) контакта крови с ацетилхолином

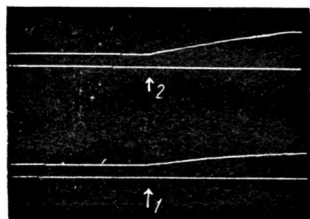


Рис. 6. Глазосердечный рефлекс у собаки (замедление пульса на 14 ударов в 1 минуту). Действие крови (*I*) бедренной артерии на эзринизированный препарат спинной мышцы пиявки

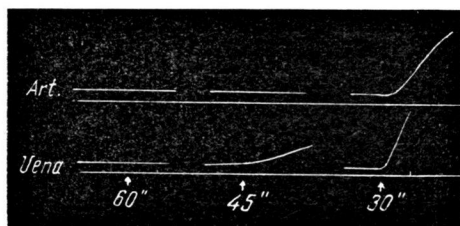


Рис. 7. Расщепление ацетилхолина кровью бедренной вены и бедренной артерии. Цифры означают длительность (в секундах) контакта крови с ацетилхолином

IV. КРОВЬ ПЕЧЕНОЧНОЙ ВЕНЫ, БЕДРЕННОЙ ВЕНЫ И БЕДРЕННОЙ АРТЕРИИ

Для исследования крови из печеночной вены у собак накладывались каноли по Лондону на *v. hepatica*. Кровь бралась одновременно из *v. hepatica*, *v. femoralis* и *art. femoralis*.

На основании наших исследований (8 опытов) при положительном глазосердечном рефлексе в крови, взятой из печеночной вены, содержится меньше ацетилхолина, чем в крови бедренной вены (рис. 8).

То же наблюдается и в отношении крови, взятой из бедренной артерии (рис. 9). Повидимому, ацетилхолин, поступающий в кровь при положительном глазосердечном рефлексе, частично разрушается, проходя через печень. Дальнейшие наблюдения, проводимые нами в этом направлении, должны выяснить участие печени в механизме регуляции химических факторов нервного возбуждения.

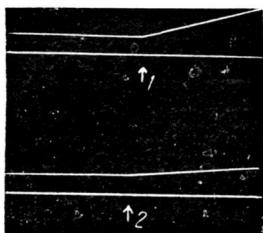


Рис. 8. Глазосердечный рефлекс у собаки (замедление пульса на 16 ударов в 1 минуту). Действие крови (1) бедренной вены и (2) печеночной вены на эзеринизированный препарат спинной мышцы пиявки

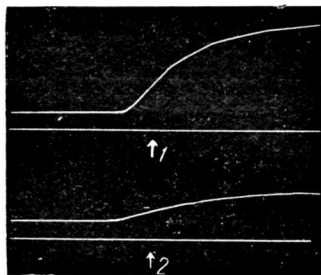


Рис. 9. Глазосердечный рефлекс у собаки (замедление пульса на 18 ударов в минуту). Действие крови (1) бедренной артерии и (2) печеночной вены на эзеринизированный препарат спинной мышцы пиявки

В ы в о д ы

1. Раздражение блуждающего нерва при осуществлении глазосердечного рефлекса сказывается различным образом на содержании ацетилхолина в различных сосудистых областях.

2. В синусе ацетилхолина больше, чем в вене и артерии. Это свидетельствует об освобождении ацетилхолина в центральной нервной системе при глазосердечном рефлексе, что согласуется с предыдущими нашими данными одновременного исследования ликвора субокципитальной области и крови. Местом образования вагусного вещества являются, таким образом, и синапсы центральной нервной системы.

3. В артериальной крови содержится больше вагусного вещества, чем в венозной. Это обстоятельство вполне вытекает из факта наибольшего освобождения при глазосердечном рефлекс вагусного вещества в левом сердце.

4. В печеночной вене ацетилхолина при положительном глазосердечном рефлекс содержится меньше, чем в бедренной артерии и вене.

5. Незначительное изменение содержания холинэстеразы в крови периферических сосудистых областей и нарастание холинэстеразы в синусе доказывают, что появление ацетилхолина сопряжено с его усиленным разрушением.

Эти данные подтверждают наше прежнее предположение относительно роли холинэстеразы как противорегулятора в химической передаче нервного импульса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альперн Д. Е. и Фесенко Т. Ф., Арх. биол. наук, 51, выпуск 1—2, 1938.—2. Альперн Д. Е. и Аносов Н. Н., Арх. биол. наук, 51, выпуск 1—2,

1938.—3. Альперн Д. Е., Химическая природа нервного возбуждения в организме человека, монография, 1939.—4. Бергер Э. И., Арх. биол. наук, 51, выпуск 1—2, 1938.

ACETYLCHOLINE IN VARIOUS VASCULAR REGIONS DURING REFLEX ACTIVITY OF THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM

D. E. Alpern and T. F. Fessenko

Laboratory of Pathophysiology (Head — Prof.
D. E. Alpern) of the Central Institute
of Psychoneurology, Kharkov

The object of the present study was to investigate the presence of «Vagusstoff» in different vascular regions in the dog during the positive oculo-cardiac reflex. A total of over 50 experiments were performed in 30 dogs. Before the experiment, the *sinus venosus* was laid bare in the animals, and in some of them cannulae were adjusted on the hepatic vein after Prof. E. S. London's method. Beside confirming previous evidence from this laboratory concerning the appearance of vagal mediator in the peripheral venous blood and the liquor during the positive oculo-cardiac reflex, the authors have established the following items:

1. The content of acetylcholine in various vascular regions is affected differently by stimulation of the vagus in eliciting the oculo-cardiac reflex.

2. The acetylcholine content in the sinus is higher than in the vein or artery. This is evidence of the liberation of acetylcholine in the central nervous system attending the oculo-cardiac reflex, in corroboration of our previous findings in experiments involving simultaneous assay of liquor from the suboccipital region and of blood. It follows from these data that the synapses of the central nervous system also take part in the formation of the «Vagusstoff».

3. Upon comparing the artery and vein, more acetylcholine is found in the arterial blood. This result is in agreement with the fact that the left heart is the site of maximal liberation of Vagusstoff in the course of the oculo-cardiac reflex.

4. In the hepatic vein there is less acetylcholine during the positive oculo-cardiac reflex than in the artery and vein.

5. The finding that the content of choline-esterase is only slightly altered in the blood of the peripheral vascular regions, but augmented in the sinus — proves that the appearance of acetylcholine is associated with its increased breakdown.

These findings confirm our former conjecture as to the rôle of choline-esterase as an agent of antagonistic control in the chemical transmission of nerve impulses.

НЕРВНАЯ ТРАВМА И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

И. А. Пигалев

Война 1914 года дала громадный материал по травматическим повреждениям различных отделов нервной системы. Особенно в этом отношении богат материал по ранению периферических нервов. Ряд своеобразных клинических явлений как отдаленных последствий нервной травмы: каузалгии, ампутационные боли, различного вида трофические расстройства, поставили во весь рост значение нервной системы в патологии такого рода болезненных проявлений. К этому времени уже хорошо была изучена вегетативная нервная система и значение ее в реакциях организма. В клинике удалось показать влияние этого отдела нервной системы на течение разного рода патологических процессов. Ряд исследователей: Meige, Bonisty, Morie, Разумовский, Loriche и др., считал причиной развития подобного рода явлений невриты симпатических сплетений. Последние являются очагом постоянного раздражения и как следствие этого — вазомоторные и трофические расстройства.

Клинические наблюдения и экспериментальные исследования, произведенные в различных направлениях, привели, таким образом, к выводу, что нервная система играет существенную роль в развитии патологических процессов. Спор велся лишь о форме участия нервной системы и о том, какой отдел в смысле трофического влияния занимает первенствующее место. Большинство авторов нервную трофику связывает исключительно с симпатической нервной системой. Постепенно накапливающийся материал в клинике и эксперименте в дальнейшем внес существенные поправки в представление о характере влияния нервной системы на течение того или иного процесса. Ряд моментов свидетельствовал, что в сложном организме нельзя отделить функцию одного отдела от другого. Они взаимно связаны друг с другом. Нарушение одного неизбежно является причиной создания новых отношений и новых реакций во всей системе. В этом направлении работами школы Сперанского был внесен ряд коренных изменений в представление о нервной трофике. Исследованиями было установлено, что последствия нервной травмы не ограничиваются только теми реакциями, которые наступают непосредственно вслед за раздражением. Спустя тот или иной срок развивается ряд явлений на отдаленных участках периферии, не связанных прямо с местом первичного раздражения. Анализ материала позволил установить, что локализация этих «местных» проявлений не случайна. В порядке развертывания картины на периферии отмечается определенная закономерность, в которой одну из главных ролей играет место начала процесса. В прежних наших опытах с односторонним повреждением одной из периферических ветвей тройничного нерва мы наблюдали развитие разного рода трофических нарушений не только в районе разветвления данного нерва, но и на противоположной, «здоровой» стороне и в ряде случаев на отдаленных участках тела, причем локализация этих поздних проявлений дистрофии довольно часто отмечалась на стороне первичного раздражения. Факты сегментарных и сагиттальных поражений на периферии естественно выдвинули предположение о наличии структурных изменений соответствующих отделов нервной системы. В ряде исследований сотрудников лаборатории было найдено, что химическая и механическая травмы одного из нервных стволов влекут за собой изменения не только в сегменте соответствующего повреждению нерва, но и в других отдаленных участках. Так, при повреждении седалищного нерва отмечаются значительные изменения в симпатическом пограничном стволе на всем его протяжении и преимущественно на стороне травмы нерва (Закарая). Спинномозговые ганглии дают более резко выраженную инфильтративную реакцию также на стороне повреждения нерва (Суслов). Аналогичные результаты были получены в лаборатории проф. Г. Н. Маркелова. В опытах с двусторонней перерезкой седалищного нерва (А. С. Вишневский) было установлено, что создание хронического очага раздражения центрального конца нерва на одной стороне резко меняет картину регенерации нерва на другой стороне. В этом отношении интересны исследования Е. К. Плечковой. Она создавала хроническое раздражение седалищного нерва путем наложения на последний металлического кольца. Спустя разные сроки собаки убивались и нервная система исследовалась гистологически. В результате обнаружено следующее: на здоровой, противоположной конечности определяются значительные изменения концевой нервной аппаратуры седалищного нерва. Здесь имелись явления дегенерации и раздражения. Наиболее резко эти изменения локализовались в периферических отделах — больше, чем в самом нервном стволе (изменение моторных блешек). В спинном мозгу — явления раздражения в клетках передних, задних и боковых столбов. Таким образом, определилась некоторая связь между развитием про-

цесса на периферии и морфологическим состоянием нервных элементов в симметричных и отдаленных участках от места первичного раздражения. Вполне понятно, что морфологические данные, служившие до некоторой степени критерием связи трофических нарушений на периферии с нервной системой, не могли дать полного представления о динамике и порядке разворачивания процесса, ибо функциональные и химические сдвиги не всегда сопровождаются морфологическими изменениями.

Перед нами встала задача охарактеризовать этот нервный процесс и с других сторон — физиологической и химической. Соответствующие исследования были произведены нами в нескольких направлениях с различными процессами: столбняк, кожные заболевания, изменения в секреторной функции околушных желез, бешенство и др.

Известно, что если животному ввести столбнячный токсин в одну из задних конечностей, то через некоторый инкубационный период в этой конечности развивается местный столбняк, который в дальнейшем переходит в общий. Если следить за порядком включения в столбнячный процесс различных мышечных групп, то можно установить, что развитие процесса идет не хаотично, а по некоторому порядку. Так, у кролика чаще всего развитие идет в сагиттальном направлении, т. е. вслед за поражением задней конечности явления столбняка при генерализации его раньше всего начинаются с одноименной передней конечности. Еще давно исследователь Гумпрехт это отметил, сказав, что по клинической картине экспериментального столбняка можно определить, куда было произведено заражение. Особенно такая сагиттальность поражения наблюдается при введении столбнячного токсина в верхний шейный симпатический узел. Такие опыты были проделаны Фенелоновым и Бобковым. У кошки спустя некоторый срок поражается сначала одноименная передняя конечность, затем на той же стороне задняя конечность. Обе ноги вытянуты, как палки, в то время как в противоположных конечностях движения мало нарушены. Развитие такой картины процесса вряд ли можно объяснить продвижением токсина и его непосредственным воздействием на соответствующие нервные элементы. Вопрос идет о своеобразной форме разворачивания специфического раздражения, вызванного в одном пункте, в данном случае верхнем шейном узле. В дальнейших исследованиях в этом направлении мы стремились уловить порядок развития процесса еще до наступления тех или иных клинических симптомов. В качестве показателей мы выбрали определение рН и температуры мышц, содержание в мышцах молочной кислоты и изменение двигательной хронаксии. Опыты, проведенные в этом направлении, позволили установить следующее: еще в инкубационном периоде столбняка, вызванного однократной инъекцией столбнячного токсина кролику под кожу или в мышцы той или иной голени, отмечаются значительные колебания двигательной хронаксии в мышцах передних конечностей в сторону удлинения. Эти колебания в первые два дня имеют значительный диапазон.

С наступлением местных явлений в задней конечности двигательная хронаксия чаще удлиняется в сагиттальном направлении. Конечно, этот процесс должен сопровождаться и изменением химизма мышц. Имеющиеся в литературе указания на изменения обмена веществ при столбнячном процессе разноречивы, а иногда и прямо противоположны. Некоторые указывают (Янсен), что местный столбнячный процесс вызывает сильные окислительные процессы. В то же время ряд других авторов на основании своих исследований сообщает, что при местном столбняке основной обмен не нарушается и накопление кислых продуктов не наблюдается. Можно думать, что данные противоречия только кажущиеся и зависят от того, что исследования производились в различные стадии заболевания. Проведенная А. Я. Шулятиковой работа по изучению изменений кислотно-щелочного равновесия в мышцах по-

казала, что картина изменения при столбнячной интоксикации идет по волнообразной кривой и зависит от стадии процесса и степени его выраженности. Быстро развивающийся столбнячный процесс вызывает подкисление мышечной ткани, причем понижение рН довольно часто отмечается еще до появления клинических симптомов заболевания. При медленно развертывающейся картине столбнячного процесса в первое время наблюдается сдвиг рН в щелочную сторону. Это подщелачивание в дальнейшем сменяется подкислением. Порядок смены колебаний рН в мышцах конечностей имеет некоторые закономерности. Если сравнивать клиническую картину развертывания процесса и картину биохимических сдвигов, то можно отметить некоторый параллелизм. В большом проценте случаев развитие столбняка идет в сагиттальном направлении. Одновременно с этим происходит в том же направлении и изменение рН мышц. В серии дальнейших исследований А. К. Даниэльсон с определением молочной кислоты в мышцах конечностей в различные периоды развития столбняка было установлено, что колебания в содержании молочной кислоты следуют тому же принципу. В период инкубации отмечается относительное повышение молочной кислоты на стороне заражения. С развитием процесса относительное повышение сменяется понижением и в большинстве случаев также в сагиттальном направлении.

Таким образом, разнообразные показатели, иллюстрирующие развитие столбнячного процесса, дают картину сдвигов в первую очередь на стороне первичного очага. Это свидетельствует, что в основе их развития лежит один и тот же механизм и что они являются лишь отражением одного из этапов процесса, развивающегося в организме по некоторым закономерностям. На примере столбняка мы могли убедиться, что движение процесса в большинстве случаев совершается в сагиттальном направлении.

Если данная закономерность является общей, то, естественно, можно предположить такую же зависимость со стороны функции других органов и систем. Для проверки высказанных соображений мы остановились на изучении влияния отдаленных нервных травм на секреторную функцию околоушных желез.

Известно, что в работе парных желез отмечается параллелизм. Если и происходят сдвиги со стороны количества слюны или ее качественного состава, то эти изменения почти всегда одинаковы для обеих парных желез. Совершенно иная картина получается, если создать в организме пункт нервного раздражения. Тогда параллелизм нарушается, причем эти нарушения раньше всего отмечаются в работе железы соответствующей стороны раздражения. Опыты, произведенные сотрудницей К. Т. Дзюбинской, позволили нам отметить, что в результате травмы седалищного нерва повышается относительное содержание хлоридов в слюне околоушной железы той же стороны. Особенно это выявляется, если во время завтрака производить болевое раздражение путем сдавливания центрального конца перерезанного нерва, причем надо отметить, что в зависимости от степени болевого раздражения можно получить диаметрально противоположные результаты. При сильном болевом раздражении количество хлоридов в слюне на стороне раздражения не повышается, а, наоборот, понижается. Здесь имеется некоторая аналогия с данными Введенского: с увеличением силы раздражения слюногонный эффект уменьшается.

Такие же закономерности были получены и в опытах, когда пунктом раздражения мы взяли одно из яичек. Минеральный состав слюны нарушался в первую очередь на стороне раздражения. В опытах Лебединского было установлено, что при хроническом раздражении седалищ-

ного нерва у собак с выведенными мочеточниками наступают нарушения в выделительной функции почек, причем эти изменения касаются главным образом почки на стороне повреждения нерва.

В опытах с введением солей таллия в седалищный нерв кролика мы в большинстве случаев могли установить, что выпадение шерсти происходило интенсивнее и продолжительнее на стороне введения таллия. Интересно, что иногда наблюдается ритм в процессе линьки: угасание последней на стороне введения и усиление на противоположной (Пигалев и Кроль-Лившиц). Смена реакций говорит о том, что они связаны с пунктом первичного раздражения только на первых этапах развития нервного процесса. Включение в последний новых нервных элементов дает уже новое периферическое отображение. Это наглядно можно видеть из следующих опытов, произведенных д-ром Потоцким. Он изучал роль нервной системы в аллергических реакциях кожи. Опыт проводился на морских свинках, зараженных туберкулезом. Аллергическая реакция вызывалась внутрикожным введением туберкулина. У части свинок на одной стороне перерезался седалищный нерв, затем через неделю на коже задних конечностей производилась реакция. В итоге оказалось, что в большинстве случаев реакция была выражена лучше на стороне повреждения нерва. Но интерес имеет не факт более высокой реактивности кожи на стороне повреждения нерва, — важно то, что такое состояние тканей не постоянно. Оно изменяется и притом в известной последовательности. Из опытов видно, что часть свинок, давших положительную реакцию на травмированную сторону и отрицательную на противоположной, спустя неделю при второй пробе дала обратную картину, т. е. отрицательную там, где была раньше положительная, и наоборот. Такую смену в реактивности кожи произвел тот процесс, который развился в нервной системе в результате травмы седалищного нерва. Не вправе ли мы сказать, что так называемое аллергическое состояние есть не что иное, как отображение на периферии того процесса, который протекает в нервной системе. Вот поэтому мы и говорим, что нервный компонент входит во все процессы и от него зависит их развитие и течение. В опытах с травмой тройничного нерва мы видим, что спустя тот или иной срок развиваются язвы не только на стороне, соответствующей повреждению нерва, но и в других областях, анатомически не связанных с пунктом первичного раздражения. Значит, ткани сделались менее устойчивыми, их реактивность резко изменилась и сапрофит для данного участка может стать вирулентным микробом. Но такое состояние тканей временное, спустя некоторое время явления исчезают и даже совсем ликвидируются, но зато вспыхивают в других областях. Такое течение процесса по кривой (затухание в одном месте, развитие в другом), такая смена «аллергического» состояния тканей говорит лишь о том, что всякое раздражение никогда не кончается только теми явлениями, которые непосредственно следуют за раздражением. Оно является лишь началом процесса, который периодически выбрасывает на периферии ряд отражений разного характера, в зависимости от того, какие элементы вовлечены в процесс и где был пункт первичного раздражения. Это и будут так называемые отдаленные последствия, которые в клинике очень часто трактуются как самостоятельные, ибо во многих случаях время первичного раздражения и время начала настоящего заболевания может исчисляться годами.

Под нашим наблюдением находились кролики, перенесшие столбняк, отравление различными алкалоидами, туберкулезные, сифилитические и др. В ряде случаев спустя длительный срок у таких кроликов развивались трофические язвы на конечностях, особенно на передних. Процесс не ограничивался только кожными покровами, но захватывал также и костную ткань, причем все эти явления отмечались главным образом на стороне ранее бывшего раздражения. Приведу несколько примеров. Кро-

лик после введения раствора соли таллия в левый седалищный нерв в течение первого месяца линял; в дальнейшем был здоров. Через 4 месяца у него развились язвы на подошвах всех конечностей, причем наиболее резко они были выражены на левых конечностях, т. е. на стороне раздражения. На рентгенограмме конечностей определялась следующая картина. На левой передней лапе — отсутствие концевой и средней фаланг V пальца, деформация суставной поверхности и краевая узора проксимального конца основной фаланги. Кости остальных конечностей изменений не представляли. Аналогичную картину мы наблюдали у части кроликов, которым была введена несмертельная доза стрихнина в мышцы левой голени. Через 6 месяцев на подошвах всех лап развились язвы. На рентгенограмме: значительная деструкция костей передних конечностей, преимущественно на стороне бывшего раздражения.

У кроликов, зараженных сифилисом в кожу мошонки, поздние проявления болезни: кератит, язвы конечностей с деструкцией костей, чаще всего развиваются на стороне заражения.

Здесь обращает на себя внимание более частое поражение костей передних конечностей в сравнении с задними. Это явление, конечно, не случайно. В опытах Залкана с сенсибилизацией морских свинок эпидермофитином в кожу одной из задних конечностей наиболее резко выраженная реакция при введении разрешающей дозы того же препарата отмечалась на коже в области плечевого пояса. На остальных участках тела, в частности, на задних конечностях, реакция отсутствовала или была крайне слаба. В известных опытах Доер с введением подпороговых доз столбнячного токсина в конечности кролика было установлено, что столбнячные явления развивались или во всех конечностях, или только в передних. Он не наблюдал ни одного случая, чтобы тетанусом поразились только задние конечности без вовлечения в процесс передних.

Все приведенные нами наблюдения над развитием и локализацией «местных» поражений или нарушений функциональной деятельности органов дают основание считать, что в основе этих изменений лежит один и тот же механизм. Этот механизм нервный. Впереди идет нервно-дистрофический процесс. Последний развивается по определенным закономерностям и имеет своим последствием местные изменения трофики тканей, что создает предпосылку для развития «местных» болезненных проявлений.

Оценка локализации «местных» поражений с неврогенной точки зрения дает возможность понять многие клинические факты.

В клинической литературе за последние годы появилось большое количество статей, посвященных так называемым вегетативным асимметриям (клиники Кроля, Маркелова, Маркова, Альперна и ряда других). Причину данных явлений большинство авторов приписывает нарушениям в вегетативной нервной системе, связывая «трофику» только с последней. Интерес не в том, через какие нервные образования совершается реализация на периферии тех или иных явлений. На известном этапе развития процесса наиболее заинтересованной может оказаться и симпатическая нервная система. Это есть только частный случай. Выше мы говорили, что в сложном организме разделить влияние различных отделов нервной системы друг от друга невозможно. Они взаимно связаны и взаимно влияют друг на друга. Наши исследования показывают, что с любого пункта нервной системы можно привести в действие ряд нервных механизмов, работа которых может проявиться на периферии разнообразными явлениями, начиная с биохимических сдвигов в тканях и кончая деструктивными процессами. С точки зрения единства работы нервной системы мы и должны рассматривать асимметричные и симметричные проявления процесса на периферии. Нижеприводимые клинические наблюдения являются доказательством высказанных соображений.

Больной М. — с детства хроническое воспаление левого среднего уха. Через несколько лет остеомиелит левой плечевой кости. Еще через несколько лет воспалительный процесс в позвоночнике с явлениями левостороннего радикулита. В возрасте 35 лет остеомиелит шейки левой бедренной кости.

Больной Б. 25 лет назад на вскрытии трупа уколол палец левой руки. В результате гнойный воспалительный процесс на левой кисти с явлениями заражения

крови. В течение 3 лет несколько раз было флегмонозное воспаление на левом плече. В дальнейшем — левосторонний паранефрит, левосторонний плеврит, флегмоны на левом бедре, левой голени, левой стопе. Два года назад появились боли в позвоночнике с явлениями левостороннего радикулита.

Больной М. — травматическое повреждение п. ulnaris dex. на уровне лучезапястного сустава. Давность повреждения три недели. Полное выпадение болевой чувствительности на кисти соответственно п. ulnaris dex. Гипестезия на всей правой руке и правой половине туловища до пупка. После операции сшивания нерва явления понижения болевой чувствительности исчезли, а затем вновь появились, но в меньшей степени, и только через полгода чувствительность на туловище и левой руке вернулась к норме.

Больная А. — ранение правого срединного нерва в нижней трети предплечья. Операция сшивания нерва. Через 2 года почти полное восстановление. При тяжелой работе появляются боли во всей руке. Через некоторое время к этому присоединяются подергивания в мышцах предплечья, плеча, правой половины шеи. Иногда дело кончается настоящей джексоновской эпилепсией.

Больная Р. — туберкулезный очаг на правой голени. При исследовании хроаксии найдено значительное удлинение последней на стороне поражения и наибольшее удлинение было на кисти руки той же половины.

Примеров подобного рода разворачивания процесса в сагиттальном направлении мы имеем значительное количество. Они касаются самых разнообразных заболеваний.

Выше мы указывали, что то или иное раздражение нерва вызывает ряд биохимических сдвигов в тканях. Надо полагать, что в этом отношении головной мозг не является исключением.

Раздражение на периферии должно иметь своим последствием изменения в соответствующих отделах центральной нервной системы. Судить об этих изменениях можно, во-первых, на основании химического анализа мозга, во-вторых, по функциональному состоянию некоторых периферических аппаратов и, наконец, по изменению сорбционной способности мозговой ткани по отношению к различным агентам, введенным непосредственно в район центральной нервной системы или в кровь. Первые свои опыты мы провели с лабораторным бешенством. Известно, что фиксированный вирус бешенства, введенный субарахноидально кролику, вызывает заболевание через 4 дня. Мозг, взятый в период инкубации в разные сроки, оказывается вирулентным лишь через 3 суток. Мы предположили, что для развития вируса в мозгу требуются определенные условия и что нарушение этих условий повлечет за собой изменения в развитии вируса. Если при повреждении периферического нерва наступает ряд нарушений в отдаленных участках тела, то можно допустить, что одностороннее раздражение, например, седалищного нерва будет иметь своим последствием изменение химического фона в соответствующем полушарии головного мозга, что так или иначе скажется на развитии вируса бешенства.

Для проверки был проведен ряд экспериментов, сущность которых заключалась в следующем. У кролика обнажался на одной стороне седалищный нерв. В последний вводился 2% раствор формалина в количестве 0,1—0,2 см³. Нерв в месте вздутия перерезался. Тотчас после этого кролик субарахноидально заражался бешенством. Через три дня, в период инкубации, кролик убивался. Из кусочков коры обоих полушарий приготовлялась эмульсия. Последней заражались нормальные кролики. В итоге оказалось, что кролики, зараженные эмульсией из коры полушария, одноименного со стороной перерезки седалищного нерва, все заболевали бешенством в обычные сроки, в то время как кролики, зараженные эмульсией из противоположного полушария, не заболевали или же заболевали после более длительной инкубации.

Вместо обычных 4 дней первые признаки болезни начинались через 6—8—12 дней. Интересно, что в этих условиях изменялась и картина бешенства. Последняя более напоминала уличное бешенство.

Полученные факты интересны в двух отношениях: во-первых, путем создания очага раздражения на периферии можно изменить состояние соответствующего полушария мозга, и, во-вторых, такое изменение среды влияет и на биологию самого вируса.

В описанных опытах мы изменяли состояние полушарий мозга путем механической и химической травмы седалищного нерва. Такое вмешательство создает ряд ненормальных импульсов с периферии в центральную нервную систему, что и сказывается изменением состояния центральных аппаратов и в первую очередь соответствующего полушария мозга. Если причиной различного развития вируса бешенства в полушариях мозга являются новые импульсы, развившиеся в результате травмы нерва, то можно допустить, что и другая форма раздражения должна дать такой же эффект. Для проверки этого положения мы взяли столбнячный токсин. Последний вводили в одну из задних конечностей в дозе, вызывающей местные явления на 3-й день. Одновременно с введением столбнячного токсина кролики субарахноидально заражались бешенством. Через 3 дня в период инкубации кролик убивался и из коры каждого полушария приготавлилась эмульсия, которой заражались нормальные кролики. В результате и здесь оказалось, что кролики, зараженные эмульсией из коры полушария, одноименного со стороной введения токсина, все заболели, в то время как зараженные корой противоположного полушария оставались здоровыми или же заболели после более длинной инкубации.

Таким образом, видим, что, независимо от характера взятого раздражителя, вызванное им раздражение произвело «перестройку» в соответствующем полушарии мозга, в результате чего вирус бешенства, введенный непосредственно в район центральной нервной системы, развивался неодинаково в полушариях мозга.

Имея эти данные, перед нами встал вопрос, какие же изменения происходят в полушариях. В первых своих исследованиях мы остановились на определении молочной кислоты в полушариях после одностороннего раздражения седалищного нерва. Соответствующие опыты были произведены совместно с О. П. Членовой.

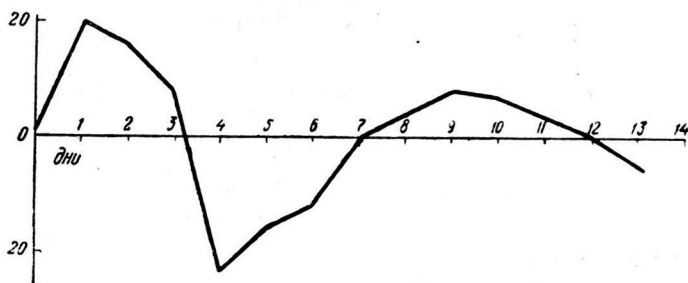
Опыты проводились следующим образом: у кролика под наркозом обнажался седалищный нерв. Последний раздражался током от катушки Дюбуа-Реймонда в течение 10 минут, после чего кролик убивался обескровливанием. Тотчас вскрывалась полость черепа, извлекался большой мозг, разрезался строго по средней линии, и каждое полушарие одновременно помещалось в бюксы с метафосфорной кислотой, где они измельчались. Затем определялась молочная кислота.

В результате оказалось, что в полушарии, соответствующем стороне раздражения нерва, количество молочной кислоты было всегда больше, чем в противоположном. В качестве иллюстрации приводим сводную таблицу одной из серий таких опытов.

Эти данные острого опыта. Для нас представляло большой интерес, какое же будет соотношение в условиях хронического раздражения седалищного нерва. С этой целью мы произвели одностороннюю перерезку седалищного нерва и затем через разные сроки — через 1—2—5—10—15—30 дней и несколько месяцев — производилось исследование содержания молочной кислоты в полушариях мозга. В итоге мы отметили следующее: в первые два-три дня в полушарии на стороне перерезки нерва количество молочной кислоты было больше, чем в противоположном. В течение следующих дней эта разница сглаживается и переходит в отрицательную, т. е. количество молочной кислоты в полушарии, соответствующем стороне раздражения, становится меньше, чем в противоположной. В дальнейшем эта разница опять исчезает.

Таблица 1

Раздражение седалищного нерва	Количество молочной кислоты в полушариях в мг %		Разница	Раздражение седалищного нерва	Количество молочной кислоты в полушариях в мг %		Разница
	правом	левом			правом	левом	
Левого	70,0	90,0	20,0	Правого	90,0	43,0	47,0
»	85,0	103,8	18,8	»	84,2	75,0	9,2
»	77,9	98,3	20,4	»	114,0	90,0	24,0
»	108,0	128,9	28,9	»	108,0	86,9	21,1
»	87,0	114,0	27,0	»	167,0	144,0	23,0
»	86,0	133,0	47,0	»	72,9	56,5	16,4
»	99,1	116,2	17,1	»	118,7	109,1	9,6
»	105,6	112,1	6,5	»	136,3	125,5	10,8
»	125,9	148,1	22,2	»	148,5	132,2	16,3
»	101,6	116,4	14,8	»	143,4	116,6	26,8
Среднее	94,6	116,0	21,4	Среднее	118,3	97,9	20,4



Колебания относительной разницы в содержании молочной кислоты в полушариях мозга в разные сроки после травмы седалищного нерва

Таким образом, колебания в содержании молочной кислоты в полушариях мозга совершаются по какой-то волнообразной кривой. Графически это представлено на кривой.

В дальнейшем мы так же, как и в опытах с бешенством, в качестве раздражителя периферии применили столбнячный токсин (опыты Шулятиковой). Последний вводился в мышцы одной из задних конечностей. Кролики убивались через разные сроки после заражения — через 1—2—3—4—5 дней. Полушария исследовались на содержание молочной кислоты. В результате оказалось следующее: в период инкубации и развития местных явлений количество молочной кислоты в полушарии, одноименном со стороной заражения, было меньше, чем в противоположном. В дальнейшие дни с развитием столбняка эта разница уменьшается и через 5—6 дней наблюдается обратная картина — в полушарии на стороне заражения молочной кислоты становится уже больше, чем в противоположной. Интересно, что подобная смена колебаний зависит от величины взятой дозы столбнячного токсина.

При введении больших доз, когда столбнячные явления развиваются быстро, — колебания в содержании молочной кислоты начинаются с увеличения на стороне заражения. В дальнейшем оно сменяется уменьшением. Таким образом, и в этой постановке опытов отмечается также волнообразность колебаний содержания молочной кислоты, как и в

условиях хронического раздражения нерва. Мы здесь не касаемся вопроса, за счет чего происходит разница в содержании молочной кислоты. Есть ли она результат большего притока сахара в соответствующее полушарие, или же она является следствием более интенсивного обмена — это предмет наших дальнейших исследований. Для нас был важен сам факт, что под влиянием раздражения на периферии происходят какие-то изменения в полушариях мозга и притом неодинакового характера в каждом из них. Эти изменения, в частности, колебания в содержании молочной кислоты, протекают по волнообразной кривой, что является уже некоторой характеристикой «движения» нервного процесса.

Выше мы говорили, что судить о происшедших сдвигах в полушариях мозга можно по отношению мозговой ткани к агентам, введенным в кровь или непосредственно в район центральной нервной системы. На примере бешенства нам удалось показать, что в условиях одностороннего раздражения седалищного нерва степень вирулентности полушарий различна. Может быть, также различие в «поведении» полушарий скажется и по отношению агентов небактериологического порядка. Для проверки были поставлены соответствующие опыты с внутривенным введением мышьяка (опыты Г. С. Салтыкова). В итоге мы получили следующую картину. При одностороннем раздражении седалищного нерва с одновременным внутривенным введением мышьяка количество последнего было больше в полушарии, противоположном стороне раздражения. Приводим некоторые цифровые данные.

Таблица 2. Количество мышьяка в полушариях мозга при раздражении седалищного нерва (мышьяк вычислялся в γ на 1,2 мозга)

Раздражение седалищного нерва	Количество мышьяка в полушариях в мг%		Разница
	правом	левом	
Левого	5,90	4,35	1,55
»	1,89	1,33	0,56
»	2,90	2,00	0,9
»	3,20	2,10	1,1
Правого	1,95	3,42	1,47
»	1,70	13,1	11,4
»	6,5	10,0	3,5
»	2,1	14,5	12,4

Эти данные показывают, что в условиях раздражения периферического нерва адсорбция нервной тканью химических агентов неодинакова в том и другом полушариях. Полушарие, противоположное стороне раздражения, содержит мышьяка больше. В некоторых случаях эта разница доходит до значительной величины. Надо сказать, что вообще весь мозг в условиях раздражения нерва адсорбирует мышьяка больше, чем в норме, т. е. без раздражения.

Вопрос, почему мышьяка в противоположном полушарии больше, чем в одноименном со стороной раздражения, остается открытым. Можно провести лишь некоторую аналогию с процессом витальной окраски. Известно, что клетки тканей в нормальных условиях не способны адсорбировать в значительных количествах витальные красители. Но если клетка под влиянием каких-либо воздействий выводится из состояния физиологического равновесия, то их адсорбционная способность уве-

личивается. В результате протоплазма связывает краску в большей степени (Д. Н. Насонов). Возможно, что и в наших опытах нервные элементы полушария, противоположного стороне раздражения нерва, в этом отношении изменили свое состояние в большей степени, чем клетки одноименного полушария; в итоге адсорбция мышьяка увеличилась.

Таким образом, мы видим, что одностороннее раздражение на периферии вызывает ряд изменений в полушариях мозга. Эти изменения касаются как нарушений со стороны одной из фаз углеводного обмена, так и изменения сорбционной способности мозговой ткани. Конечно, подобные сдвиги должны получить то или иное отражение на периферии в виде каких-либо функциональных сдвигов со стороны периферических аппаратов. В этом отношении наиболее удобным и интересным объектом для исследования является сетчатка глаза. Как известно, центр для левой (височной) половины сетчатки находится в левой затылочной доле, а для правой (носовой) части — в затылочной доле правого полушария. Можно думать, что одностороннее раздражение на периферии неодинаково отразится на состоянии световой чувствительности обеих половин сетчатки глаза. Произведенные в этом направлении доктором Давыдовым исследования на людях показали, что одностороннее облучение ультрафиолетовыми лучами области левой лопатки вызывало неодинаковые колебания световой чувствительности обеих половин сетчатки левого глаза, а именно, световая чувствительность левой (височной) половины делается более высокой, чем правой (носовой) части сетчатки.

Приведенные опыты показывают, что раздражение кожных рецепторов на одной стороне тела вызывает неодинаковые сдвиги в полушариях мозга, что сказывается, в частности, на изменении порога чувствительности сетчатки глаза. Интересно то обстоятельство, что такое расхождение адаптометрических кривых сохраняется в течение нескольких следующих дней, и только постепенно состояние сетчатки приходит к исходному.

Представленные материалы свидетельствуют, что если центр влияет на периферию, то и периферия в свою очередь посылает в центральную нервную систему импульсы, которые существенным образом могут изменить на некоторый отрезок времени состояние соответствующих отделов мозга, а последние в свою очередь вызовут ряд нарушений на периферии. Эти данные говорят, что центральная нервная система по отношению к пункту первичного раздражения есть такая же периферия, как и остальные ткани организма.

Подводя итоги всему материалу, мы можем сказать, что любое достаточной силы раздражение имеет своим последствием развитие в организме процесса, протекающего по определенным закономерностям, в основе которых лежит нервный механизм. Этот процесс на разных этапах своего развития дает то или иное отражение на периферии в виде разного рода нарушений функционального, химического и морфологического порядка, что является некоторой характеристикой «движения» данного процесса.

NEURAL TRAUMA AND ITS CONSEQUENCES

I. A. Pigalev

SUR LA CONSTITUTION ET LES FACTEURS EXOGENES DANS L'ORIGINE DE DIFFERENTS CANCERS

N. Dobrovolskaïa-Zavadskaïa

(Institut du Radium de l'Université de Paris)

Nous entendons, sous le nom de «constitution», cette partie de notre organisation qui nous est transmise de nos antécédents et de laquelle les facteurs exogènes ne sont pas responsables.

L'objet qui se prête le mieux à l'étude du facteur endogène dans l'origine du cancer, est l'adénocarcinome de la mamelle chez la souris. Une méthode qui permet de déceler ce facteur, consiste à élever des races pédigrées, suivant les règles de la génétique, et à observer les proportions dans lesquelles se produit la transmission héréditaire de cette tumeur d'une génération à une autre. L'utilisation de cette méthode a été faite sur une grande échelle en Amérique par Tyzzer (1907), Lathrop et Loeb (depuis 1913), Little (1916), Lynch (1924) et surtout Maud Slye (depuis 1914).

Nos propres expériences datent de treize ans et elles nous ont permis de constituer 50 lignées environ, avec des taux de cancer de la mamelle chez les femelles, variant de 0 à 71 p. c. Les conditions de milieu, d'habitation, de nourriture, d'hygiène générale, etc. sont entretenues aussi uniformes que possible pour toutes ces lignées.

L'importance du facteur constitutionnel peut être démontrée par le rapprochement des données concernant les deux séries de nos lignées déjà éteintes. La totalité des cas de malignité est de 10,4 p. c. chez les mâles et de 44,1 p. c. chez les femelles d'origine cancéreuse (tableau 1); la totalité des cas de malignité n'est que de 1,4 p. c. chez les mâles et de 11,3 p. c. chez les femelles d'origine non-cancéreuse. La différence est encore plus flagrante quand on envisage l'adénocarcinome de la mamelle seul: 35,2 p. c. pour les femelles des lignées d'origine cancéreuse et 6,7 p. c. pour les femelles des lignées d'origine non cancéreuse.

Nous avons pu également démontrer, en accord avec nos prédécesseurs, l'existence de facteurs endogènes non seulement pour l'adénocarcinome de la mamelle (C. r. Soc. biol. depuis 1929, Journ. of Genet., 1933, vol. XXVII), mais aussi pour le sarcome (lignée IV, A. J. of Cancer, 1933, vol. XVIII) et pour le lymphadénome (lignée III, C. r. Soc. biol., 1932, t. CIX).

La proportion des cancers de la mamelle que nous avons obtenue dans l'ensemble des lignées descendant de mères cancéreuses, est en moyenne de 47 p. c. chez les femelles, c'est-à-dire qu'elle se rapproche de la formule 1:1 caractéristique de rétrocroisement (hybride $\times$ récessif) pour un facteur mendélien simple. En réalité, ce n'est pas si simple que cela. Nous avons observé, dans la lignée R III, une accumulation de cancers mammaires siégeant sur la nuque (localisation extrêmement rare dans les autres lignées) et la transmission de cette localisation d'une génération à une autre. Ce fait révèle l'existence, du moins pour la localisation, d'un facteur héréditaire supplémentaire du type «modifying factors», ou bien d'un facteur externe qui n'a pas pu être répété jusqu'ici, mais qui est néanmoins celui qui déclenche le processus néoplasique, peut-être aussi bien chez la femme que chez la souris.

On connaît l'idée de Borrel (1906) que c'est une filaire (*Muspicea borreli*), vecteur supposé d'un virus spécial, qui pénètre dans le plan mammaire et par l'irritation qu'elle produit, fait surgir des nodules minimes, points de départ d'adénocarcinome de la mamelle. Nous avons trouvé (1929) dans les souris de nos lignées cancéreuses, ces nodules initiaux et, dans un nombre limité de cas, des filaires. Mais le plus souvent, il n'y avait pas de filaire ni au voisinage de ces nodules, ni ailleurs chez ces souris; d'autre part, en présence de la filaire, il n'y avait souvent pas de nodule.

Néanmoins, l'intérêt théorique et pratique que présente ce facteur localisateur, nous a fait entreprendre toute une série de recherches dans



Fig. 1. ♀ 23 747 F₁. Cicatrice au niveau de l'émanation dans l'aîne gauche, tumeur de l'aisselle droite

le but de déterminer, par un facteur externe, la localisation d'un adénocarcinome de la mamelle. Nous avons utilisé pour cela des souris femelles génétiquement prédisposées à développer ce cancer (lignée R III, 71 p. c.) et comme agent externe, des tubes nus de radon à doses très faibles (0,08—0,12 mc.) introduits dans le plan mammaire de l'aîne gauche. Vu les altérations évidentes que cette intervention produit dans les tissus environnants, nous attendions une augmentation sensible d'adénocarcinomes à ce niveau, d'autant plus que l'aîne gauche ne présente aucune particularité dans la topographie de ces tumeurs chez la souris et que l'on y voit de temps en temps une tumeur de la mamelle se développer spontanément.

Nos prévisions ne se sont réalisées à aucun degré: les cancers de la mamelle se sont développés en quantité ailleurs (22 sur 33 tumeurs—66 p. c.), et presque pas au niveau du tube (fig. 1). Quelques adénocarcinomes qui se sont trouvés au voisinage du foyer radioactif, ont subi son influence sous forme de modifications de leur structure histologique: métaplasie de l'épithélium glandulaire en épithélium pavimenteux, apparition de cellules glandulaires étirées, transformation sarcomateuse du stroma, etc. Dans un adénocarcinome, le tube s'est trouvé au centre de la tumeur (fig. 2). La croissance de cette tumeur fut tellement rapide (énorme quantité de mitoses) que la structure d'adénocarcinome est restée très peu différenciée, et la tumeur accusait plutôt un caractère embryonnaire. Parmi les 11 tumeurs localisées au voisinage du tube, la majorité étaient des sarcomes et des épithéliomas pavimenteux sans aucune adjonction d'adénocarcinome.

Le nombre total de tumeurs (33 sur 47 animaux—70,2 p. c.) ne dépasse pas le taux caractéristiques de la lignée R III, malgré qu'il n'y ait peut-être une petite augmentation du nombre de tumeurs dans l'aîne gauche ($\frac{1}{3}$ au lieu de $\frac{1}{4}$, en considérant l'aîne gauche et les parties environnantes comme $\frac{1}{4}$ du corps). En tout cas, cette augmentation n'a pas eu lieu aux dépens d'adénocarcinomes, mais de toutes autres formes histologiques (fig. 3).

La prédominance flagrante (66 p. c.) d'adénocarcinomes à localisation autre que la région traitée, démontre l'incapacité de l'agent externe

utilisé d'influencer cette forme de malignité, et fait ressortir quelque autre mécanisme, peut-être un autre agent exogène qui nous échappe, ou plutôt un facteur endogène, constitutionnel. En faveur de cette dernière hypothèse plaide toute une série d'investigations ayant pour but le rapport qui existe entre la survenance du cancer mammaire et la fonction de certaines glandes endocrines chez la souris (Lathrop et Loeb, 1916; Loeb, 1919; Cori, 1927; Murray, 1927—1928; Lacassagne, 1932, etc.).

Il a été établi, au cours de ces travaux, que la castration peut supprimer le cancer de la mamelle dans une lignée prédisposée à ce cancer, mais à une condition que cette castration soit faite pas plus tard que 15 à 20 jour après la naissance (Cori, Murray). D'autre part, on a été

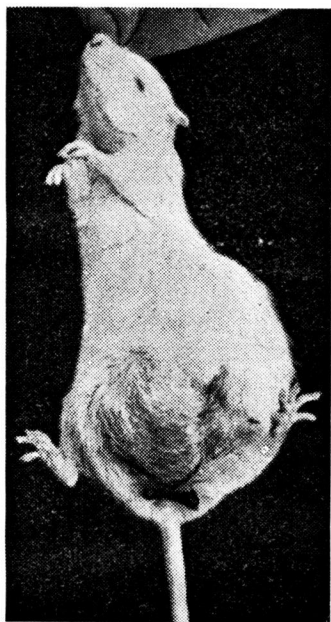


Fig. 2. ♀ 23 610 RIII. Tumeur à croissance rapide tout autour du tube d'émission

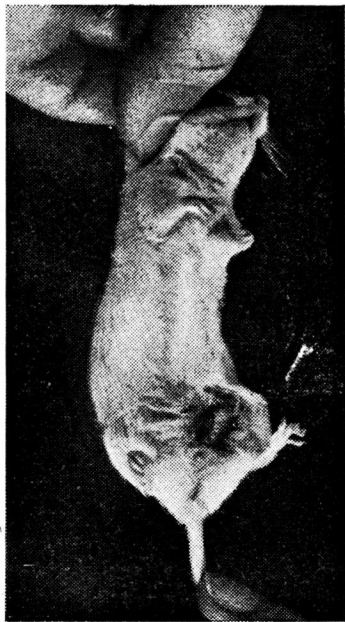


Fig. 3. ♀ 23 684 RIII. Epithélioma pavimenteux à cordons minces comprimés par le stroma d'aspect sarcomateux, au niveau du tube d'émission du radium

amené à réaliser la nécessité de commencer les injections de folliculine, dans le but de provoquer des cancers mammaires chez les mâles, également à peu près à cet âge (Lacassagne). Ces faits nous mettent devant l'existence probable d'un mécanisme physiologique déterminé dont le fonctionnement commence très tôt, c'est-à-dire d'un mécanisme organique, constitutionnel, endogène.

Ce que nous appelons en génétique «facteur cancer», n'est-ce en réalité, dans le cas du cancer mammaire, qu'un centre évolutif dans le plasma germinatif orientant le développement morphologique et les potentialités fonctionnelles de certains organes endocriniens? Et le mécanisme d'éclosion d'un adénocarcinome de la mamelle, ne réside-t-il pas dans une hyperfonction, ou bien disfonction ovarienne qui, à son tour, se trouve subordonnée au fonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse? Mais ce mécanisme général ne suffirait pas pour expliquer la possibilité

de la transmission héréditaire d'une localisation particulière, comme celle de la nuque chez nos souris (Mschr. f. Krebsbekämpfung, 1934), ou bien les cas nombreux de la pratique humaine recueillis par Vigne (1924), celui de Sibley (1859), un cancer du sein gauche chez une mère et ces cinq filles, etc. La possibilité de cette transmission révèle la nature endogène de tout le phénomène et rend très probable l'existence d'un facteur héréditaire supplémentaire dont le mécanisme d'action reste pour tant obscur.

Malgré toute la complexité du sujet, les faits établis par l'expérimentation et discutés plus haut, nous amènent à la conclusion que le cancer de la glande mammaire est par excellence un cancer endocrinien, dans l'origine duquel le rôle principal est joué par des facteurs endogènes.

Un autre fait établi par l'expérimentation, est la réponse locale à l'action d'un foyer radioactif par le développement d'un sarcome ou d'un épithélioma pavimenteux (analogie avec le cancer des radiologistes); la modification de la structure histologique d'un adénocarcinome se trouvant au voisinage du foyer, va également dans ces deux directions: métaplasie de l'épithélium glandulaire en un épithélium pavimenteux et transformation sarcomateuse du stroma. Cette constatation, ne signifie-t-elle pas que la part des agents endogènes d'un côté, et des agents exogènes — de l'autre, n'est pas la même pour toutes les formes de malignité?

Pour vérifier cette idée par rapport à l'épithélioma pavimenteux, des recherches spéciales ont été entreprises [en collaboration avec M. Olch (1934) et M. Garrido (1936)] dans lesquelles on s'est servi de goudron comme agent cancérigène externe certain. Les animaux badigeonnés (tous des mâles) appartenaient à 16 lignées génétiquement différentes, et dont 10 étaient d'origine française et 6 d'origine américaine (descendant des lignées du Dr. Little et de ses collaborateurs). La potentialité cancérigène spontanée variait dans ces lignées de 0 (lignées XXX, XXXIX, XLII, XLI) à 71 p. c. (lignée R III).

Toutes ces lignées sauf une (lignée XVIII), aussi bien prédisposées au cancer spontané que celles non-prédisposées, ont réagi au goudronnage (dans des proportions différentes, mais sans une corrélation avec la prédisposition cancérigène naturelle) par la formation d'épithéliomas pavimenteux, ou du moins, des altérations précancéreuses (lignée XIX). La survie et le nombre d'animaux dans la lignée XVIII (malheureusement éteinte) n'ont pas été suffisants pour que le résultat négatif puisse être considéré comme probant.

Cette constatation expérimentale, vu le nombre, la variété de potentialités génétiques et la variété d'origine des lignées mises à l'épreuve, rend en général très peu probable l'existence d'une lignée complètement réfractaire au cancer du goudron; elle fait ressortir en même temps la prédominance du facteur externe dans l'origine de ce cancer et la puissance cancérigène du goudron, surmontant toute la résistance naturelle individuelle (se manifestant dans l'éclosion plus ou moins tardive de cancers). La portée sociale de cette constatation est évidente pour toutes les industries dans lesquelles le goudron est utilisé comme matériel.

Cette insuffisance de résistance naturelle contre le cancer du goudron, même dans les lignées réfractaires au cancer de la mamelle, peut être une manifestation phénotypique de l'inactivité du facteur génétique «non-cancer» pour l'épithélioma pavimenteux; l'inactivité de son allélomorphe «cancer» trouverait alors sa preuve dans la rareté extrême de tumeurs spontanées de ce genre chez la souris. D'autre part, cette rareté peut aussi signifier que ce que l'on observe comme «cancer» ou «non-cancer»,

n'est pas un phénomène simple, mais dépendant de la multiplicité de facteurs génétiques.

La vérification ultérieure de ces idées a été faite avec le 1:2:5:6-dibenzanthracène comme facteur exogène, sur un grand nombre d'animaux de nos lignées à potentialité cancérigène variée. Les résultats confirmant et développant ce qui a été exposé plus haut, ont été rapportés au Congrès International du Cancer à Atlantic City, 1939.

En résumé, le rôle relatif de facteurs endogènes et de facteurs exogènes dans l'origine de différents cancers a été étudié au moyen de l'expérimentation sur des lignées nombreuses, séparées génétiquement, d'origine différente et variant beaucoup en ce qui concerne leur potentialité cancérigène spontanée.

Comme résultat de cette étude, deux types de pathogénèse néoplasique se sont dégagés. Le premier est représenté chez la souris par l'adénocarcinome de la mamelle, tumeur dont la nature endocrinienne est très probable et dans l'origine de laquelle les facteurs endogènes prédominent à tel point que même la localisation de cette tumeur n'a pas jusqu'ici pu être influencée par l'intervention externe.

Le deuxième type se révèle dans l'épithélioma pavimenteux du goudron et dans le sarcome provoqué par l'injection du 1:2:5:6-dibenzanthracène, dans lesquels les particularités constitutionnelles s'effacent presque complètement devant la puissance du facteur exogène.

En est-il ainsi pour les autres cancers d'épithélium pavimenteux? C'est cela que doit élucider l'expérimentation ultérieure. Ce travail a été

Tableau 1. Cas de néoplasie dans les 15 lignées de souris (lignées II, III, V, VI, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVIII et C), descendant chacune d'une femelle cancéreuse

Type de néoplasie	Mâles : 768 nombre de cas	P. cent	Femelles : 825 nombre de cas	P. cent
Sarcome	13	1,7	18	2,2
Lymphadénome	49	6,4	42	5,1
Epithélioma pavimenteux et autres tumeurs	18	2,3	14	1,7
Adénocarcinome mammaire	0		290	35,2
Totaux	80	10,4	364	44,1

Tableau 2. Cas de néoplasie dans les 12 lignées de souris (lignées VI, VII, VIII, XIV, YR, RI, RII, IVa, BO, XXVI, XXXI, et XXXVI) provenant de parents non-cancéreux

Type de néoplasie	Mâles : 639 nombre de cas	P. cent	Femelles : 746 nombre de cas	P. cent
Sarcome	1	0,1	4	0,5
Lymphadénome	7	1,0	27	3,6
Epithélioma pavimenteux et autres tumeurs	2	0,3	3	0,4
Adénocarcinome mammaire	0		50	6,7
Totaux	10	1,4	84	11,3

fait en partie sous les auspices de l'International Cancer Research Foundation, président: M. William H. Donner.

BIBLIOGRAPHIE

1. Borrel A., Bull. Assoc. fr. du cancer, 17, p. 700—707, 1928.—2. Cori C. F., J. exp. med., 45, p. 983—991, 1927.—3. Dobrovolskaïa-Zavadskaïa N., C. r. Soc. biol., 101, p. 518—520, 1929.—4. Dobrovolskaïa-Zavadskaïa N. et Kobozieff N., C. r. Soc. biol., 102, p. 307—309, 1929.—5. Dobrovolskaïa-Zavadskaïa et Olch I., C. r. Soc. biol., 115, p. 273 à 276, 1934.—6. Dobrovolskaïa-Zavadskaïa et Garrido F., C. r. Soc. biol., 122, p. 509 à 511, 1936.—7. Dobrovolskaïa-Zavadskaïa et Adamova N., Bull. Assoc. fr. du cancer, 27, p. 308—341, 1938.—8. Lacassagne A., C. r. Acad. sc., 195, p. 630, 1932.—9. Lathrop A. E. C. et Loeb L., Proc. Soc. exper. biol. a. med., 11, p. 34—38, 1913; J. exper. med., 22, p. 646—713; J. cancer research, 4, p. 137—179, 1919; J. exper. med., 23, p. 475—500, 1918.—10. Little C. C., Scient. monthly, 3, p. 196—202, 1916.—11. Little C. C. a. Tyzzer E. E., J. m. research, 38, p. 393—453, 1915; J. exper. zool., 81, p. 307—326, 1920; Science, 51, p. 467—468, 1920; The inheritance of a predisposition to cancer in man, Eugenics, genetics and the family, 1, p. 186—190, Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1923.—12. Little C. C. a. Strong L. C., J. exper. zool., 41, p. 93—114, 1924; Evidence that cancer is not a simple mendelian recessive, J. cancer research, 12, p. 30—46, 1928.—13. Loeb L. a. Lathrop A. E. C., J. cancer research, 4, p. 65—69, 1919.—14. Lynch C.-J., J. exper. med., 39, p. 481—495, 1924; J. exper. med., 46, p. 917—933, 1927.—15. Murray W. S., J. cancer research, 12, p. 18, 1928.—16. Slye M., Zschr. f. Krebsforsch., 13, p. 500—504, 1914; J. med. research, 30, p. 281—298, 1914.—17. Slye M., Holmes H. F. a. Wells H. G., J. med. research, 30, p. 417—442, 1914; Heredity in relation to cancer. Our present knowledge of heredity, W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1925; J. cancer research, 10, p. 15—49, 1926.—18. Slye M., Paris médical, 16, p. 257—274, 1926; Ann. surg., 93, p. 40—49, 1931.—19. Tyzzer E. E., J. med. research, 17, p. 199—211, 1907; 21, p. 479—518, 1909.

О КОНСТИТУЦИИ ОРГАНИЗМА И О РОЛИ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В ПРОИСХОЖДЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ РАКОВЫХ ОПУХОЛЕЙ

Н. Добровольская-Завадская

Радиевый Институт Университета, Париж

Автором была изучена роль эндогенных и экзогенных факторов в происхождении различных раковых опухолей. Опыты были поставлены на многочисленных генетически различных расах мышей, среди которых находились и такие, которые отличались высокой способностью к спонтанному образованию рака. В результате исследования были выделены два типа опухолей, различных по своему патогенезу. Первый тип может быть представлен аденокарциномой грудной железы у мышей. В происхождении этого типа раковых опухолей преобладают эндогенные факторы, по всей вероятности, связанные с эндокринными железами. Локализацию этой опухоли нельзя изменить никаким внешним воздействием.

Ко второму типу раковых опухолей относится эпителиома, вызванная дегтем, и саркома мышей, получаемая при инъекции 1:2:5:6-дибензантрацена. При образовании этого типа раковых опухолей конституциональные особенности животных не играют почти никакой роли, и значение имеет только характер экзогенного фактора. Автором продолжают исследования роли внешних и внутренних факторов в происхождении других видов раковых опухолей.

TEMPERATURE AND BRAIN METABOLISM*

*H. E. Himwich***, *K. M. Bowman*, *W. Goldfarb* and *J. F. Fazekas*

Department of Physiology and Pharmacology, Albany Medical College, Union University, Albany, New York, and Bellevue Psychiatric Hospital, Department of Psychiatry, New York University Medical College, New York

Changes of body temperatures have been widely used as therapeutic agents. Increased temperature has been successfully employed in the treatment of general paresis¹ as well as in gonorrheal infection². More recently Fay³ has suggested low temperature in the treatment of carcinomatosis. It can, therefore, be seen that changes of temperature may produce important therapeutic effects. With the greater complexity and specialization accompanying phylogenetic advances, an improved efficiency was achieved by forming a constant interval environment. Finally, a temperature kept at a fairly even level was developed. With cells thus afforded a favorable thermal environment, it can be readily seen that a change of temperature in either direction must make for alterations of function, alterations in which every organ of the body may participate. The present report will stress the effects of temperature changes on cerebral metabolism.

The metabolism of the brain supplies the energy necessary for the cerebral functions. This energy, made available by the oxidation of the food-stuffs brought to the brain by the blood, can be measured by the oxygen and food utilized by that organ. The metabolic requirements of the brain are high, elevated above those of skeletal or even cardiac muscle. If one examines the arterial blood going to the brain and the blood returning from that organ in the internal vein, he will be struck by the fact that from each 100 cc. of blood a large amount of sugar is absorbed, approximately 14.6 mg. Analysis for oxygen reveals an uptake of 7.43 cc. These are average values and do not necessarily apply in every instance. If various conditions, brain metabolism may be changed.

The effects on increased temperature were studied in 15 patients suffering from general paresis⁴. Control observations were made before fever therapy and at various intervals during the period temperature was elevated. In 7 instances fever was induced by the intravenous injection of 0.4 cc. of triple typhoid vaccine. In 7 others temperature was raised with the inductotherm and one patient was examined during malarial fever.

It should be emphasized that with all three methods the effects of cerebral metabolism in general were the same, for the metabolic rate of the brain was increased. In a typical example (Table 1) the oxygen uptake of the brain at the temperature of 98.0°F is 5.15 volumes percent, and at 101.4°F rises to 7.61 volumes percent. Finally at 105°F, a value of 9.14 volumes percent is attained. In 11 of 15 patients the oxygen difference increased at least two volumes percent during fever. Thus, the brain takes part in the increased oxygen uptake of the body which

* Aided by a grant from the Child Neurology Research (Friedsam Foundation).

** From an address made by H. E. Himwich at the New York Academy of Medicine, December 12, 1939.

Table 1. Temperature and cerebral metabolism

Temperature °F.	Oxygen A : V Diff. Vol. %	Circulation Time Seconds	Blood Pressure mm Hg
98.0	5.15	17.6	158/106
100.4	6.55	11.0	156/96
102.0	6.63	10.0	155/70
104.4	7.61	13.0	140/62
106.0	9.14	7.4	125/70

is characteristic of fever. Du Bois⁵ has observed an average increase of 7% in the metabolic rate of the body for each degree Fahrenheit.

The rise of cerebral metabolism as indicated by the increased A:V difference is greater than expected from Du Bois' observations. For 8.0°F the increase of metabolism should be approximately 55%, yet the change of the A:V difference from 5.15 volumes percent to 9.14 volumes percent represents an increase of 78%. Such an increase may be explained in one of two ways: (1) the brain has an increase in metabolism greater than other parts of the body during fever, or (2) the circulation rate through the brain is slower during fever thus making for a larger A:V difference.

Other evidence indicates that the blood flow through the brain is diminished during fever. It is well known that elevation of body temperature is combated principally by greater loss of heat from the body. Heat losses are mediated by an increased blood flow through the periphery. This redistribution of the circulating volume deprives the other parts of the body, including the brain, of their quota of blood. An increased blood flow through the periphery is indicated by (1) the shorter circulation time observed with the cyanide method of Robb and Weiss⁶ and (2) a vaso-dilation evidenced by the warm flushed skin of the patients. A more rapid rate of flow and a larger volume of blood would make for a marked increase in peripheral blood flow. Cerebral blood flow is diminished not only by a reallocation of the blood supply but also by a fall of blood pressure. In their review of cerebral circulation Forbes and Cobb⁷ came to the conclusion that cerebral blood flow was largely dependent on blood pressure. In our patients, a fall in blood pressure was observed during fever, as can also be seen from the results here presented. It, therefore, seems probable that cerebral circulation is often diminished by fever and that the increase of metabolism is not as great as indicated by the A:V differences.

In order to obtain further information on this point and exclude the factor of blood flow, the metabolism of excised cerebral tissues was studied at various temperatures. Cerebral tissues of rats were minced and the oxygen uptake was determined in the Warburg apparatus. As presented in Figure 1, the metabolic rate of the brain increases from 25°C to 44°C, *i. e.*, 95°F to 111°F at a rate of approximately 6% for each degree Fahrenheit. This value is close to that of the body as a whole. However, above 44°C or 111°F, this rate of increase is not maintained. This is seen more clearly in the lower curve which presents the observations made during the last 10 minutes of an hour and reveals a fall of the oxygen uptake. It should be noted that when high temperatures are prolonged, cerebral tissues are rendered incapable of maintaining their metabolism. At the temperature of 44°C metabolism is accelerated for the first 20 minutes as seen in the upper curve, but the lower curve which shows the effect on metabolism from the 50th to the 60th minutes reveals a depression at temperatures above 40°C. It is apparent that

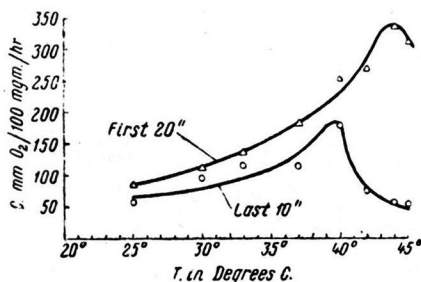
some changes detrimental to the brain occur at high temperatures. These alterations may be the cause for the occasional death which is observed with hyperpyrexia.

At this point a few words may be said in regard to cerebral pathological physiology of the increased metabolism of fever as well as of the cause of the irreversible brain changes. Three chief principles are active in normal metabolism: oxygen, enzymes, and food. The parts played by these principles are not isolated from each other but are closely interrelated. These substances necessarily are involved together in a most fundamental process, namely, that of oxidation in the course of which is released the energy required for the work of life. The combination of oxygen and sugar can take place only when facilitated by enzymes.

During fever the interactions of these three principles are altered, thus oxygen is utilized more rapidly and the temperature of the body is raised. This process cannot be accelerated indefinitely. With regard to temperature, enzymes are formed of two parts, first, thermostable and, second, thermolabile, protein in nature. With increasing temperature a point will be reached at which the protein is changed, somewhat like the coagulation of the proteins of an egg in boiling water. Until this critical temperature of the protein parts of the enzyme is reached, the delivery of energy for cerebral metabolism is accelerated, but after the proteins are changed, they can no longer take part in the delivery of cerebral energy. Thus as the cell proteins are changed by the heat, the cells must simultaneously die for want of the necessary energy to keep them alive. In excised cerebral tissues a temperature of 104°F can be successfully withstood for one hour, the entire experimental period. Between 104°F and 111°F necrobiotic processes begin after these high temperatures are endured for longer than 20 minutes. Temperatures higher than 111°F are immediately damaging to cerebral tissues. Probably in the living body pathological changes occur in similar thermal regions⁸.

In fever all the reactions of the body are accelerated, the heart beats faster, respiration is increased and the central nervous system responds more rapidly to stimuli. In this manner, less time is available for modification of nervous response and the patient's personality appears changed because underlying traits are expressed more clearly. This speeding of the bodily functions is the result of the more rapid production of energy due to faster enzymatic activity.

With low temperature the reverse occurs, energy is made available to the body at a slower rate because of retarded enzyme action. This is evidenced by a diminished cerebral oxygen uptake⁹, as seen in Table 2. A dog, anesthetized with pentobarbital, was backed in ice. Blood samples were collected from the femoral artery and the superior longitudinal sinus, as the rectal temperature fell from 39.5°C to 29.0°C . The blood samples were analyzed for oxygen. The decrease of oxygen uptake cannot be attributed to the barbiturate for the control observation made after the anesthetic became effective reveals an A:V difference within normal limits, 8.43 volumes percent. The progressive diminution to 1.77 volumes percent must therefore be attributed to the decreased temperature. The general circulation under these conditions is slower as eviden-



Temperature and Cerebral Metabolic Rate

Table 2. Hypothermia and cerebral metabolism

Temperature, Centigrade	Oxygen A : V Diff. Vol. %	Circulation Time Seconds	Heart Rate
39.5	8.34	7	180
39.5	7.65	6	170
33.0	5.20	12	108
29.0	1.77	44	50

ced by a longer circulation time and a heart rate decreased from 180 to 50 per minute. With such a fall in heart rate the blood supply of every organ in the body must be diminished. This phenomenon is observed in the brain for the venous cerebral return is greatly delayed. It would seem that the A:V difference is smaller despite a slower blood flow. Confirmation of these results is observed in excised tissues in which the decrease of metabolism is proportional with temperature down to 25° C or 77° F. Though the decrease of cerebral metabolism of excised tissues remains proportional with temperature and probably the same phenomenon occurs *in vivo* nevertheless loss of function and unconsciousness occurred in the intact animal before such a temperature was attained. Probably energy was made available at a rate too slow to support the integrated action of the body.

It is instructive to compare the neurological effects of freezing with those of hypoglycemia and anoxia. Previous work has disclosed that during hypoglycemia the metabolic rate of the brain is diminished¹⁰. Accompanying this diminution of cerebral metabolism is a regular and rather constant series of symptoms. As hypoglycemia is prolonged, first, the functions of the cerebral cortex are depressed and finally contact is lost. Then, in turn, the paralyses of the activities of the basal ganglia and hypothalamus are followed by the depression of the midbrain. This depression next includes the region below the red nuclei and above the vestibular nuclei making for a picture of decerebration. If the depression goes deeper, the vital medullary centers will be involved. These symptoms are the results of impairment of the metabolism of succeeding parts of the brain. It is possible that the newer phylogenetic layers possess higher rates of metabolism and therefore are the first to succumb to metabolic depression. Acute anoxia produces a similar series of symptoms. These are seen most clearly when anoxia is produced by the inhalation of nitrogen¹¹. The succeeding administration of oxygen causes a rapid recapitulation of these symptoms in the reversed direction ending with the regaining of consciousness.

Depression of brain metabolism may be caused not only by lack of sugar or oxygen, but also by slower enzymatic activity, for these catalytic substances are involved with sugar and oxygen in the delivery of energy. Hypothermia depresses enzymatic activity and like hypoglycemia and anoxia produces a descending paralysis of the central nervous system¹². First, the higher nervous functions, such as voluntary movements, equilibration, hearing and sight are gradually lost, then the corneal reflex is abolished. With decreasing temperature, cerebral functions first slow and then cease because of lack of energy to support them, but irreversible changes in the brain do not take place, unless respiration is halted by paralysis of the medullary centers. If the depression is not too prolonged nor too profound recovery of functions may be re-established. The responses which were the last to disappear may be the first to recover.

Though the results of changes of temperature are many, they are mediated chiefly by the effects on enzyme systems which make energy available for the body. With increase of temperature these systems yield a more rapid flow of energy thus accelerating all actions. In contrast, with a fall in temperature energy is made available at a slower rate making for retardation of activities. An increase of temperature which is critical may cause an irreversible change of the thermolabile portion of these enzymes, thus interfering with delivery of energy and in extreme cases causing death. A great fall in temperature may also cause death, but in this case the lethal effect is due to the extreme retardation of the rate at which energy is made available for the body. This produces a descending paralysis which finally includes the medullary centers.

REFERENCES

1. Gerstmann J., Die Malariabehandlung der progressiven Paralysis, Vienna, 1928.—2. Warren S. L., Scott W. W. a. Carpenter C. M., J. A. M. A., 109, 430, 1937.—3. Smith L. W. a. Fay T., J. A. M. A., 113, 653, 1939.—4. Himwich H. E., Bowman K. M., Goldfarb W. a. Fazekas J. F., Science, 90, 398, 1939.—5. Du Bois E., Basal Metabolism in Health and Disease, 3rd edition, Philadelphia, 1936.—6. Robb G. P. a. Weiss S., Am. Heart J., 8, 650, 1932.—7. Forbes H. S. a. Cobb S. S., Brain, 61, 221, 1938.—8. Hartman F. W. a. Major R. C., Am. J. of Clin. Path., 5, 392, 1935.—9. Fazekas J. E. a. Himwich H. E., Proc. Soc. exp. biol. a. med., (In press). 10. Himwich H. E., Frostig J. P., Fazekas J. F. a. Hadidian Z., Am. J. of Psychiat., 96, 371, 1939.—11. Himwich H. E., Bowman K. M., Wortis J. a. Fazekas J. F., J. A. M. A., 112, 1572, 1939.—12. Hamilton J. B., Yale J. of biol. & med., 9, 327, 1937.

ТЕМПЕРАТУРА И ОБМЕН МОЗГА

Г. Е. Гимзич, К. М. Боуман, В. Гольдфарб и И. Фацикес

Авторы изучали действие температуры на обмен мозга, определяя количество потребленного мозгом кислорода по разности содержания кислорода в притекающей артериальной и оттекающей венозной крови.

Исследование по действию повышения температуры проводилось на 15 больных, страдающих прогрессирующим параличом, у которых искусственно вызывалась лихорадка. Контролем служили эти же больные до лихорадочного периода. Повышение температуры у 7 больных вызывалось введением 0,4 см³ тифозной вакцины, у других 7 больных «индуктотермом» и у одного больного искусственной малярией. Во всех исследованных случаях (вне зависимости от способа повышения температуры) обмен мозга принимал участие в повышении потребления кислорода организмом при лихорадке, причем метаболизм мозга возрастал на 55—77% при изменении температуры тела на 8° F. Однако в связи с тем, что изменение поглощения мозгом кислорода при лихорадке может также зависеть от изменения циркуляции крови по мозговым сосудам, в целях исключения влияния кровотока изучалось действие повышения температуры на изолированную мозговую ткань. Потребление кислорода определялось в аппарате Варбурга.

Обмен мозговой ткани при повышении температуры от 95 до 111° F возрастает в среднем на 6% на 1° F. Выше 111° повышение обмена мозговой ткани не наблюдается. Длительное действие повышенной температуры приводит к понижению обмена мозга. Действие низкой температуры на обмен мозга изучалось на собаках и изолированной мозговой ткани. При снижении температуры от 39,5 до 29° обмен мозга понижался пропорционально падению температуры.

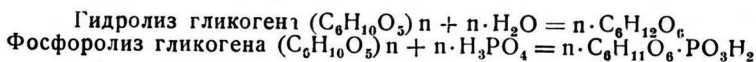
Изменения обмена мозговой ткани под влиянием температурного фактора тесно связаны со многими необратимыми патологическими процессами в мозгу.

РАСПАД И ОБРАЗОВАНИЕ ГЛИКОГЕНА В ПЕЧЕНИ

П. Остерн, Э. Холмс, Д. Герберт, Ж. Тершаковец и Ст. Губль

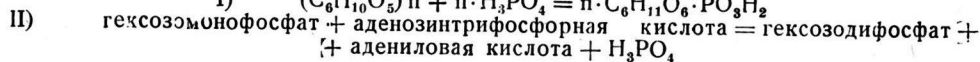
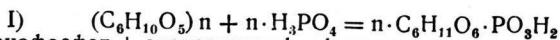
Из биохимической лаборатории (Кэмбридж) и лаборатории биологической химии Медицинского института (Львов)

До недавнего времени господствовал взгляд, что распад гликогена в животных клетках начинается с энзиматического гидролиза (амилолиза), при котором образуется глюкоза или, как предполагали некоторые авторы, специальная «реактивная форма гексозы». В 1935 г. Парнасом и Барановским (1) был открыт новый механизм распада гликогена в мышце. Ими было показано, что автолизированные экстракты из мышц образуют из гликогена и неорганического фосфата трудно гидролизуемый гексозомонофосфорный эфир, который, как показали Остерн, Гутке и Тершаковец (2), представляет собой смесь эфиров Neuberg и Robison. Эта реакция, которую Парнас (3) назвал фосфоролизом гликогена, отличается от гидролиза гликогена тем, что в качестве расщепляющего агента вместо воды выступает фосфорная кислота:

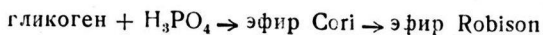


Из других углеводов в мышечных экстрактах подобно гликогену реагирует только крахмал, тогда как простые сахара и дисахариды не фосфорилируются. Объем фосфорилирования зависит от концентрации гликогена и неорганического фосфата: при избытке фосфата фосфорилируется весь гликоген, при избытке гликогена связывается весь фосфат, но в последнем случае распадается лишь столько гликогена, сколько его может быть превращено в монофосфорный эфир наличным фосфатом.

Распад гликогена в мышце, повидимому, идет исключительно путем фосфоролиза, и этой реакцией начинается длинная цепь превращений, ведущая к образованию молочной кислоты. Остерном, Гутке и Тершаковец (2) было показано, что гексозомонофосфат фосфорилируется дальше — до гексозодифосфата — аденозинтрифосфорной кислотой, в то время как сам гликоген с этим коэнзимом не реагирует. Гексозомонофосфат, следовательно, является необходимым межзачточным звеном гликогенолиза, и образование гексозодифосфата представляет собой баланс двух реакций:



Весьма важного успеха в расшифровке механизма распада гликогена путем фосфоролиза достигли Cori K. и Cori G. (4). Этим авторам удалось показать, что первым продуктом реакции фосфоролиза является не равновесный эфир Robison-Neuberg, а открытая ими глюкозо-1-фосфорная кислота. Этот эфир только под действием особого энзима перегруппировывается в эфир Robison, причем фосфорная кислота переходит от углерода 1 в молекуле глюкозы к углероду 6:

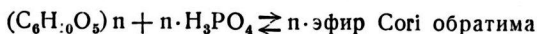


Cori, Colowick и Cori (5) показали далее, что соответствующая энзиматическая система широко распространена в животных тканях и, в

частности, встречается и в печени. Экстракты печени, подвергнутые кратковременному диализу, образуют из гликогена эфир Cori, который частично дефосфорилируется в глюкозу. В связи с этим Cori K. и Cori G. (6) указали на возможность образования в печени глюкозы путем фосфороллиза; при этом они опирались на данные Davenport (7), согласно которым печень бедна амилазой.

Фосфоролитическая ферментная система имеется также и в дрожжах [Schaeffner (8), Kiessling (9)], равно как и во многих растительных семенах; Hanes (10) удалось получить из гороха энзиматические экстракты, образующие из крахмала и неорганического фосфата эфир Cori.

Kiessling (9) было далее показано, что реакции



Очищенные энзиматичные фракции из дрожжей образуют из гликогена и неорганического фосфата эфир Cori; этот же энзиматический раствор превращает эфир Cori в гликоген с отщеплением неорганического фосфата. Если исходные продукты применяются в эквимолекулярных концентрациях, то реакция в обоих случаях доходит до одного и того же равновесия. Вслед за этим Cori K., Schmidt и Cori G. (11) описали совершенно аналогичную реакцию в очищенных мышечных экстрактах. Удалив из мышечных экстрактов энзим, перегруппировывающий эфир Cori в эфир Robison, они получили энзиматический раствор, который синтезирует гликоген из глюкозо-1-фосфорной кислоты. Этот синтетический гликоген отличается от обычного гликогена печени или мышцы тем, что он подобно крахмалу дает с иодом синее окрашивание. Все остальные его свойства и реакции соответствуют обыкновенному гликогену.

Ostern и Holms (12), а также Ostern, Dennis и Holms (13) описали синтез типичного гликогена из эфира Cori в печени и, кроме того, доказали, что распад гликогена в печени протекает через эфир Cori. Несколько позже, чем Ostern и Holms, к аналогичным результатам пришли Cori K., Cori G. и Schmidt (22), хотя они не наблюдали того характерного явления флуорида на гликогенолиз печени, который имел решающее значение для выводов Ostern и Holms. В настоящей работе сообщается о дальнейшей разработке прежних данных и о новых опытах по вопросу о распаде полисахаридов.

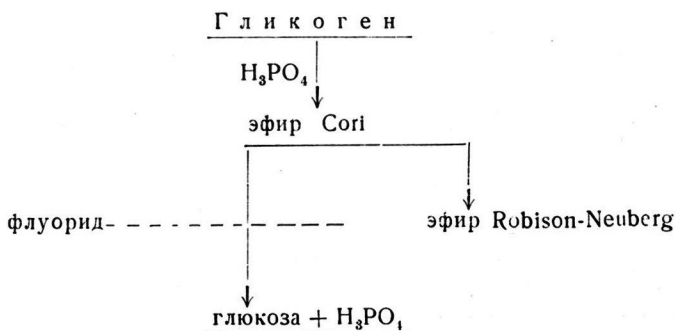
Отправной точкой исследований послужило наблюдение, что фтористый натрий уже в низких концентрациях (m/200) тормозит дефосфорилирование гексозофосфорных эфиров в печени. В присутствии этого яда свежеприготовленная каша из печени кролика образует из гликогена и фосфата гексозомонофосфорную кислоту. Так как превращение эфира Cori в равновесный эфир Robison-Neuberg (эфир Embden) не тормозится флуоридом, то накапливается этот последний эфир, который и был выделен и идентифицирован. Отравление флуоридом дало экспериментальное орудие для изучения процессов фосфорилирования в печени, притом на объекте, в котором, в противоположность печеночным экстрактам, соотношение концентраций различных энзимов еще не изменено. Свежая неотравленная каша из печени быстро разлагает добавленный гликоген в глюкозу. Неорганический фосфат ускоряет этот процесс, но перехода неорганического фосфата в органический при этом не удается обнаружить. При отравлении флуоридом гликоген в присутствии фосфата расщепляется почти с той же скоростью, что и в нормальной каше, но при этом, как упомянуто, глюкозы не образуется, а появляется гексозомонофосфат. При избытке фосфата гликоген количественно переводится в этот эфир.

Конечные продукты реакции, правда, различны в нормальной и отравленной кашице, однако напрашивается мысль, что общим предшественником обоих веществ может быть эфир Cori . Это предположение удалось косвенно подтвердить: добавленный к кашице печени эфир Cori переходит в присутствии флуорида в равновесный гексозомонофосфат, в отсутствии же флуорида значительная часть его дефосфорилируется в глюкозу.

Дальнейшее косвенное доказательство участия процессов фосфорилирования в превращении гликогена в глюкозу в печени дает отравление флоридзином. Как установлено Остерном, Гутке и Тершаковец (2), отравление процессов фосфорилирования флоридзином, открытое Lunds-gaard (14), основано на специфическом торможении фосфоролиза. Между тем удается показать, что превращение гликогена в глюкозу в печеночной кашице тормозится флоридзином на 70%; это может быть истолковано только как указание на участие фосфорилирования в распаде гликогена.

Непосредственно доказать, что глюкоза образуется в печени путем фосфоролиза гликогена, оказалось нетрудно: если к кашице печени добавить много гликогена и мало фосфата, то распад гликогена протекает с почти постоянной скоростью, если же этот опыт поставить с кашицей, отравленной флуоридом, то начальная скорость распада гликогена — почти такая же, как и в нормальной кашице, но затем она быстро снижается, падая почти до нуля: это происходит в тот самый момент, когда весь неорганический фосфат оказывается эстерифицированным. При отравлении флуоридом количество расщепленного гликогена эквивалентно количеству эстерифицированного фосфата. Весь избыток гликогена — в отличие от неотравленной кашицы — остается нетронутым, по крайней мере при коротких сроках инкубации (1—2 часа). Единственным объяснением такого результата может служить то, что и в нормальной, и в отравленной кашице из гликогена первоначально образуется эфир Cori . В отравленной кашице дефосфорилирование заторможено, и эфир Cori перегруппировывается в равновесный эфир Robison-Neuberg или Embden, который и накапливается в качестве конечного продукта. В нормальной же кашице эфир Cori дефосфорилируется в глюкозу, а освобождающийся неорганический фосфат используется для эстерификации и расщепления дальнейших порций гликогена. Следовательно, имеется круговорот фосфата между свободной и органически связанной формой, и небольшие количества фосфорной кислоты H_3PO_4 могут расщеплять большие количества гликогена. При распаде гликогена в глюкозу в печени фосфат играет роль коэнзима. При нарушении круговорота фосфата расщеплению подвергается лишь столько гликогена, сколько налицо фосфата для образования гексозомонофосфорной кислоты.

Эти соотношения отражены в следующей схеме:



Скорость дефосфорилирования эфира Cori в неотравленной кашице значительно выше, чем скорость фосфоролиза гликогена, и этим объясняется то обстоятельство, что при распаде гликогена до глюкозы не наблюдается уловимого связывания неорганического фосфата. Образующийся в межуточной реакции эфир Cori тотчас же расщепляется на глюкозу и фосфат. Большая скорость фосфатазного расщепления гексозомонофосфата в печени представляет значительный интерес в связи с тем, что печень, согласно исследованиям Reis (15), принадлежит к органам, бедным фосфатазами. В самом деле, расщепление адениловой кислоты в печени протекает очень медленно. Однако если сравнить скорость дефосфорилирования эфира Cori с таковой эфира Embden, то только в самые первые минуты наблюдается перевес в пользу эфира Cori , в дальнейшем обе скорости выравниваются. Причина этого заключается в том, что при избытке эфира Cori значительная часть его успевает до отщепления фосфата перегруппироваться в эфир Embden. Но дефосфорилирование равновесного гексозомонофосфорного эфира приводит к смеси глюкозы и фруктозы, тогда как при распаде гликогена образуется исключительно глюкоза. Отсюда следует, что в печени, повидимому, имеется специальный механизм, благодаря которому образующийся постепенно из гликогена эфир Cori расщепляется настолько быстро, что перегруппировка его в равновесный эфир не может иметь места. Этот механизм полностью эффективен, когда исходным продуктом является гликоген — скорость процесса ограничивается при этом скоростью реакции фосфоролиза¹, но он становится недостаточным, когда к кашице печени сразу добавляется большое количество эфира Cori : в последнем случае происходит перегруппировка избытка эфира Cori в равновесный гексозомонофосфат.

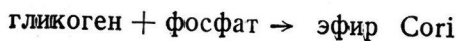
Следовательно, распад гликогена в печени через эфир Cori может в зависимости от условий реакции вести или к глюкозе, или к равновесному эфиру. Повидимому, оба пути имеют физиологическое значение. Первый доставляет необходимые количества глюкозы для поддержания уровня сахара в крови. При концентрации гликогена в 2% 100 г кашицы печени фосфорилируют за один час (при 37°) 4 г гликогена. Такая скорость распада гликогена была бы вполне достаточна для восполнения расхода сахара крови в организме кролика.

Второй путь — образование равновесного гексозомонофосфата Робинсона-Нейберга — по всей вероятности представляет один из этапов собственного углеводного обмена печени. Как и в мышце, равновесный эфир служит в печени одним из первых звеньев распада гликогена. Но по сравнению с мышечной тканью имеется одно весьма существенное отличие: в мышечной кашице при отравлении фтористым натрием накапливается гексозодифосфорный эфир Harden-Young, тогда как в печени образуется почти исключительно гексозомонофосфат. Мы полагаем, что с этим различием связан тот общеизвестный факт, что печеночная ткань в отличие от мышц образует лишь очень немного молочной кислоты. Непосредственное объяснение отсутствия при наших условиях опыта фосфорилирования гексозомонофосфата до дифосфата в печени можно усмотреть в том, что в печени почти не имеется аденозинтрифосфатной кислоты. Именно это вещество служит фосфорилирующим агентом для равновесного эфира. В мышце содержится около 30 мг% легко гидролизуемого фосфора аденозинтрифосфорной кислоты и, кроме того, около

¹ Из трех реакций: а) гликоген + фосфат = эфир Cori ; б) эфир Cori → эфир Robison-Neuberg; в) эфир Cori → глюкоза + фосфат; самой медленной является реакция а.

60—70 мг%/о фосфора креатинфосфата (АТФ регенерируется из адениловой кислоты за счет креатинфосфата), так что в сумме в мышце имеется наготове около 100 мг%/о Р для фосфорилирования гексозомонофосфата. Печень содержит во всяком случае менее 10 мг%/о Р аденозинтрифосфорной кислоты, доступной переносу, и это, вероятно, имеет решающее значение для отличия поведения данной ткани. Вопрос о том, что происходит с гексозомонофосфатом в печени, подвергается дальнейшему изучению, но есть основание думать, что он преимущественно распадается аэробно, представляя собой подлинный субстрат окислительного распада сахаров в печеночной клетке.

В связи с этим синтезу гексозомонофосфата, повидимому, следует приписать дальнейшую существенную функцию. Именно гексозомонофосфат и соответственно продукты его распада составляют вместе с содержащейся в печени в больших количествах козимазой систему окислительного фосфорилирования, посредством которой глюкоза и фруктоза могли бы переводиться в эфир Cori. Прямое фосфорилирование глюкозы и фруктозы неорганическим фосфатом в печени не имеет места. Но если реверсия реакции



действительно является истинной реакцией образования гликогена в печени, то нужно принять образование эфира Cori в качестве промежуточного продукта при синтезе гликогена из фруктозы и глюкозы. Наиболее вероятным путем нам кажется окислительно-восстановительное фосфорилирование обоих гликогенообразователей. Другие возможные пути синтеза будут рассмотрены нами в дискуссии.

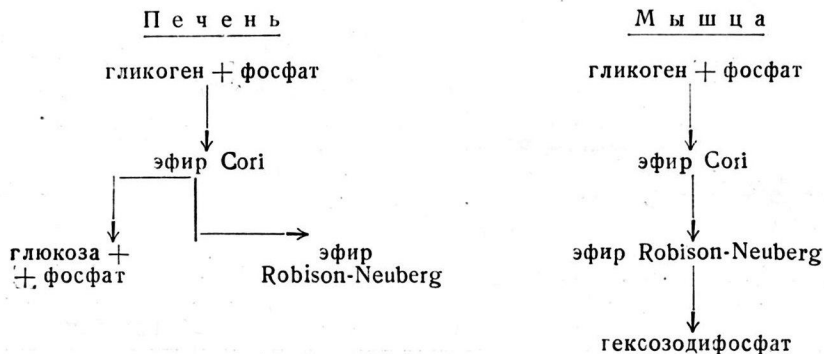
Оптимум pH для фосфоролиза гликогена в кашице печени лежит между pH-7 и 7,5, т. е. в строго физиологических пределах, довольно круто спадая в обе стороны. Мы усматриваем в этом дальнейший повод в пользу того, что истинной реакцией распада гликогена в печени является фосфоролиз. В пользу того же говорят и наши наблюдения о количестве и распределении фракций кислотно-растворимого фосфата в различных органах. Наряду с мышцей печень из всех органов наиболее богата фосфорными эфирами, и гексозомонофосфат является постоянной составной частью печени, как у голодающих, так и у хорошо упитанных животных.

Фосфоролизу в кашице из печени подвергается не только гликоген, но и добавленный крахмал. Скорость распада обоих полисахаридов примерно одинаковая; в кашице, отравленной флуоридом, при распаде крахмала в качестве конечного продукта также накапливается равновесный гексозомонофосфорный эфир. Моно- и дисахариды совершенно не фосфорилируются.

Как уже упомянуто, добавленный эфир Cori в нормальной печеночной кашице частью дефосфорилируется в глюкозу, частью перегруппировывается в равновесный эфир. При отравлении флуоридом первая из этих реакций заторможена; но, помимо второй реакции, имеет место реверсия фосфоролиза; часть эфира Cori (до 20%) переходит в гликоген. Мы этот гликоген осадили из трихлоруксусных фильтратов алкогolem и очистили его. Он дает с иодом типичную красно-бурую окраску, образует опалесцирующие водные растворы, осаждается 50% спиртом и вращает плоскость поляризации вправо (α около 190°). Следовательно, он представляет собой обыкновенный печеночный гликоген. Без отравления флуоридом нам не удавалось наблюдать этого синтеза гликогена в кашице печени. Вероятно, это связано с тем, что в нормальной кашице распад эфира Cori идет двумя путями, при отравлении же флуоридом один из этих путей исключен и соответ-

ственно значительно повышены шансы на синтез гликогена. В этом синтезе гликогена в присутствии флуорида интересно то обстоятельство, что дефосфорилирование, сопровождающее построение молекулы гликогена из эфира Cori, флуоридом не тормозится.

При сравнении наших результатов с опубликованными данными Cori K., Schmidt и Cori G. (11) о синтезе гликогена из глюкозо-1-фосфорной кислоты в очищенных мышечных экстрактах выявляются дальнейшие черты сходства между превращениями в печени и в мышце. Именно, реакция гликоген + фосфат $\rightleftharpoons$ эфир Cori обратима в обеих тканях.



Но в гликоговом обмене обоих органов имеются и коренные различия, касающиеся дальнейших превращений образовавшегося эфира Cori. В печени этот эфир может или дефосфорилироваться или переходить в эфир Robison-Neuberger, тогда как в мышце имеется только последняя возможность, потому что дефосфорилирующий механизм в ней отсутствует. Дальнейшее различие связано с тем, что в мышце равновесный эфир Robison-Neuberger быстро подвергается фосфорилированию в гексозодифосфат, тогда как в печени при тех же условиях накапливается только гексозомонофосфат.

Сопоставление превращений гликогена в мышце и в печени приводит также к интересным заключениям в отношении общеизвестного различия в действии адреналина на обе ткани. Адреналин ускоряет в печени образование из гликогена глюкозы, в мышце — образование молочной кислоты. Оба эффекта теперь поддаются единому истолкованию как следствия ускорения фосфорилиза; различны лишь последующие реакции: в печени — эфир Cori дефосфорилируется в глюкозу, в мышце он — через равновесный гексозомонофосфат и гексозодифосфат — расщепляется в молочную кислоту.

Печень и мышцы являются теми органами, в которых протекает преобладающая часть углеводного обмена животного организма. В обоих органах синтез гликогена совершается за счет эфира Cori, и в обоих главный путь распада гликогена ведет через фосфорилиз. Таким образом, реакция фосфорилиза является типичной реакцией для внутриклеточного распада этого полисахарида в отличие от процессов, имеющих место при его переваривании в пищеварительных соках. Энзимы пищеварительных секретов подвергают гликоген ступенчатому расщеплению — с присоединением воды — в более низкомолекулярные полисахариды, и, наконец, через мальтозу до глюкозы. В клетке же из молекулы гликогена путем присоединения фосфорной кислоты непосредственно образуется низкомолекулярный эфир Cori. Переваривание же гликогена в клетке заключается в медленном гидролизе. Распад же гликогена в клетке основан на быстро

протекающем фосфоролизе, который обеспечивает возможность использования высокомолекулярного углевода даже для покрытия срочных запросов (мышечная работа, восполнение сахара крови).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методы

Кашица из печени. Кролики убивались после 36-часового голодания ударом по затылку, печень быстро отпрепаровывалась и взвешивалась. Порции печеночной ткани растирались в ступке с кварцевым песком при добавлении одинаковых объемов жидкости и подвергались инкубации. Инкубация прерывалась добавлением трихлоруксусной кислоты до конечной концентрации 4—5%.

Экстракты. Свежая печень пропусклась через аппарат Латапи, растиралась с равным объемом ледяной воды, через 15—30 минут круто отцентрифугировалась. Отцентрифугированная жидкость подвергалась аутолизу при комнатной температуре или диализировалась против дистиллированной воды в рефрижераторе. Перед опытом экстракты тщательно нейтрализовались.

Аналитические методы. Фосфат определялся по Фиске-Суббароу, глюкоза — по Хагедорн-Иенсену в трихлоруксусном фильтрате, гликоген — по Пфлюгеру или путем осаждения спиртом из трихлоруксусного фильтрата, с последующим гидролизом сухого продукта в 0,6н. HCl и определением восстанавливающей способности по Хагедорн-Иенсену.

Таблица 1. Опыт 12. Кролик-самец, 550 г, голодал 36 ч. Вес печени—2 г. В каждой пробе 2 г печени плюс: в пробе 1—8 см³ трихлоруксусной кислоты, в пробе 2—2 см³ воды, в пробе 3—0,2 см³ m/10 NaF + 1,8 см³ воды. Инкубация (пробы 2 и 3)—1 час при комнатной температуре. Все данные рассчитаны на целую пробу

	P ₀ в мг	P ₃₀ в мг	Общий Р в мг
Проба 1 (контроль)	0,54	1,14	3,22
Проба 2	1,54	1,63	3,34
Проба 3	0,50	1,08	3,36

При инкубации кашицы из печени при комнатной температуре происходит довольно быстрое дефосфорилирование имеющихся в ткани фосфорных эфиров. На 3 г печени за один час приходится прирост неорганического фосфора на 1 мг, что соответствует отщеплению около 4% всего органически связанного фосфора. В присутствии раствора флуорида m/200, это дефосфорилирование полностью заторможено, и фракции фосфора имеют почти тот же состав, что и в начальной пробе.

Таблица 2. Опыт 14. Кролик-самец, вес 550 г, голодал 36 часов. Вес печени — 19,5 г. В каждой пробе 5 г печеночной кашицы плюс: в пробе 1—3 см³ m/15 фосфатного буфера (pH 7)+1 см³ гликогена+1 см³ воды, в пробе 2 — как в пробе 1, но 0,5 см³ воды заменены 0,5 см³ m/10 NaF. Контроль — 5 г свежей ткани печени осаждено трихлоруксусной кислотой. Время инкубации проб 1 и 2: а—3 минуты, б—30 минут, в—60 минут, г—120 минут при комнатной температуре. Все данные в пересчете на всю пробу

	Контроль	П р о б а 1				П р о б а 2			
		а	б	в	г	а	б	в	г
P ₀	1,67 мг	8,25	7,70	8,40	9,10	7,35	9,10	1,90	1,65
P ₃₀	2,35 »	8,50	8,60	8,90	9,30	7,60	4,90	4,00	3,90
Общий Р	7,60	13,5				13,45			

Если к кашице печени, кроме флуорида, прибавить также гликоген и фосфат, то начинается быстрое связывание неорганического фосфата, почти заканчивающееся за 1 час. К этому времени исчезает весь добавленный гликоген, и трихлоруксусные фильтраты совершенно не опалесцируют. Через два часа 40 мг гликогена связывают 7,45 мг Р, т. е. около одной молекулы фосфата на каждый глюкозный остаток (таблица 2).

В пробе, содержащей гликоген и фосфат в таких же концентрациях, но свободной от флуорида, гликоген также исчез в течение 1 часа, но при этом не произошло никакой убыли неорганического фосфата.

Таблица 3. Опыт 15а. Два кролика-самца, 2545 и 2375 г. Вес печеней — 62 и 49 г. В каждой пробе — 5 г кашицы печени, 4 см³ м/3 фосфатного буфера (рН 7,2) плюс — 1 — 0,5 см³ воды + 0,5 см³ м/10 NaF, 2 — 0,5 см³ 40% раствора глюкозы + 0,5 см³ м/10 NaF, 3 — 0,5 см³ 40% раствора фруктозы + 0,5 см³ м/10 NaF, 4 — 0,2 г гликогена + 0,5 см³ воды + 0,5 см³ м/20 иодацетата, 5 — 0,2 г гликогена + 1 см³ м/20 фторидзина, 6 — 0,5 см³ 40% глюкозы + 0,5 см³ м/20 иодацетата, 7 — 0,5 см³ 40% раствора глюкозы + 0,5 см³ м/20 иодацетата; время инкубации: а — тотчас после растирания, б — через 45 минут, в — через 120 минут при комнатной температуре. Все данные рассчитаны на всю пробу

№ п/п	Ф о с ф о р в мг			Г л и к о г е н в мг		
	а	б	в	а	б	в
1	37,7	34,2	35,7	—	—	—
2	37,4	34,3	36,4	—	—	—
3	37,7	35,1	35,7	—	—	—
4	35,7	26,7	20,0	163	103	60
5	38,4	34,8	32,8	176	135	76
6	37,7	38,7	37,0	179	154	126
7	39,2	38,8	40,7	—	—	—
8	39,2	38,2	40,7	—	—	—

Скорость убыли гликогена (нефелометрические определения) почти совершенно одинакова в отравленной и в неотравленной кашице.

Опыт 15а показывает влияние различных ядов на убыль гликогена и на фосфорилирование глюкозы, фруктозы и гликогена. Из табл. 3 явствует, что отравленная флуоридом кашица фосфорилирует только гликоген, но не глюкозу или фруктозу. Глюкоза и фруктоза, следовательно, не могут являться промежуточными продуктами при фосфорилировании гликогена: так же как и в мышце, фосфорилируется и при этом распадается сама молекула гликогена. Фосфорилированию не предшествует отщепление глюкозы (не фосфорилируются также мальтоза и другие дисахариды). Из трех типичных ядов анаэробного распада углеводов только флуорид выявляет процесс фосфорилирования. В присутствии иодацетатов или фторидзина, так же как и в нормальной кашице, не наблюдается заметной убыли неорганического фосфата. Интересен ход убыли гликогена при этих трех отравлениях. Наиболее быстрый распад гликогена происходит в присутствии флуорида; иодацетат лишь незначительно

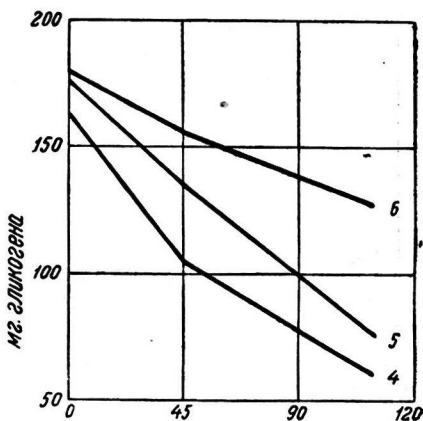


Рис. 1. Убыль гликогена в присутствии различных ядов; 4 — флуорид, 5 — иодацетат, 6 — фторидзин

тормозит этот распад, что указывает на то, что окислительно-восстановительное фосфорилирование при этом не принимает участия; незначительное торможение можно отнести за счет неспецифического токсического действия сравнительно высокой концентрации иодацетата. В противоположность этому флоридзин тормозит распад гликогена очень сильно: при исходном содержании гликогена около 180 мг за 45 минут в присутствии флуорида исчезло 77 мг гликогена, а в присутствии флоридзина — только 26 мг. Следовательно, торможение флоридзином составляет почти 70%, т. е. оно того же порядка, как и торможение фосфорилиза в кашицах или экстрактах из мышц.

С той же печеночной кашицей были поставлены дальнейшие опыты, имевшие целью выяснение природы эфира, накапливающегося при отравлении флуоридом. Было проведено также сравнение процессов фосфорилирования в аэробных и в анаэробных условиях (табл. 4).

Таблица 4. Опыт 156. Та же кашица, что и в предыдущем опыте (табл. 3). Каждая проба содержит 5 г кашицы, 4 см³ м/3 фосфатного буфера и 0,5 см³ m/10 NaF плюс: в пробах 1а и 1б — 0,5 см³ воды; в пробах 2а и 2б — 0,5 см³ 40% раствора фруктозы; в пробах 3а и 3б — 0,5 см³ 40% раствора глюкозы; в пробах 4а и 4б — 0,2 мг гликогена и 0,5 см³ воды. Пробы а инкубировались 35 минут в аэробных, пробы б — в анаэробных условиях. После инкубации — неорганического фосфата в мг Р на всю пробу

П р о б ы	1	2	3	4
Аэробно (а)	38,4	38,1	38,4	21,3
Анаэробно (б)	41,2	41,2	42,0	29,6

Анализ гексозофосфорных эфиров, изолированных из проб 4а и 4б (все анализы в пересчете на всю пробу)

	P ₀ в мг	P _{10'} в мг	P _{30'} в мг	Общий Р в мг	Редукция в мг глюкозы	Редукция Общий Р + P ₀
4а (аэробно)	0	0,52	0,85	10,1	37,0	3,67
4б (анаэробно)	0,26	0,60	0,75	8,4	31,5	3,86

Теоретическое отношение редукции Р для эфира Робисон-Нейберга = 3,94.

Из таблицы далее видно, что фосфорилирование гликогена при аэробных условиях происходит с несколько большей скоростью. Судя по опалесценции трихлоруксусных фильтратов, несколько быстрее протекает и убыль гликогена. Мы относим это за счет того, что в аэробных условиях при отравлении флуоридом гексозомонофосфат частично подвергается дальнейшему распаду, тогда как в анаэробных условиях он накапливается в качестве конечного продукта.

Из содержавших гликоген проб (4а и 4б) следующим образом был изолирован гексозомонофосфат: по окончании инкубации в каждой из проб производилось осаждение белка добавлением 40 см³ 8% трихлоруксусной кислоты. По 25 см³ фильтратов подщелачивалось концентрированием NaOH до реакции на фенолфталеин и после добавления 4 см³ 25% Ва-ацетата центрифугировались. Осадок отбрасывался, к прозрачному отстою прибавлялся двойной объем спирта, и пробы оставлялись на ночь в холодильнике. Осадки отделялись центрифугированием, промывались спиртом, растворялись в небольшом количестве воды и по добавлении нескольких капель n/10 Ва (ОН)₂ снова осаждались таким же объемом спирта. Ва-соли промыва-

лись 70% и 96% спиртом и эфиром и высушивались в эксикаторе. Взяв по 25 см³ фильтрата (половину всего количества), мы получили из пробы 4: 72 мг Ва-соли с 7,0% общего Р, из пробы 4б—59 мг Ва-соли с 7,2% общего Р (теоретически для гексозомонофосфата—7,8%), но высушенная в эксикаторе Ва-соль всегда удерживает воду. Анализы обеих бариевых солей (в пересчете на всю пробу) представлены в табл. 4.

Из приведенных величин и хода изолирования, который в точности соответствует получению гексозомонофосфата из мышц, вытекает с несомненностью, что изолированные соли состоят из равновесного эфира Robison-Neuberg или эфира Embden (70% эфира Robison + 30% эфира Neuberg).

Сравнивая количества изолированного равновесного эфира с потреблением неорганического фосфата, мы видим, что в аэробном опыте из 17,1 мг эстерифицированного фосфора было изолировано 10,1 мг Р, т. е. около 60%. В анаэробном опыте выход был еще выше: из 11,6 мг эстерифицированного Р было выделено в виде гексозомонофосфата 8,14 мг, или 70%. Поскольку метод изолирования отнюдь не количественный (в отбрасываемом осадке неорганического фосфата всегда содержатся ощутительные количества гексозомонофосфата), этот опыт свидетельствует о том, что эфир Эмбдена является главным продуктом фосфоролиза в отравленной флуоридом печеночной кашице как в аэробных, так и в анаэробных условиях.

Скорость фосфоролиза в этом опыте весьма значительная: при 37° и концентраций гликогена около 2% 5 г кашицы печени связали за 35 минут 17,1 мг Р, что соответствует фосфорилированию примерно 100 мг гликогена. На 100 г ткани печени в 1 час приходится, следовательно, распад 4 г гликогена. При комнатной температуре скорость распада примерно вдвое меньше; эта скорость зависит далее от концентрации гликогена и падает до величин ниже 1 г на 100 г ткани в час, если концентрация гликогена ниже 0,5%. Помимо того, наблюдаются значительные индивидуальные различия.

Таблица 5. Опыт 19. Кролик-самец, вес 98) г; голодал 36 часов. Вес печени—26,2 г. Каждая проба содержит 5 г печени плюс—1—3 см³ п/15 фосфатного буфера (рН 7,2) + 1 см³ 5% гликогена + 1 см³ воды; 2—3 см³ п/15 фосфатного буфера (рН 7,2) + 1 см³ 5% раствора гликогена + 0,5 см³ воды + 0,5 см³ п/10 NaF; 3—5 см³ воды; 4—3 см³ фосфатного буфера (рН 7,2) + 1 см³ 5% раствора глюкозы + 1 см³ воды. Время инкубации при комнатной температуре: а — тотчас же после растирания, б — через 30 минут, в — через 60 минут, г — через 150 минут. Все данные в пересчете на всю пробу

Проба п/п	Фосфат в мг				Глюкоза в мг			
	а	б	в	г	а	б	в	г
1	8,35	8,40	8,80	10,2	32,8	71,5	73,5	76,7
2	8,00	2,0	1,5	1,3	35,0	60,7	63,2	64,2
3	2,7	3,1	3,7	4,3	27,8	29,4	29,6	30,5
4	9,0	9,7	9,8	10,5	74,0	79,8	79,2	80,7

Прирост редукции и убыль неорганического Р в пробах 2 в и г (по сравнению с 2а):

Время инкубации в мин.	30	60	150
Образовалось глюкозы, в мг	25,7	28,2	29,2
Исчезло Р, в мг	6,0	6,5	6,7

Этот опыт иллюстрирует образование «сахара» из гликогена в присутствии и отсутствии флуорида. В целях контроля в этом опыте была поставлена также проба (4) с добавлением глюкозы (разность между пробой 4 и контролем 3 составляла через различные промежутки: *a* — 46,2 мг, *б* — 50,4 мг, *в* — 49,6 мг, *г* — 50,2 мг). Было добавлено 50 мг глюкозы; следовательно, совпадение величин превосходное, и мы вправе рассматривать величины редукции, полученные в результате распада гликогена (пробы 1 и 2), как соответствующие действительности.

В обеих пробах с гликогеном, т. е. как в нормальной (1), так и в отравленной флуоридом (2) кашице, во время инкубации происходило быстрое нарастание редукции. Но в отравленной кашице это нарастание во всех интервалах составляет только $\frac{2}{3}$ нормальной величины. Объяснение этого факта вытекает из сказанного: гликоген распадается в присутствии и отсутствии флуорида с одинаковой скоростью, но при отравлении флуоридом накапливается равновесный гексозомонофосфорный эфир, восстановительная способность которого примерно на 32% ниже, чем таковая глюкозы. То, что в опыте действительно образовался равновесный эфир, явствует из сопоставления величин редукции и изменений неорганического фосфата. В нормальной кашице содержание неорганического фосфата не меняется, в флуоридной кашице происходит быстрая эстерификация. Если по связавшемуся фосфату, путем помножения на фактор $\frac{189}{31} \cdot \frac{2}{3}$ (около 4) рассчитать редукцию образовавшегося равновесного эфира, то для последовательных интервалов получаются величины 24, 26 и 26,5 мг. Найденные экспериментально приросты редукции составляли 25,7, 28,8 и 29,2 мг, т. е. почти в точности совпадали с вычисленными. Тип распада гликогена — один и тот же в нормальной кашице и при отравлении флуоридом, но только без флуорида процессы фосфорилирования остаются скрытыми. Это относится не ко всякой печени: например, в кашице из печени голубя фосфорилирование гликогена обнаруживается и без флуорида, хотя, как показывает нижеследующий опыт, оно значительно сильнее в присутствии флуорида.

Неорганический Р в мг

	Проба 1	Проба 2
<i>a</i>	7,4	7,35
<i>б</i>	4,55	2,85
<i>в</i>	4,65	1,45

Таблица 6. Фосфорилирование гликогена в кашице из печени голубя. Опыт 25. Вес печени — 7 г. Каждая проба содержит 3 г печени плюс: 1 — 1 см³ (50 мг) гликогена + 3 см³ 1/15 фосфатного буфера (pH 7,2) + 3 см³ H₂O; 2 — 1 см³ (50 мг) гликогена + 3 см³ фосфатного буфера + 2,5 см³ воды + 0,5 см³ 1/10 NaF. Время инкубации: *a* — тотчас после растирания, *б* — через 30 минут, *в* — через 120 минут.

В кашице из печени лягушки соотношения аналогичны тем, которые наблюдаются в печени кролика, но абсолютная скорость фосфорилирования значительно ниже. Во всяком случае опыты с печенью этих трех видов животных (холоднокровные, птицы, млекопитающие) показывают, что фосфоролитический распад гликогена — общий принцип, а не специальное явление, характерное для какой-нибудь одной группы животных.

Помимо гликогена, кашица печени фосфорилирует только крахмал, при том с той же скоростью. Изолированный в препаративном опыте продукт фосфорилирования крахмала оказался идентичным с эфиром Embden, полученным при фосфорилировании гликогена.

pH — оптимум фосфорилирования лежит между pH 7 и 7,5, как показывает нижеследующий опыт.

Опыт 2 в. Оптимум pH для фосфорилирования гликогена в кашице из печени кролика. Кролик голодал 36 часов, вес печени — 35 г. В каждой пробе — 5 г кашицы печени, 2 см³ 5% раствора гликогена, 1 см³ m/20 NaF и 2 см³ m/3 фосфатного буфера; в пробе 1—pH 5; 2—pH 6; 3—pH 7; 4—pH 8. Время инкубации: с—15 минут, б—30 минут, в—60 минут при комнатной температуре (рис. 2).

Эстерификация неорганического фосфата сопровождается смещением реакции в кислую сторону, в силу чего концентрация водородных ионов значительно сдвигается. В пробе 3 она к концу опыта сместилась с pH 7 до pH 6,7, в пробе 4—с 8 до 7,4. Этим смещением объясняется и то, что в пробе 4 скорость фосфорилирования после 30 минут нарастает, а в пробе 3—снижается. В первом случае pH в результате подкисления приближается к оптимуму, во втором—удаляется от него.

Таблица 7 показывает ход дефосфорилирования эфиров Cori и Embden в печеночной кашице. В этом же опыте были изучены изменение легкогидролизуемого фосфора и скорость фосфорилирования гликогена.

Концентрация гликогена и неорганического фосфата в пробе 7 приблизительно эквивалентна количеству фосфорных эфиров, добавленным к пробам 3—6. Сравнивая скорости дефосфорилирования обоих эфиров, мы видим, что от эфира Cori часть неорганического фосфата отщепилась уже в пробе, взятой тотчас же после растирания (1 мг Р, т. е. свыше 20% взятого количества). К этому моменту расщепилось лишь ничтожное количество равновесного эфира. В следующий отрезок времени, однако, скорости дефосфорилирования обоих эфиров сравнялись, и через 15 минут оба оказались расщепленными на 2/3. Причина выравнивания скоростей явствует из поведения фракций органического фосфора. А именно, легко гидролизуемый фосфор эфира Cori исчезает уже во время растирания печеночной ткани, и по окончании этой операции не подвергшаяся дефосфорилированию часть эфира оказывается превращенной в равновесный эфир. Следовательно, более высокая скорость распада эфира Cori может проявляться лишь в самые первые минуты. Мы полагали, что при этом дефосфорилировании играет роль такой же механизм, как и при дефосфорилировании фосфопировиноградной кислоты. Однако, как видно из таблицы 7, добавление мышечной адениловой кислоты не оказывает никакого влияния на расщепление эфира Cori.

Сравнивая далее скорость отщепления фосфата от эфира Cori со скоростью фосфорилирования гликогена, мы видим, что при эквивалентных концентрациях участников реакции, вторая из названных реакций протекает значительно медленнее: за 15 минут гликоген связал всего 1,22 мг Р, тогда как за это же время от эфира Cori отщепилось 2,83 мг Р. В более ранний момент—непосредственно после растирания—различие скоростей еще значительно более резкое. Третья реакция—превращение эфира Cori в равновесный эфир—также протекает значительно быстрее, чем фосфороллиз гликогена. Этим объясняется то, что при фосфорилировании гликогена в мышечной кашице (отравленной флуоридом) улавливается почти исключительно равновесный гексозомонофосфат, но не эфир Cori.

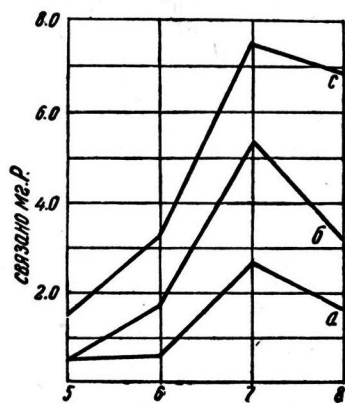


Рис. 2

Таблица 7. Дефосфорилирование эфиров Cori и Embden в кашице из печени. Опыт 26. Кролик-самец—1965 г, голодал 48 часов, вес печени—43 г. В каждой пробе 5 г печеночной кашицы плюс—1—5 см^3 воды; 2—1 см^3 (=20 мг) мышечной адениловой кислоты+4 см^3 воды; 3—3 см^3 (=4,5 мг Р) эфира Cori +2 см^3 воды; 4—3 см^3 (=4,5 мг Р) эфира Cori +1 см^3 (=20 мг) адениловой кислоты+1 см^3 воды; 5—3 см^3 (=5 мг Р) эфира Embden +2 см^3 воды; 6—3 см^3 (=5 мг Р) эфира Embden +1 см^3 (=20 мг) адениловой кислоты+1 см^3 воды; 7—3 см^3 п/20 фосфатного буфера (рН 7)+0,5 см^3 (=25 мг) гликогена+1 см^3 воды+0,5 см^3 п/10 NaF .

Время инкубации: а—тотчас после растирания, б—через 15 минут, в—через 30 минут, г—через 60 минут—при комнатной температуре

П р о б а	1а	1б	1в	1г	2а	2б	2в	2г
P_0	1,72	1,60	1,85	2,12	1,82	1,72	1,96	2,28
P_{10}	2,00	1,75	2,05	2,32	2,05	2,00	2,17	2,50
P_{30}	2,27	2,17	2,27	2,77	2,27	2,17	2,37	2,74
Общ. Р	7,65				9,60			

П р о б а	3а	3б	3в	3г	4а	4б	4в	4г
P_0	2,72	4,43	4,88	5,10	2,76	4,43	5,10	5,57
P_{10}	3,34	4,97	5,37	5,85	3,57	4,81	5,45	6,20
P_{30}	3,64	5,06	5,70	6,37	3,75	5,05	5,73	6,63
Общ. Р	12,2				14,0			

П р о б а	5а	5б	5в	5г	6а	6б	6в	6г
P_0	2,09	4,90	5,20	5,55	1,93	4,23	5,00	5,55
P_{10}	2,51	4,98	5,35	6,02	2,52	5,00	5,68	6,19
P_{30}	3,05	5,20	5,85	6,08	3,04	5,38	5,88	6,80
Общ. Р	12,7				14,3			

П р о б а	7а	7б	7в	7г
P_0	6,13	4,91	3,80	2,60

Этот опыт не дает достаточно полного представления о соотношении скоростей реакций: эфир $\text{Cori} \rightleftharpoons \text{глюкоза} + \text{H}_3\text{PO}_4$ и эфир $\text{Cori} \rightleftharpoons \text{равновесный эфир}$. Обе реакции очень быстрые, и при высокой исходной концентрации эфира Cori они, как видно из данных таблицы, вступают между собой в конкуренцию. Однако при нормальном распаде гликогена в кашице печени наличные в каждый данный момент концентрации глюкозо-1-фосфорного эфира всегда значительно ниже: поэтому приведенный опыт не позволяет судить, подвергается ли эфир Cori всегда перегруппировке в эфир Embden наряду с расщеплением на глюкозу и фосфат.

Мы попытались осветить этот вопрос путем следующих опытов. Прежде всего мы удостоверились в том, что дефосфорилирование эфира Corg затормаживается флуоридом полностью (табл. 8). Превращение же эфира Corg в равновесный эфир протекает беспрепятственно и доходит до конца за несколько минут. Равновесный эфир также не дефосфорилируется, и конечный результат опыта — такой же, как если бы мы исходили из гликогена и фосфата.

Таблица 8. Опыт 16. Кролик самец, 2035 г, голодал 36 часов, вес печени—41 г. В каждой пробе 5 г кашицы печени плюс—1—2 см³ эфира Corg (=5,5 мг P)+3 см³ воды; 2—2 см³ эфира Corg (=5,5 мг P)+2,5 см³ воды+0,5 см³ m/10 NaF; 3—5 см³ воды. Время инкубации: а—тотчас после растирания, б—через 15 минут; в—через 30 минут, г—через 60 минут. Температура—20° С. Фосфор рассчитан в мг на всю пробу

	Проба 1				Проба 2				Проба 3			
	а	б	в	г	а	б	в	г	а	б	в	г
P ₀	3,65	5,85	6,70	7,25	3,12	3,27	1,85	1,85	2,70	3,10	3,55	4,0
P ₁₀	5,50	7,15	7,95	8,85	5,25	3,30	3,00	3,40	2,51	3,25	3,62	4,3
P ₃₀	5,55	7,80	8,85	9,30	5,20	4,00	3,42	3,95	3,07	3,40	3,90	4,6
Общ. Р . . .	14,5				14,6				9,05			

Чтобы установить, образуется ли при распаде гликогена фруктоза, был поставлен следующий опыт:

- 1—2 г кашицы из печени + 1 см³ 40% CCl_3COOH + 7 см³ H_2O
- 2—2 г кашицы из печени + 1 см³ H_2O + 0,5 см³ (=1 мг) гликогена +
+ 0,5 см³ m/3 фосфата (рН 7)
- 3—как 2, но 0,2 см³ воды заменены 0,2 см³ m/10

Пробы 2 и 3 инкубировались 30 минут и были освобождены от белка добавлением 1 см³ 40% трихлоруксусной кислоты и 5 см³ воды. В порциях по 0,5 и 1,0 см³ безбелковых фильтратов производилась резорциновая проба. В пробе 3 реакция была резкоположительной, в остальных — совершенно отрицательной. Реакция, полученная с 0,5 см³ фильтрата из пробы 3, была сильнее реакции, даваемой 2,5 мг эфира Embden в том же объеме жидкости. Отрицательный результат с пробой 2 показывает, что при инкубации 25 мг гликогена образовалось во всяком случае менее 0,2 мг фруктозы, так как 0,02 мг фруктозы и 1 см³ раствора еще дает отчетливую резорциновую реакцию, как мы могли убедиться в специальном контрольном опыте. Следовательно, при распаде гликогена в нормальной кашице образуется исключительно глюкоза; эфир Corg дефосфорилируется настолько быстро, что перегруппировка в равновесный эфир не имеет места. Напротив, при отравлении флуоридом реакция на фруктозу оказывается резкоположительной, так как в силу торможения дефосфорилирования накапливается исключительно равновесный эфир Embden. Большая скорость, с которой совершается переход эфира Corg в равновесный эфир, указывает на то, что этот путь используется и в физиологических условиях, если дефосфорилирование эфира Corg под влиянием тех или иных факторов замедлено. Адреналин и инсулин в концентрациях до 1 мг на 10 см³ печеночной кашицы не влияют ни на эту реакцию, ни на перегруппировку эфира Corg .

Что распад гликогена в печени протекает почти исключительно путем фосфоролита, показывает нижеследующий опыт.

¹ В пробе образовалось 7,6 мг гликогена.

Опыт 23. Кролик-самец, вес 780 г, голодал 24 часа; вес печени—18,5 г (контроль). 1—4 г кашицы печени + 2 см³ м/15 фосфатного буфера (pH = 7,2) + 3 см³ воды, 2—то же, что 1, но 2 см³ воды заменены 2 см³ (=100 мг) гликогена 3—то же что 2, но 0,5 см³ воды заменены 0,5 см³ м/10 NaF. Время инкубации: а — тотчас после растирания, б — 30 минут, в — 90 минут, t° — 20° С. Данные анализов рассчитаны на всю пробу (рис. 3). Убыль гликогена и неорганического фосфата (по сравнению с пробой 3а)

Время инкубации		30 минут	90 минут
Убыль фосфата		2,74 мг	3,86 мг
Убыль гликогена	вычислено по Р	14,8 »	20,9 »
	найдено	12,8 »	17,8 »

Намеренно была взята концентрация фосфата, значительно более низкая, чем концентрация гликогена. Вследствие этого в пробе, отравленной

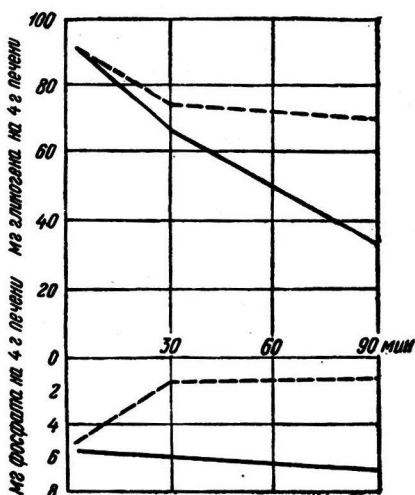


Рис. 3. Убыль гликогена и неорганического фосфата; — с флуоридом (проба 3), --- без флуорида (проба 2)

неорганического фосфата. При отравлении же флуоридом в результате блокирования круговорота неорганического фосфата распадается лишь столько гликогена, сколько имеется налицо неорганического фосфата для фосфорилиза. Соответствие между найденной убылью гликогена и величиной распада, вычисленной по эстерификации фосфата, — весьма удовлетворительное; это указывает на то, что распад гликогена происходил практически только за счет фосфорилиза.

В связи с важной ролью, которую процессы фосфорилирования играют в распаде гликогена, небезынтересно исследовать распределение фосфорных фракций в различных тканях кролика (табл. 9).

Таблица 9. Распределение фракций фосфора в различных тканях кролика

Фракция фосфора	Мг% Р				
	Печень	Кожа почек	Селезенка	Сердечная мышца	Скелетная мышца
P ₀	33	42	33	55	96
P' ₃₀	56	54	54,5	79	156
Общ. Р	173	110	119	125	200
Общ. Р — P' ₃₀	117	56	64,5	46	44

Синтез гликогена из эфира Cori

При опытах, касающихся влияния флуорида на дефосфорилирование эфира Cori в печеночной кашице, мы сделали наблюдение, что при кратковременной инкубации в безбелковом фильтрате появляется опалесценция, совершенно отсутствовавшая в контрольных пробах. Опалесцирующее вещество полностью осаждалось двойным объемом спирта; таким путем нам удалось из пробы 26 в опыте 16 (табл. 8) изолировать 7,7 мг белого вещества, легко растворимого в воде, вращающего плоскость поляризации вправо и дающего отчетливую красную реакцию с иодом. После гидролиза 0,6n. HCl оно давало величины редукции, соответствующие полисахариду, в то время как без гидролиза восстановительные свойства совершенно отсутствовали. По этим признакам мы заключили, что исследуемое вещество представляло собой гликоген. Количество образовавшегося гликогена в данном опыте соответствовало примерно 20% прибавленного эфира Cori . В опыте 22 (таблица 10) мы исследовали ход этого синтеза гликогена из эфира Cori .

Таблица 10. Синтез гликогена из эфира Cori . Опыт 22. Кролик; вес 1150 г голодал 36 часов, вес печени—27,5. В каждой пробе—5 г кашицы печени плюс—1—4,5 см³ эфира Cori (=15 мг Р) + 0,5 см³ m/10 NaF, 2—4,5 см³ воды + 0,5 см³ m/10 NaF

П р о б а	1		2	
	Р ₀ в мг	Гликоген в мг	Р ₀ в мг	Гликоген в мг
а	4,0	4,7	2,25	Ø
б	5,7	10,0	2,10	Ø
в	5,3	1,8	1,95	Ø
г	5,0	0,5	2,00	Ø

Время инкубации: а—тотчас после растирания, б—15 минут, в—30 минут г—60 минут. t°—20° С.

В контрольной пробе с флуоридом, но без эфира Cori , ни в один из моментов не наблюдается появления гликогена. В пробах же с эфиром Cori удавалось из трихлоруксусных фильтратов осадить гликоген. Этот гликоген после промывки и высушивания был растворен и определен количественно (осадки содержали менее 0,02 мг Р). Из данных таблицы мы видим, что гликоген сперва нарастает, но после 30-минутной инкубации почти целиком исчезает. Неорганический фосфат также сперва дает прирост, а затем постепенно убывает по мере распада гликогена. Синтез гликогена из эфира Cori , следовательно, связан с дефосфорилированием, которое в отличие от распада эфира Cori с образованием глюкозы не тормозится флуоридом. Выход гликогена в пробе 16 составлял около 10% внесенного эфира Cori .

В следующем опыте мы изучили препаративным методом продукты, образующиеся из эфира Cori в кашице, отравленной флуоридом. После 15-минутной инкубации контроль и проба (по 10 см³) были освобождены от белка добавлением 10 см³ 8% трихлоруксусной кислоты, отсосаны, и к 15 см³ фильтрата добавлен двойной объем спирта. В пробе с эфиром Cori образовался осадок, тогда как в контроле не появилось даже мути. Осадок был промыт спиртом и эфиром и высушен. Сухой осадок растворен в 5 см³ воды, профильтрован, переосажден спиртом и снова высушен. Выход гликогена—9,5 мг. Этот очищенный гликоген при анализе дал почти теоретические величины оптического враще-

ния и редукции после гидролиза. С иодом он, как и в предыдущих опытах, давал типичную цветную реакцию.

Таблица 11. Образование гликогена и эфира Embden из эфира Cori

Опыт 24. Кролик-самец, вес 1150 г, голодал 36 часов, вес печени 28 г. В каждой пробе — 5 г кашицы печени плюс — 1 — 4,5 см³ воды + 0,5 см³ м/10 NaF; 2 — 4,5 см³ эфира Cori (= 18,75 мг Р) + 0,5 см³ м/10 NaF. Время инкубации — 15 минут при комнатной температуре. Гликоген выделялся из 15 см³ фильтрата (75% всей пробы), выход — 9,6 мг; 0,98 мг этого гликогена в 1 см³ воды в 20-сантиметровой трубке вращали плоскость поляризации на +0,37°, $\alpha_D = 188^\circ$. Анализ Ва-осадков (все взличины и пересчеты на всю пробу).

П р о б а	P ₀	P ₁₀	P ₂₀	Общ. Р	Редукция в мг глю- козы	Редукция Общ. Р—Р ₀
1	1,91	2,03	2,12	3,33	4,07	—
2	6,0	7,38	7,85	20,06	52,8	—
Разность 2—1	4,09	5,35	5,77	16,73	48,71	3,85

Спиртовые трихлоруксусные фильтраты после первого осаждения гликогена из опытной и контрольной проб подщелачивались до реакции на фенолфталеин едким баритом, и концентрация спирта была доведена до 70% с целью возможно более полного осаждения гексозомонофосфата. После 24-часового стояния в леднике осадки были отцентрифугированы, промыты 70% и 90% спиртом и высушены в эксикаторе. Сухой порошок растворен в 0,2 н. HCl и освобожден от Ва посредством сульфата натрия. Фильтраты доведены до 25 см³ и в аликвотных количествах произведены определения фракций фосфора и редукции. Из приведенных в таблице данных видно, что за 15 минут исчез весь внесенный эфир Cori — легко гидролизуемого гексозомонофосфата не осталось. Из 18,75 мг Р, добавленных в виде эфира Cori, найдено 16,73 мг, в том числе 4,09 мг неорганического Р и 12,64 мг Р в виде эфира Embden. Что дело идет именно об эфире Embden, явствует из отношения редукции к количеству органического Р. Отщеплению 4,09 мг неорганического фосфора должно было бы соответствовать образование около 22 мг гликогена, тогда как мы выделили всего 9,6 мг из 75% всей пробы, что составляет 12,8 мг гликогена на всю пробу. Однако при изолировании и очистке гликогена мы имели ощутительные потери, особенно при первом фильтровании через стеклянный фильтр, который быстро забился и не поддавался промывке. Во всяком случае, полученный в этом опыте баланс показывает, что из добавленного к кашице печени в высокой концентрации эфира Cori уже за 15 минут большая часть переходит в равновесный эфир, а примерно 10—20% превращаются в гликоген.

Обсуждение результатов

Приведенные экспериментальные данные, с нашей точки зрения, достаточно убедительно показывают, что распад гликогена в печеночной клетке совершается в основном путем фосфоролитического расщепления его на глюкозу. Большая скорость фосфоролитического расщепления его на глюкозу Клод Бернаром внутрисекреторную функцию печени, на которой основан приток глюкозы в циркулирующую кровь.

В этой функции, в противовес господствовавшим до сих пор воззрениям, амилолитическое расщепление гликогена играет совершенно подчиненную роль. В превращении гликогена в глюкозу амилазы если и принимают какое-то участие, то во всяком случае в пределах не вы-

ше 15%. Выводы, отсюда проистекающие, уже освещены нами в вводной части статьи. Поэтому мы здесь остановимся вкратце лишь на вопросе об образовании гликогена в печени.

Нашими опытами было доказано, что в кашице печени происходит синтез гликогена из эфира C_6G_1 , однако до сих пор не имеется никаких экспериментальных указаний на прямое образование эфира C_6G_1 из глюкозы или фруктозы. Оба эти сахара в кашице из печени ни в анаэробных, ни в аэробных условиях не эстерифицируются с неорганическим фосфатом. Правда, при этих условиях не происходит и синтеза гликогена. Отрицательные результаты произведенных до сих пор попыток фосфорилировать глюкозу или фруктозу посредством кашицы из печени не дают права заключить, что подобная реакция не имеет места в ходе синтеза гликогена. В противном случае было бы странно, что в печени, как и в мышце, и дрожжах с такой легкостью совершается синтез гликогена из глюкозо-1-фосфорной кислоты. Обратимость фосфоролиза говорит в пользу того, что эфир C_6G_1 служит промежуточным продуктом и при синтезе гликогена из глюкозы. Отсутствие фосфорилирования простых сахаров в кашице из печени может объясняться многими причинами. Не говоря о том, что этот процесс, быть может, требует сохранности неповрежденных печеночных клеток, возможно также, что при наших условиях опыта не доставало необходимых субстратов — или также кофакторов — для оксидо-редуктивного фосфорилирования. Фосфорилирование этого рода, повидимому, представляет единственный из известных до сих пор способов, путем которого неорганический фосфат может непосредственно присоединяться к простым сахарам. Еще не установлено, образуется ли в ныне известных случаях окислительно-восстановительного фосфорилирования глюкозы — например, в дрожжах — эфир C_6G_1 в качестве первичного продукта. Но даже если бы первичным продуктом являлся гексозодифосфат Harden-Young, то вполне мыслимо, что из него — отщеплением фосфатного остатка в положении 6 — образуется описанная Tanko и Robison (16) фруктозо-1-фосфорная кислота; последняя могла бы далее перегруппировываться в глюкозо-1-фосфат C_6G_1 .

Помимо прямого оксидо-редуктивного фосфорилирования, мыслимо также построение эфира C_6G_1 посредством открытой Meyerhoff (17) конденсации фосфотриозы с триозой под влиянием энзима альдолазы. Предпосылкой для подобного синтеза эфира C_6G_1 было бы расщепление молекулы глюкозы на две триозы¹. Необходимый для конденсации триозофосфат мог бы образовываться из наличного в печени гликогена путем фосфоролиза, через эфир Harden-Young. Один гексозный остаток гликогена дает в этих условиях две молекулы триозофосфата, которые могли бы конденсироваться с двумя молекулами триозы (= 1 молекуле глюкозы) в две молекулы эфира C_6G_1 . В результате из одного остатка гликогена и одной молекулы глюкозы синтезировалось бы два гексозных остатка гликогена. Мы имели бы дело с процессом типа автокаталитической реакции, для которого обязательно присутствие в печени

¹ Подобное расщепление в свете современных данных об обмене углеводов представляется мало вероятным, хотя некоторые авторы предполагают существование механизмов расщепления глюкозы без участия процессов фосфорилирования — в эмбриональных тканях [Needham (23)] и в мозгу [Holmes (24)]. Тем не менее мыслимо, что чисто химическое расщепление глюкозы на триозы, как известно, имеющее место в щелочной среде, возможно в тканях в ограниченном объеме при нейтральной реакции среды. Непрерывная конденсация образующейся триозы с триозофосфатом в духе нижеприведенной формулировки могла бы способствовать смещению положения равновесия в пользу процесса расщепления. Из экспериментальных фактов в связи с этим следует упомянуть о старом наблюдении Парнаса (25), согласно которому глицеринальдегид в печени служит хорошим сахаром и гликогенообразователем.

небольших количеств гликогена. К тому же результату приводит и рассмотрение механизма синтеза, связанного с оксидо-редуктивным фосфорилированием. И в этом случае необходимым условием является наличие триозофосфата, который должен образоваться путем фосфорилиза гликогена и последующего расщепления фосфорилированного продукта. Эти соображения приводят к выводу, что синтез гликогена в печени из простых сахаров требует присутствия преобразованного гликогена — представлению, развитому Парнасом на основе других предпосылок (18). Именно, Парнас принимает, что при фосфорилизе эстерифицируется не вся молекула гликогена, а только периферические звенья, которые в боковых цепях глюкозных остатков фосфорилигически отщепляются от высокомолекулярной частицы, в то время как «ствол» гликогена остается нетронутым. Этот остаток служит в дальнейшем центром синтеза для новой молекулы гликогена. В пользу представлений Парнаса говорят новые работы Cori (19) и Hanes (20), которые показали, что присутствие небольших количеств гликогена ускоряет синтез гликогена из эфира Cori.

В заключение мы хотели бы еще указать на то, что даже наиболее тщательным образом приготовленный гликоген печени всегда содержит органически связанную фосфорную кислоту [Остерн и Губль (21)]. Еще два года назад мы ставили это в связь с участием процессов фосфорилирования в распаде и образовании гликогена в печени. Это толкование нашло полное подтверждение в приведенных выше экспериментальных исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parnas et Baranowski, C. r. Soc. biol., 121, 282, 1936.—2. Ostern, Guthke u. Terszakowec, Zschr. physiol. Chem., 243, 9, 1939.—3. Parnas, Ergebn. Enzymforsch., 6, 57, 1937.—4. Cori a. Cori, Proc. Soc. exper. biol. med., 34, 702, 1936.—5. Cori, Colowick a. Cori, J. biol. chem., 123, 375, 1938.—6. Cori a. Cori, Proc. Soc. exp. biol. a. med., 39, 357, 1938.—7. Davenport, J. biol. chem., 70, 625, 1926.—8. Schaeffner, Naturwiss., 27, 195, 1939.—9. Kiessling, Naturwiss., 27, 129, 1939.—10. Hanes, Proc. Roy. soc. (в печати).—11. Cori, Schmidt a. Cori, Science, 89, 464, 1939.—12. Ostern a. Holmes, Nature, 144, 34, 1939.—13. Ostern, Dennis a. Holmes, Biochem. J., 33, 1858, 1939.—14. Lundsgaard, Biochem. Zschr., 264, 209, 1933.—15. Reis, Archiwum Towarzystwa Naukowego we Lwowie, 8, Zeszyt 7.—16. Tanko a. Robison, Biochem. J., 29, 961, 1935.—17. Meyerhof, Lohmann, Schuster, Biochem. Zschr., 285, 319, 1936.—18. Parnas, in Nord-Weidenhagen, Handbuch d. Enzymologie, 902—967, 1940.—19. Cori a. Cori, J. biol. chem., 131, 397, 1939.—20. Hanes, Nature, 145, 348, 1940.—21. Ostern u. Hubl, Acta Biol. Experim., 13, 85—90, 1939.—22. Cori, Cori u. Schmidt, J. biol. chem., 129, 629, 1939.—23. Needham a. Lehmann, Biochem. J., 31, 1210, 1937.—24. Ashford u. Holmes, Biochem. J., 25, 2028, 1931.—25. Parnas, Zbl. Physiol., 26, 671, 1912.—

ABBAU UND AUFBAU VON GLYKOGEN IN DER LEBER

P. Ostern, E. Holmes, D. Herbert, J. Terszakowec und St. Hubl

Biochemical Laboratory, Cambridge, und Lehrstuhl f. biologische Chemie des Medizinischen Instituts, Lwów

1) Es wurde der Abbau und Aufbau von Glykogen in der Leber studiert.

2) Der Hauptweg des Glykogenabbaues zu Zucker führt über die Phosphorolyse des Glykogens in folgenden Reaktionen:

a) $(C_6H_{10}O_5)_n + n \cdot H_3PO_4 = n \cdot C_6H_{11}O_6 \cdot PO_3H_2$ (Cori-Ester)

b) Cori-Ester $\rightarrow$ Glucose + Phosphat.

3) Die primäre Phosphorylierung des Glykogens im normalen Leberbrei ist maskiert, weil die Geschwindigkeit des Zerfalls des Cori-Esters viel grösser ist, als die Geschwindigkeit der Phosphorolyse.

4) Durch Zusatz von Fluorid in Konzentrationen von $m/200$ zum Leberbrei wird die primäre Phosphorylierung manifest. Fluorid unterbindet nämlich vollständig die Dephosphorylierung des Cori-Esters im Leberbrei.

5) In Fluoridvergiftung wird die Umlagerung des Cori-Esters in den Embden-Ester nicht gehemmt; bei der Phosphorylierung des Glykogens entsteht deshalb als Hauptprodukt der Embden-Ester, dessen Dephosphorylierung durch Fluorid ebenfalls gehemmt ist.

6) Die Geschwindigkeit der Phosphorylierung von Glykogen und der nachträglichen Glucose-Bildung ist so bedeutend, dass sie selbst die höchsten physiologischen Anforderungen an die Ergänzung des Blutzuckers decken kann. 100 g Kaninchenleberbrei phosphorylieren und verzuckern pro Stunde bei 37° 4 g Glykogen. Im Taubenleberbrei ist diese Geschwindigkeit noch höher.

7) Phlorrhizin hemmt die Phosphorolyse in der Leber und dementsprechend auch die Verzuckerung des Glykogens. Jodessigsäure hat nur geringen Einfluss auf diese Reaktion.

8) Die Dephosphorylierung des Cori-Esters zu Glucose scheint durch einen besonderen Mechanismus bewerkstelligt zu sein, da einfache Dephosphorylierungen durch Phosphatasen in der Leber nur langsam verlaufen.

9) Ausser Glykogen wird nur noch Stärke im Leberbrei mit anorganischem Phosphat verestert. Einfache Zucker und Disaccharide werden unter denselben Versuchsbedingungen nicht phosphoryliert.

10) Das pH-Optimum der Phosphorolyse liegt zwischen $pH = 7-7,5$.

11) Zum Fluoridbrei zugesetzter Cori-Ester wird zum Teil in den Embden-Ester umgelagert, zum Teil aber zu Glykogen synthetisiert. Das synthetische Glykogen wurde isoliert und erwies sich in allen untersuchten Eigenschaften als identisch mit dem natürlichen Glykogen. Aus der Reversibilität der Phosphorolyse wird geschlossen, dass der Cori-Ester auch im Aufbau von Glykogen eine wichtige Rolle spielt.

12) Die Frage der Phosphorylierung von Glucose zum Cori-Ester wird diskutiert.

ÜBER BEDEUTUNG UND REGULATION DER GLUKONEOGENESE

E. Wertheimer

Aus dem Laboratorium für angewandte Physiologie,
Hebrew-University and Hadassah-Rothschild Hospi-
tal, Jerusalem

Die Glukogenvorräte können den Energiebedarf des Säugetier-Organismus schon unter den Bedingungen des Grundumsatzes höchstens für einige Stunden decken. Andererseits weiss man, dass auch im Hunger und bei sehr hohen Aufforderungen an den Kohlenhydratstoffwechsel der Blutzucker entweder garnicht, oder nur weing absinkt. Fast niemals kann man auch in den extremsten Fällen hypoglykämische Erscheinungen beobachten. Aus diesen Tatsachen wird geschlossen: 1) dass die Glukoneogenese ein alltäglicher physiologischer Vorgang sein muss, der das Entstehen einer gefährlichen Hypoglykämie in allen Fällen verhindert; 2) dass bei jeder fortschreitenden Hypoglykämie die Glykoneogenese direkt oder indirekt gehemmt sein muss. Die verschiedenen Formen der Hypoglykämie mussten also eine Möglichkeit bieten, Bedeutung und Regulation der Glukoneogenese zu studieren. Wir verstehen unter Glukoneogenese allgemein, die Neubildung von Zucker, bzw. Glukogen aus Nicht-Kohlehydraten. Neuerdings werden besonders der Hypophysenvorderlappen und die Nebennierenrinde, früher wurde vor allem das Pankreas mit der Regulation der Glukoneogenese in Zusammenhang gebracht. Die Erscheinungen; die nach Exstirpation der Hypophyse, oder auch der Nebenniere auftraten, schienen zunächst in der Tat alle dafür zu sprechen, dass in diesen Drüsen jene Stoffe vorhanden sind, die für die Erregung der Glukoneogenese verantwortlich sind. Neuerdings sind gewichtige Bedenken gegen diese Anschauung laut geworden¹.

Von verschiedenen Laboratorien wurde übereinstimmend der Befund erhoben, dass die Kohlenhydratverbrennung bei hypophysenlosen Tieren abnorm hoch ist. Diese Veränderung kommt besonders im Hunger zum Ausdruck; sie bewirkt, dass der respiratorische Quotient hoch bleibt und die normale Umstellung auf Fett-Eiweissstoffwechsel nicht in dem notwendigen Ausmass zustande kommt. Durch Hypophysenvorderlappen-Extrakt kann der normale Ablauf des Kohlenhydratstoffwechsels wieder herbeigeführt werden²⁻⁸. Von dieser Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels aus, ist heute der Einfluss der Hypophyse auf den Kohlenhydrathaushalt am besten zu erklären. Wegen Einzelheiten kann auf die ausgezeichnete Zusammenstellung von Russell¹ verwiesen werden. Auch dafür, dass die Nebennierenrinde nicht in direktem Zusammenhang mit der Glukoneogenese steht, gibt es heute bereits verschiedene Belege. Eigene Versuche haben gezeigt, dass nebennierenlose Ratten auch bei einer Nahrung ohne präformierte Kohlenhydrate am Leben erhalten werden können, wobei mit Sicherheit Blutzucker und auch Leber-Glykogen dauernd neu gebildet werden müssen. Die Nahrung hatte folgende Zusammensetzung: 90% Eiweiss, 10% Fett und die übliche Zusätze an Salzen und Vitaminen. Ja, sogar mit einer Nahrung von 90% Fett und 10% Eiweiss konnten Ratten ohne Nebennieren längere Zeit am Leben erhalten werden, obwohl sie natürlich durch einen schlechteren Ernährungszustand mehr gefördert waren.

Neuerdings ist es geglückt die Glukoneogenese auch an Leberschnitten zu verfolgen. Nach dieser Methode (Holmes)⁹ haben wir in unserem Laboratorium (Mirski) die Glukoneogenese von Lebern von Normaltieren und solche von nebennierenlosen verfolgt. Das Ergebnis war, dass im Durchschnitt von 10 Versuchen pro g Hungerleber in 3 Stunden 1,9 mg Zucker von der normalen Leber und auch von der von nebennierenlosen Ratten neu gebildet wurden.

Auch zur Klärung der Insulinwirkung wurde von vielen Seiten eine direkte Hemmung der Glukoneogenese angenommen. Best, Dale und Mitarbeiter¹⁰, die die bekannten grundgelegenen Versuche zur Erklärung der Insulinwirkung am eviszeriertem Hund durchgeführt haben, wobei sie die verstärkte Zucker-Oxydation mit einem verstärkten Glykogen-Ansatz im Muskel, als Folge des Insulin Einflusses klar erkannt haben, haben trotzdem bereits damals darauf hingewiesen, dass im gesamten Organismus die Insulin-Wirkung ohne Annahme einer Hemmung der Glukoneogenese nicht zu erklären sei. Auch Laufberger¹¹ kann ebenfalls bereits in den ersten Jahren der Insulin Ära auf Grund der Aufstellung einer rechnerischen Kohlenhydratbilanz zu der Auffassung, dass das Insulin bei der Zuckerneubildung hemmend eingreifen müsste. Bis heute besteht aber kein Experiment, das den Einfluss des Insulins auf die Zuckerneubildung klar zeigen könnte. Wir selbst haben versucht die Hemmung auf folgende Art festzustellen:

Junge (50–100 g schwere) männliche Ratten wurden nach 18 Stunden Hunger mit einer Nahrung, bestehend aus 90% Casein und 10% Fett (Salzmischung und Vitamine), ernährt. Das sich neuansetzende Leber-Glykogen musste jedenfalls aus neugebildetem Zucker entstanden sein. Eine Hemmung des Glykogenansatzes, d. h. auch eine Hemmung der Glukoneogenese durch Insulin, liess sich weder durch eine dauernde Insulinbehandlung, noch durch Injektionen kurz vor der eigentlichen Untersuchung nachweisen. Die Insulindosen wurden so gewählt, dass sie den Blutzucker durchschnittlich um ca. 20% erniedrigten. Diese Dosen wurden gewöhnlich zweimal am Tage verabreicht (morgens und abends). Die Behandlungsdauer war durchschnittlich 4 Tage. Die Kontrollratten bekamen entsprechende Mengen Kochsalzlösung eingespritzt. 2 Stunden nach der letzten Injektion wurden die Tiere getötet. Eine Vergleichsserie von Ratten bei der üblichen kohlenhydratreichen Nahrung, wurde auf gleiche Art und Weise gehandelt.

In der folgenden Tabelle werden die wichtigsten Durchschnittswerte aller Versuche angegeben.

Zahl d. Tiere	Leberglykogen d. Ins. Tiere, g %	Leberglykogen d. Kontr. Tiere, g %	Nahrung
16	0,74	0,69	Eiweisreich Kohlenhydratreich
6	0,77	1,09	

Während man bei den kohlenhydratreichernährten Ratten den schon lange bekannten Abfall des Leberglykogens nach Insulin-Behandlung sieht, war bei den Eiweisstieren nicht einmal dieser Abfall zu bemerken. Von einer Hemmung der Glukoneogenese und damit der Glykogenbildung durch Insulin kann also in diesen Versuchen nicht die Rede sein.

Zusammenfassend, ist festzustellen, dass es keinen klaren Beweis für eine direkte Beziehung zwischen Hypophyse, bzw. Nebennierenrinde, ferner zwischen Insulin und der Glukoneogenese gibt. Es gibt aber viele Befunde, die mit einer solchen direkten Wirkung nicht in Einklang zu bringen sind. Wie anfangs betont wurde, kann aber keine fortschreitende Hypoglykämie, wie die bei hypophysektomierten, oder nebennierenesxtirpierten Tieren in Hunger, Kälte etc., oder auch die Insulin-Hypoglykämie ausreichend erklärt werden, ohne dass eine Hemmung der Glukoneogenese angenommen wird. Normalerweise kann eben die Glukoneogenese so gut wie

jeden Kohlenhydratverlust so weit ausgleichen, dass keine fortschreitende Hypoglykämie entsteht, selbst wenn die Leber des Versuchstiers vorher bereits praktisch glykogenfrei war.

Da sich eine direkte Beeinflussung der Glukoneogenese nicht nachweisen liess, bis zu einem gewissen Grade sogar unwahrscheinlich geworden ist, blieb allein die Möglichkeit bestehen, dass der Nachweis eines indirekten Zusammenhanges zwischen der Hypophysektomie, bzw. der Insulinwirkung und der Glukoneogenese gelingen würde. Eine sichere Wirkung des Insulins besteht in der Verstärkung der Kohlenhydratverbrennung, eine solche der Hypophysektomie ebenfalls in einer verstärkten Zuckeroxydation, deren Folgen sich besonders deutlich im Hunger zeigen. Der respiratorische Quotient bleibt hoch, es erfolgt keine Umstellung auf Fettstoffwechsel. Daraus ergibt sich jetzt die Grundfrage, ob sich eine Beziehung zwischen Zuckeroxydation und Zuckerneubildung nachweisen liesse. Wir gingen so vor, dass wir den Organismus durch eine entsprechende Nahrung von der regulären Kohlenhydratverbrennung künstlich auf vorwiegenden Fett, bzw. Eiweissumsatz einstellten und beobachteten, wie sich die Zuckerneubildung nach der Umstellung verhielt. In der Erkennung der letzteren sind die experimentellen Möglichkeiten beschränkt. Man kann sie, wie sich zeigte, feststellen an einer relativen Anhäufung von Leberglykogen nach vorangehendem Hunger, bzw. Hunger mit einer weiteren Belastung des Kohlenhydratstoffwechsels.

1) Umstellung auf vorwiegende Fett-Verbrennung

Eine solche Umstellung erfolgt z. B. auch im Hunger. Verfolgt man nun nach verschiedenen Hungerzeiten die Leberglykogenwerte, so findet man nach 24-stündigem Hunger die bekannte Abnahme des Glykogens, bis auf einen kleinen Rest. Nach 48 Stunden nimmt das Glykogen nicht weiter ab, es zeigt bereits oft eine kleine Zunahme. Nach 72 Stunden Hunger erfolgt ein auffallender Aufstieg, der sich weiterhin noch verstärken kann. Die Tatsache als solche wird bereits bei Pflüger erwähnt, hat aber nie eine Erklärung gefunden. Wir haben nun, die Ratten gezwungen dasselbe umzusetzen, was sie ungefähr im Hunger aus ihrer eigenen Körpersubstanz umsetzen würden, indem wir ihnen eine Nahrung folgender Zusammensetzung verabreichten: 68% Fett, 26% Eiweiss und 6% Kohlenhydrat (Stein, Türkischer, Wertheimer)¹². Kontrollratten erhielten folgende kohlenhydratreiche Kost: 10% Fett, 20% Eiweiss, 70% Kohlenhydrate, ferner eine solche mit nur 30% Kohlenhydraten, 10% Eiweiss u. 60% Fett. Von vornherein sind natürlich die Lebern bei kohlenhydratreich-ernährten Ratten an Glykogen weit reicher, als die bei vorwiegender Fettnahrung. Lässt man die Ratten, nachdem sie durchschnittlich eine Woche ihre Versuchsnahrung erhielten, verschiedene Zeiten hungern, so zeigen sich die in folgender Übersichtstabelle angeführten Leberglykogenwerte in g%.

	70% Khydr.	30% Khydr.	6% Khydr.
ohne Hunger	4,2	1,9	1,1
15 Std. Hunger	0,64	0,35	0,58
24 Std. Hunger	0,08	0,138	0,355
48 Std. Hunger	0,19	0,27	0,447

Wichtig für die Erklärung dieser Befunde sind folgende Phloridzin-hungerversuche. Wir haben Ratten noch während der Phloridzinwirkung und eine andere Serie, 20 Stunden nach der letzten Phloridzininjektion mit folgendem Ergebnis untersucht:

Leberggl., g %	Urin-Zucker, mg	Urin-N, mg	Nahrung	Bemerkungen
Spuren	289	58	6% Khydr.	Während d. Phloridzinwirkung getötet 1 Tag nach d. letzten Phloridz.- Injekt. getötet
Spuren	320	51	30% Khydr.	
0,42	360	76	6% Khydr.	
0,03	335	54	30% Khydr.	

Die Versuche zeigen, dass der Glukogenhalt in dieser Versuchsanordnung, bei beiden Nahrungsformen zunächst gleich abfällt, aber nur bei den Tieren mit fast ausschliesslicher Fettnahrung in der Erholungsperiode, trotz Hungers wieder ansteigt (Glukoneogenese).

2) Umstellung auf vorwiegende Eiweissoxydation

Noch klarer zeigen sich die entsprechenden Ergebnisse bei Umstellung auf vorwiegenden Eiweisstoffwechsel. Wir sprachen kurz von einem «Eiweisseffekt». Die eiweisreiche Nahrung hatte folgende Zusammensetzung: 70% Casein, 20% Kohlenhydrate, 10% Fett. Die kohlenhydratreiche Kontrollnahrung: 70% Kohlenhydrate, 20% Eiweiss, 10% Fett (Mirski, Rosenbaum, Stein, Wertheimer)¹³.

In folgender kurzer Übersichtstabelle sind die Leber-Glykogenwerte (in g%) derart ernährter Ratten, die aus dem Futter getötet wurden, nach verschiedenen Hungerperioden, nach Phloridzinvergiftung und nach Kälteeinwirkung (5 Stunden bei 8–10°C) angeführt:

N a h r u n g	20% Eiweiss	70% Eiweiss
nach dem Futter getötet	4,2	1,4
nach 15 h. Hunger	0,64	2,1
nach 24 h. Hunger	0,08	1,2
nach 48 h. Hunger	0,19	1,1
nach 72 h. Hunger	1,2	1,1
nach Kälte	0,2	1,2
nach Phloridzinvergiftung	Spuren	0,5

Wichtig ist, dass sich auch bei den Eiweisstieren nachweisen lässt, dass bei den verschiedensten Belastungen des Kohlenhydratstoffwechsels, das Glykogen aus der Leber, genau wie bei den kohlenhydratreichernährten Tieren, zunächst schwindet. Nach einem längeren Zeitintervall tritt, trotz fortdauerndem Hunger bei den Eiweisstieren Glykogen neu auf, während bei den Kohlenhydrattieren dasselbe weiter absinkt. Das neugebildete Glykogen kann nur durch eine verstärkte Glukoneogenese entstanden sein. Wir führen folgende Arbeitsversuche (Schwimmen) als Beispiel an:

	Zahl d. Tiere	Blutzucker mg %	Leberglykogen g %	Ernährung
vor Erholung	11	86	0,144	20% Eiweiss
nach »	13	77	0,035	20% »
vor »	17	90	0,046	70% »
nach »	19	101	0,38	70% »

An dieser Stelle sei auf die Versuche nach 3 Tagen Hunger nochmals besonders hingewiesen. Man sieht, wie auch bei den früher kohlenhydrat-

reichernährten Tieren, der bereits früher erwähnte Glykogenanstieg in der Leber zu bemerken ist.

Das charakteristische aller Versuche ist das ungeheuer rasche Absinken der grossen Kohlenhydratreserven in der Leber bei der üblichen kohlenhydratreichen Kost bei jeglicher Art der Beanspruchung der Kohlenhydratstoffwechsels (Hunger, Arbeit, Kälte usw.) und dann das längere Beharren auf ganz niedrigem Niveau.

Im Gegensatz hierzu, bleiben bei eiweissreich, bzw. fettreichernährten Tieren, die Kohlenhydrat-Reserven weitgehend bestehen, so dass nach jeder starken Beanspruchung des Kohlenhydratstoffwechsels in der Leber dieser letzteren viel mehr Glykogen gefunden wird, als bei den kohlenhydratreichernährten Tieren. Die Erklärung wird besonders deutlich durch die Phloridzinversuche usw. gegeben: mit der Umstellung des Stoffwechsels auf vorwiegenden Fettumsatz bzw. Eiweissumsatz muss ein starker Anreiz zur Glukoneogenese verbunden sein, der zu einer dauernden Zuckerneubildung mit entsprechendem Glykogenansatz führt. Steigerung der Kohlenhydratverbrennung durch entsprechende Mehrzufuhr in der Nahrung vermag den Anreiz auf die Glukoneogenese wieder aufzuheben.

Auch nach endogener Umschaltung auf Fetteiweissstoffwechsel im Hunger ist die Anregung der Glukoneogenese zu beobachten: Am ersten Tag Hunger Einstellung eines Gleichgewichtes auf der Basis einer kleinen Quantität Leberglykogen nach Umstellung auf Fettumsatz. Am zweiten Hungertag bereits ein leichter Anstieg von Glykogen, am dritten Hungertag usw. verstärkter Reiz auf Glukoneogenese und deutlicher Anstieg des Glykogens in der Leber. Im Experiment lässt sich jene feine Einstellung der Zuckerneubildung, wie sie nach 24—48 Stunden Hunger festzustellen ist, wo die Glukoneogenese gleich ist den verbrauchten Kohlenhydraten nicht nachahmen. Nur die überschüssende Regulation, die sich in einer Anhäufung von Glykogen kundgibt, lässt sich experimentell zeigen. Die quantitativen Verschiedenheiten von Eiweiss- bzw. Fettwirkung können durch die besonderen Versuchsbedingungen gegeben sein und sind daher nicht einfach, auf die physiologische Glukoneogenese zu übertragen.

Eine wichtige Frage war, wie der Anreiz der Glukoneogenese bei den Ernährungsversuchen wieder gehemmt, oder aufgehoben werden könnte. Bei der Fett-nahrung tritt bereits beim Zusatz von 30% Kohlenhydraten zu 50% eine fast vollkommene Hemmung des glukoneogenetischen Effektes auf. Bei der vorwiegenden Eiweissnahrung war die Aufhebung des Reizes erst erreicht, wenn Eiweiss und Kohlenhydrate ungefähr zu gleichen Teilen in der Nahrung zugegeben waren. Diese Befunde lassen sich quantitativ nur ungefähr auf die physiologische Glukoneogenese übertragen; sie beweisen aber sicher, dass bei einem gegebenen minimalen Zusatz an Kohlenhydratumsatz der glukoneogenetische Reiz aufzuheben ist.

Aus den angeführten Befunden soll folgender allgemeiner Schluss abgeleitet werden: Jedes Heruntergehen der Zuckerverbrennung unter einem bestimmten Tiefpunkt, d. h. jede Umschaltung auf vorwiegende Fett, bzw. Eiweiss-Verbrennung führt automatisch zu einem Reiz auf die Zuckerneubildung. Verstärkung des Kohlenhydratumsatzes bis zu einem gewissen Prozentsatz, hebt den glukoneogenetischen Reiz wieder auf. Hierin ist die Verbindung zwischen Kohlenhydratverbrennung und Kohlenhydratneubildung ausgedrückt.

Auf welchem Wege die Glukoneogenese in der Leber angeregt wird, ist bisher noch nicht geklärt. Sicher ist nur, dass bei dem Eiweisseffekt die Schilddrüse beteiligt ist, aber nur zu einem Teil. Bei schilddrüsenlosen Tieren beträgt jedenfalls die Glukoneogenese, nach der Anhäufung von Leberglykogen berechnet, bei vorausgegangener Eiweissfütterung und folgendem Hunger nur 50% im Durchschnitt von dem, was man bei nor-

malen Tieren findet. Der Befund deckt sich mit älteren Ergebnissen ähnlicher Art von Graham Lusk¹⁴ und von Mirsky¹⁵ und ihren Mitarbeitern.

Nach dem Angeführten setzt sich der Beginn der Glukoneogenese aus zwei Einzelsvorgänge zusammen, die unbedingt von einander abhängen: 1) aus der Umstellung vom regulären Kohlenhydratstoffwechsel auf Fetteiweißumsatz (reguliert durch Hypophyse, bzw. Nebennierenrinde) und 2) aus der damit verbundenen, eigentlichen Anregung der Glukoneogenese. Aus diesen beiden Vorgängen lassen sich die Hypoglykämien, von welchen wir ausgegangen sind, erklären.

Bisher wurde eine Beziehung zwischen Zuckerverbrennung und Zuckerneubildung festzustellen versucht. Viele Stoffwechselpathologen stellen die mangelnde Glykogenfixierung (bzw. Glykogenbildung) in der Leber in den Mittelpunkt des pathologischen Ablaufs des Kohlenhydratstoffwechsels. Es bestand also auch die Aufgabe, die Beziehung zwischen Glykogenfixierung und Glukoneogenese festzustellen. Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Glykogenhalt in der Leber (auch zwischen dem Blutzuckergehalt) und der Glukoneogenese scheint nach unseren Versuchen nicht zu bestehen. Aber es ist hervorzuheben, dass die sogenannte «Glykogenfixierung» ein sehr komplexer Vorgang ist, zusammengesetzt aus vielen Einzelprozessen, so dass eine Diskussion über Zusammenhang von Glykogenfixierung und Glukoneogenese sehr schwierig und an dieser Stelle noch nicht am Platze ist.

Zusammenfassung

1. Es wird auf die physiologische Bedeutung der Glukoneogenese für die Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels hingewiesen. Solange die Glukoneogenese in der Leber voll wirksam ist, gibt es keine fortschreitende Hypoglykämie. Andererseits lässt sich keine Hypoglykämie vollkommen erklären, ohne die Annahme einer Hemmung der Glukoneogenese.

2. Über die Regulation der Glukoneogenese wurde folgendes gefunden:

a) Es gibt keinen Beweis eines direkten Einflusses des Hypophysenvorderlappens, bzw. der Nebennierenrinde, ebenso von Insulin, auf die Glukoneogenese. Es gibt dagegen viele Befunde, die gegen eine direkte Beziehung sprechen.

b) Es kann dagegen experimentell folgende indirekte Beziehung festgestellt werden: mit dem Umschalten des regulären Kohlenhydratumsatzes im tierischen Organismus auf einen vorwiegenden Fett- bzw. Eiweißumsatz (exogen bedingt durch entsprechende Nahrung, oder endogen bedingt z. B. durch Hunger), ist gleichzeitig ein starker Anreiz auf die Zuckerneubildung verknüpft. In dieser Verbindung wird die Brücke zwischen Kohlenhydratumsatz und Kohlenhydratneubildung erblickt. Die Zuckerneubildung wird experimentell an einer Glykogenanhäufung in der Leber trotz Hungers und stärkster Beanspruchung des Kohlenhydratstoffwechsels erkannt.

3. Aus der genannten Verknüpfung zwischen Umstellung auf Fetteiweißumsatz und Glukoneogenese ist die scheinbar paradoxe Anhäufung von Leberglykogen bei fortschreitendem Hunger zu verstehen. Ferner lassen sich durch die Beziehung zwischen Kohlenhydratumsatz und Kohlenhydratneubildung die Insulinhypoglykämie und die Wirkung der Hypophysekтомie, bzw. Adrenalectomie auf den Kohlenhydratstoffwechsel erklären.

4. Für die Schilddrüse lässt sich ein direkter, aber nur teilweiser Einfluss auf die Glukoneogenese nachweisen*.

* Die Versuche wurden zum Teil mit Mitteln der Ella Sachs Plotz Foundation durchgeführt. Es sei auch an dieser Stelle für die Unterstützung gedankt.

Frl. Dina Beham danke ich für ihre wertvolle Hilfe bei den Untersuchungen.

LITERATUR

1. Russell J. A., *Physiol. rev.*, 18, 1, 1938.—2. Fisher R. E. a. Pencharz R. J., *Proc. Soc. exper. biol. a. med.*, 34, 106, 1936.—3. Fisher R. E., Russell J. A. a. Cori C. F., *J. biol. chem.*, 115, 627, 1936.—4. O'Donovan D. K. u. Collip J. B., *Endocrinology*, 23, 718, 1938.—5. Meyer H. S., Wade L. V. u. Cori C. F., *Proc. Soc. exper. biol. a. med.*, 36, 346, 1937.—6. Russell J. A., *Proc. Soc. exper. biol. a. med.*, 37, 31, 1937.—7. Greeley P. O., *Proc. Soc. exper. biol. a. med.*, 32, 1070, 1935.—8. Shorr E., Richardson H. B. u. Sweet, J. E., *Am. j. physiol.*, 116, 142, 1936.—9. Gemmill Ch. L. u. Holmes E. G., *Bioch. j.*, 29, 338, 1935.—10. Best C. H., Dale H. H., Hoet J. P. u. Marks I. P., *Proc. Roy. soc. biol.*, 55, 1926; Dale H. H., *Karlsbader ärztl. Vorträge*, 9, 393, 1928.—11. Laufberger W., *Zschr. ges. exp. Med.*, 42, 570, 1924.—12. Stein L., Türkischer E. u. Wertheimer E., *J. physiol.*, 95, 356, 1939.—13. Mirski A., Stein L., Rosenbaum J. u. Wertheimer E., *J. physiol.*, 92, 48, 1938.—14. Dann M., Chambers D. H. u. Lusk G., *J. biol. chem.*, 94, 511, 1931—1932.—15. Mirsky J. A., Heimann J. D. u. Swadesh S., *Proc. Soc. exper. biol. a. med.*, 36, 512, 1937.—

О ЗНАЧЕНИИ И РЕГУЛЯЦИИ ГЛЮКОГЕНЕЗА

Е. Вертгеймер

Из физиологической лаборатории еврейского
университета и из госпиталя Гадаша Ротшильда,
Иерусалим

Автор приводит ряд данных, указывающих на большое физиологическое значение глюкогенеза для поддержания содержания сахара крови на нормальном уровне. Если глюкогенез вначале протекает нормально, то не может наступить гипогликемия.

В свою очередь нельзя полностью объяснить механизма гипогликемии, если не принять, что она сопровождается всегда торможением глюкогенеза.

Относительно регуляции глюкогенеза опытами автора показано следующее:

а) Нет никаких данных, которые свидетельствовали бы о непосредственном влиянии гормонов передней доли гипофиза, гормона коркового вещества надпочечников и инсулина на глюкогенез. Наоборот, можно привести много данных, которые говорят против непосредственного влияния на глюкогенез указанных гормонов.

б) Можно, однако, привести много экспериментальных данных, которые свидетельствуют о косвенном влиянии гормонов на процессы глюкогенеза.

К числу этих данных относятся следующие:

Если искусственно переключить организм животного на преимущественный белковый или жировой обмен (путем соответствующей диеты или при голодании), то у таких животных наблюдается значительная стимуляция процессов новообразования сахаров. В печени при этом наблюдается заметное увеличение содержания гликогена. Связь между установкой организма на белково-жировой обмен и глюкогенезом объясняет, таким образом, парадоксальное увеличение содержания гликогена в печени при продолжающемся голодании. Эта же связь позволяет объяснить механизм инсулярной гипогликемии и влияние на углеводный обмен экстирпации гипофиза и надпочечников. В противоположность инсулину, гормону передней доли гипофиза и гормону коркового вещества надпочечников гормон щитовидной железы оказывает непосредственное, хотя и частичное, влияние на глюкогенез.

STUDIES ON HEPATIC CARBOHYDRATE METABOLISM BY THE ANGIOSTOMY METHOD

Lathan A. Crandall, Jr.

Professor of Physiology and Head of the Department of Physiology, The University of Tennessee
College of Medicine, Memphis, Tennessee

The technique developed by the late Prof. Dr. E. S. London has made it possible to determine the addition or removal of glucose, lactic acid, acetone bodies, and many other substances by the liver or other organs in the normal unanesthetized animal. The importance of such a method is emphasized by the changes in hepatic metabolism that are produced by anesthesia and surgical methods. Olmsted and Read¹, Tsai and Yi², and Giragossintz and Olmsted³ performed their experiments on acute preparations in which the hepatic and portal veins were exposed at the time of the experiment; decapitate cats or amyralized dogs were used. These three reports agreed in the observation that the liver never ceased adding glucose to the blood, even when this sugar was injected intravenously or was being absorbed from the gastrointestinal tract. Such a conclusion was at variance with conceptions of hepatic activity that had been held since the time of Claude Bernard, and could be reconciled with the known fact that glycogenesis follows the oral or intravenous administration of glucose only by assuming that a high blood sugar level led to the retention of other glycogen precursors by the liver and that the glycogen laid down came from such non-carbohydrate sources. Tsai and Yi^{4,5} continued their investigations on cats in which acute surgical procedures were not a part of the experiment by adapting the angiostomy technique of London to this animal. They were able to show that in such preparations, uncomplicated by anesthesia or acute surgery, an increase in the blood sugar level brought about by the intestinal absorption or intravenous administration of glucose is invariably followed by hepatic glucose retention. And they concluded that acute surgical procedures and anesthesia produce such changes in liver function that information concerning the normal behavior of this organ can not be obtained from such experiments. These conclusions were shortly thereafter substantiated by Cherry and Crandall⁶, working with dogs prepared for angiostomy according to the technique of London. In the experiments of these investigators glucose was given orally, and they were able to show that the liver ceased adding glucose to the blood and began to remove it in considerable amounts when the arterial blood sugar had increased by as little as 10 mgm./100 ml. They also followed the lactic acid concentration in the blood entering and the blood leaving the liver, and noted that the oral administration of glucose tended to stop the removal of lactic acid by the liver and to bring about an addition of lactic acid to the hepatic blood. They suggested that since in hyperglycemia an increased amount of glucose is available for hepatic glucogenesis, gluconeogenesis and perhaps glycogen deposition from other sources stops, and the lactic acid produced by the liver in course of its own metabolic processes is partly liberated into the blood stream.

This method, which the writer prefers to refer to as the London cannula technique, although Prof. Dr. London himself always modestly used

the term angiotomy, has made it possible to place our ideas of normal hepatic activity on a firm experimental foundation and has uncovered a previously unrecognized source of error present in observations on animals subjected to surgical trauma and anesthesia. The author and his collaborators have therefore continued to use the technique of London in further studies on hepatic metabolism. But prior to a discussion of further data on this subject, it is best to examine the possible sources of error and the limits of accuracy of the procedure, since it is complicated by the presence of a number of variables that may influence the results. A brief critique of the London cannula technique has already been presented by Crandall and Cherry⁷ in a previous report.

It is obvious that determinations of differences in concentration between inflowing and outflowing blood samples demands analytical methods of the highest possible accuracy. The blood sugar method of Shaffer and Somogyi⁸ used in conjunction with the protein precipitation methods of Somogyi⁹ which remove all non-glucose reducing substances has been found thoroughly satisfactory, the error of the method being ± 1 mgm./100 ml. Because of difficulties experienced with the method of Friedmann, Cotonio, and Shaffer¹⁰ for lactic acid, Crandall and Ivy¹¹ have modified the blood lactic acid procedure of Miller and Muntz¹² and are able to determine this substance also within ± 1 mgm./100 ml. The writer has found it necessary to develop a new method¹³ for the determination of acetone bodies in blood, since the existing methods were neither sufficiently accurate nor capable of determining the small quantities present in normal blood.

A second source of error appears if the data obtained in terms of changes in concentration (*i. e.*, retention or output per 100 ml. of blood) are to be recalculated in terms of retention or output per unit time, or if retention or output at one period is to be compared with that of a second period or that in a second animal. This error is the result of variations in the rate of blood flow. It is obvious that if the actual output of glucose per hour is constant and the blood flow varies, glucose output measured in terms of mgm./ml. will exhibit an apparent variation that does not actually exist. It would be highly desirable to be able to measure the rate of hepatic blood flow in the London cannula dog at same time that blood samples are removed for analysis. Up to the present time this has not been practical. Because the data obtained is most significant only when it can be transposed into terms of actual output or retention per unit time, it is therefore necessary to determine the probable variation in the rate of blood flow and to consider as significant only those changes that are greater or less than could have been produced by blood flow variation. And when the effect of any procedure, such as the injection of a drug, is to be studied, it is also necessary to consider the effect of this procedure upon the quantity of blood passing through the liver per minute. For this reason Cherry and Crandall¹⁴ have determined the effects of adrenal denervation and hypophysectomy upon the hepatic circulation time, and have found that values for the operated animals fell within the limits of variation as determined in normal dogs. The method used was the injection of sodium cyanide, in doses just sufficient to stimulate respiration, into the hepatic vein and then into the portal vein. Respiration was recorded, and the time required for respiratory stimulation to appear after intraportal injection minus the time after intrahepatic injection was taken as the time required for the blood to pass through the liver. Unless one is willing to postulate considerable changes in the caliber of the liver vessels, hepatic circulation time may be taken as proportional to the rate of hepatic blood flow.

An evaluation of the probable effect of blood flow variation may be made upon the basis of hepatic blood flow determinations that have been reported in the literature. Most of these^{15, 16, 17, 18, 19} are in general agreement as to magnitude, and they reveal surprisingly small variations in individual animals. The largest number of experiments has been reported by Blalock and Mason¹⁵, and their observations have the advantage of having been made upon unanesthetized animals. If their data upon 13 dogs is subjected to statistical analysis we find that the mean rate of flow is 28.6 ml. per kilogram of dog per minute with a standard deviation of 6.3 and a standard error of 1.83. A single observation would therefore be unlikely to be caused by blood flow variation if it departed by 44 per cent from the mean, and variations of the means between two series that contained 13 animals each would be of probable significance if they differed by 13 per cent.

Another method of evaluating the effect of blood flow variation is to apply statistical analysis to the data. The use of statistical methods to determine the significance of mean differences in retention or output per 100 ml. of blood between two groups of animals makes allowance for blood flow variation as well as for all other random errors. If systematic blood flow variations are suspected, such as those that might be due to differences in experimental procedures in two groups of animals, the effect of such procedures upon blood flow should be determined.

Hepatic Glucose and Lactic Acid Metabolism in the Normal Fasting Animal

Cherry and Crandall²⁰ have reported a series of 47 dogs in which hepatic glucose output has been determined approximately 18 hours after the last meal. In these and all experiments to be mentioned later the inflowing hepatic blood has been assumed to be derived from the portal vein and hepatic artery in the proportions of 3:1. The London cannula had been in place on the portal and hepatic veins for from two weeks to more than one year. Arterial blood was obtained by puncture of the femoral artery through the skin of the femoral triangle with a 22 gauge needle. Hepatic, portal, and femoral arterial samples were all commonly obtained within three minutes. The dogs were trained to lie quietly on the table and were not apparently disturbed by the blood sampling.

The average hepatic glucose output in these 47 animals was 9.1 mgm./100 ml., with a standard error of 0.68. It is interesting to calculate from this the hepatic glucose output in terms of grams per kilogram of dog per hour. Taking the average hepatic blood flow from the data of Blalock and Mason¹⁵ as 26.6 ml. per kilogram of dog per minute, one obtains 0.156 grams/kilogram body weight/hour as the rate of glucose addition to the blood stream by the liver. This may be compared with the glucose requirement of the hepatectomized dog, which as determined by Mann and Magath²¹ is 0.250 grams/kilogram/hour. Is the discrepancy a real one? Adding three times the standard error of the average hepatic glucose output would bring the calculated figure up to 0.191 grams/kilogram/hour. If the difference is real, it is due to an increase in carbohydrate metabolism following removal of the liver? These are questions that cannot be answered at the present time. But the calculated value is sufficiently near the experimentally determined glucose requirement after removal of the liver to increase our confidence in our method. It is interesting that the glucose requirement of the hepatectomized rabbit as determined by Drury and Salter²² is 0.125 grams/kilo-

gram/hour. It may be noted in passing that the calculated daily hepatic glucose output would account for about one-fourth of the daily caloric requirement of the dog.

In 44 of the animals in this series the hepatic retention or output of lactic acid was also determined. The mean value proved to be 0.28 mgm./100 ml. blood (retention) with a standard error of 0.41. In other words, no significant effect of the liver upon the blood lactic acid could be demonstrated. This is contrary to the general conception of a glucose lactic acid cycle, based upon the work of Himwich, Koskoff, and Nahum²³ and supported by Cori²⁴, which postulates a continuous addition of lactic acid to the blood by muscle and its reconversion into glucose or glycogen in the liver. The data of Cherry and Crandall²⁰ on arterio-venous differences in the extremity indicates that lactic acid is being steadily liberated by muscle, a difference of 3.1 mgm./100 ml. (standard error 0.40) being obtained. Himwich, Fazekas, and Nesin²⁵, however, have recently confirmed our observation that after brief periods of fasting there is no significant removal of lactic acid by the liver. The amount added by muscle must therefore be removed by other tissues; heart and brain especially are known to be capable of utilizing considerable quantities of this substance.

Unpublished observations suggest that during more prolonged fasting periods the glucose lactic acid cycle as ordinarily conceived is operative, and that the liver then removes appreciable amounts of lactic acid. This suggests that those substances available for gluconeogenesis are more avidly employed by the liver during periods of starvation exceeding 24 hours. The maintenance of a normal blood sugar level is vital to the well being of the animal, and all substances available for transformation into glucose are probably utilized. It can be readily calculated that unless the amount of glycogen in the liver is well over 5 per cent, the amount of glucose that could be derived from liver glycogen alone would not supply the animal for one day at the rate of 0.15 gram/kilogram/hour. The process of gluconeogenesis, therefore, must become of primary importance in longer fasting periods.

Incidental to the above investigation were observations on the arterio-portal differences of glucose and lactic acid. The mean rate of removal of glucose by the intestinal tract in 47 experiments was 2.9 mgm./100 ml. (standard error 0.33). This is definitely less than the rate of removal by the tissues of the extremity in 16 experiments, which was 4.8 mgm./100 ml. ± 0.74 . There was no significant addition or removal of lactic acid by the intestinal tract in 44 instances.

The Effects of Insulin. While it has been generally accepted that insulin favors glycogen deposition in the liver and tends therefore to reduce the amount of glucose added to the blood stream from this organ, the bulk of the evidence favoring such a view has been indirect. Goldblatt²⁶ was able to show that in young rabbits insulin tends to cause an increase in liver glycogen, but it is well known that the usual effect of insulin in most species of animals is a decrease of hepatic glycogen storage. Crandall and Cherry⁷ have studied the effect of insulin by a direct method, using the London cannula technique, and find that their observations may be divided into two groups. In the first group the hepatic glucose output is at or below the average level of 9.1 mgm./ml. and the blood sugar level is in the low normal range (average 74.1 mgm./ml.); in the second group the glucose output of the liver is above 10 and the blood sugar level is higher (average 82.8). These two groups exhibited distinctly different responses to the subcutaneous injection of 15 units of insulin. In the first group the average blood sugar level 20 minutes

after the injection of insulin was 58.9 and the glucose output had increased to 8.6; from the control level of 6.2 in 60 minutes the blood sugar was 39.5 and the glucose output 10.7. In the second group of dogs the hepatic glucose output fell from a fasting value of 22.5 to 7.5 in 20 minutes after insulin, and at 60 minutes had risen again to 18.7, the corresponding blood sugar levels were 82.8, 61.8, and 38.5. The correlation coefficient for the relationship between the fasting glucose output and the difference between fasting output and that found 20 minutes after insulin was -0.96 ; the correlation coefficient between control output and difference between fasting and 60 minute outputs was -0.85 . One may conclude that there is a relationship between blood sugar level and hepatic glucose output, and that when these are high the injection of insulin tends to decrease the output of glucose whereas when they are low insulin increases the liberation of glucose by the liver. It was natural to consider that any increase in glucose output was not the effect of insulin itself, but was secondary to an increased secretion of epinephrine in response to the hypoglycemia produced by the insulin. Accordingly, similar experiments were performed on dogs provided with London cannulae and in which the left adrenal gland was removed and the right adrenal denervated. In eight such experiments the average fasting glucose output was 6.5, and the blood sugar level 72.1, figures that are entirely comparable with the first normal group mentioned above. However 60 minutes after insulin the hepatic glucose output had fallen to 4.9 and the blood sugar level to 23.0. This change in glucose output was found not to be statistically significant and it is therefore impossible to conclude with finality that insulin decreases the liberation of glucose from the liver in the adrenal denervated animal. However, the trend in 6 of the 8 dogs was distinctly toward a smaller glucose output after insulin, and the absence of a rise such as that observed in normal dogs is of itself significant. Evidently, prevention of epinephrine secretion removes the compensatory mechanism that increases the output of glucose from the liver of the normal animal when hypoglycemia is produced by insulin. A survey of the data on the individual animals of the normal series now suggests that the liberation of epinephrine must occur when the blood sugar level falls below 55–60 mgm./ml., since it is at this level that the glucose output of the liver appears to increase.

These observations seem to furnish direct evidence for the glyco-genic effect of insulin in normal animals, and for the importance of the epinephrine mechanism for restoring the blood sugar level in the presence of hypoglycemia. It should be noted that all dogs with adrenal denervation showed severe shock within 90 minutes after the injection of 15 units of insulin, while none of the normal animals were so affected.

In an attempt to explain the effects of hypophysectomy on carbohydrate metabolism, the insulin experiments were extended to a series of hypophysectomized dogs. A total of 11 observations were made on these animals. The average fasting blood sugar level was 67.9 and the hepatic glucose output 4.0. In only two instances was the output of glucose from the liver higher than 5 mgm./ml. This low level of glucose liberation during fasting is probably adequate to explain the starvation, hypoglycemia to which these dogs are so subject. It is not in accord with the hypothesis of Fisher, Russel, Cori, and others^{26, 27, 28, 29, 30} that the effects of hypophysectomy are due to an increased oxidation of carbohydrate and that anterior pituitary extract acts by fixing body glycogen (glycostatic effect). Our conclusion that the hypoglycemic tendency of

the hypophysectomized dog is secondary to a decrease in the rate at which the liver adds glucose to the blood is, however, supported by Soskin, Levine, and Lehmann³¹ who found that the extra-hepatic tissues of hypophysectomized animals utilized glucose at a rate below that of the normal animal.

The effect of insulin on hepatic glucose output in the hypophysectomized dog was similar to that after adrenal denervation. In 9 of the 11 animals there was a decrease, but the average fall in output (control 4.0, 20 minutes—2.4, 60 minutes—3.1) was not statistically significant. All of these dogs showed severe insulin shock within 90 minutes after injection.

In 4 determinations a group of 3 completely adrenalectomized dogs maintained on a low potassium high sodium diet, insulin caused a decrease of the hepatic glucose output as follows: fasting—7.5, 20 minutes after insulin—5.2, 60 minutes—2.7.

The remarkable similarity between the hypophysectomized, adrenal denervated, and adrenalectomized animals in their response to insulin should be noted. It is generally appreciated that adrenalectomy and hypophysectomy produce much the same effects upon carbohydrate metabolism, although certain distinct differences appear that are not pertinent to this discussion. There is obviously no significant difference determinable by our experimental technique between the changes produced by the two operations. It was hoped that our data might lead to hypotheses concerning the mechanism by which pituitary deprivation influences the carbohydrate metabolism of the liver. On the basis of our results a lack or ineffectiveness of epinephrine secretion subsequent to hypophysectomy might explain a part but not all of the effects of this operation. It would account for the failure of the liver to increase its glucose output when the blood sugar level fell below 55 mgm./ml., but not for the low fasting hepatic glucose output and the consequent tendency to spontaneous hypoglycemia or the effect of hypophysectomy on experimental diabetes. However, further investigations of epinephrine secretion in the hypophysectomized animal should be carried out. Epinephrine has been reported to be secreted in normal amounts after removal of the pituitary,^{32, 33} and also to exert its usual hyperglycemic effect when injected intravenously in the hypophysectomized dog^{34, 35, 36}. But if these suggestions were correct, one would expect an increase in hepatic glucose output during hypoglycemia in the hypophysectomized dog. Our results lead almost unavoidably to the conclusion that the epinephrine mechanism for the restoration of the normal blood sugar must in some manner be rendered inoperative when the hypophysis is removed.

Additional metabolic disturbances must be present in hypophysectomized animals, however, to account for the decreased hepatic glucose-output which alone may well be responsible for the low fasting blood sugar, starvation hypoglycemia, and lowering of hyperglycemia in the depancreatized dog. The possibility, advanced by Long, that hypophysectomy causes a failure of gluconeogenesis has appeared to be attractive, and led Crandall and Cherry⁷ to give glycine to their hypophysectomized London cannula dogs. It was found that the hypophysectomized animal, as judged by the amount of glucose liberated from the liver after the oral administration of glycine, is as capable as the normal of forming glucose from this amino acid.

Further investigation is necessary to reconcile the conflicting evidence available at present and to offer an adequate explanation for the changes in carbohydrate metabolism following pituitary removal.

REFERENCES

1. Olmsted J. M. D. a. Read L. S., Amer. jour. physiol., 109, 303, 1934.—
2. Tsai C. a. Yi C. L., Chinese jour. physiol., 8, 273, 1934.—3. Giragossintz G. a. Olmsted J. M. D., Proc. Soc. Exper. biol. a. med., 32, 668, 1935.—4. Tsai C. a. Yi C. L. Chinese jour. physiol., 10, 87, 1936.—5. Tsai C. a. Yi C. L., *ibid.*, 10, 105, 1936.—6. Cherry I. S. a. Crandall L. A., Jr., Amer. jour. physiol., 120, 52, 1937.—
7. Crandall L. A., Jr., and Cherry I. S., Amer. jour. physiol., 125, 658, 1939.—
8. Shaffer P. A. a. Somogyi M., Jour. biol. chem., 100, 695, 1933.—9. Somogyi M., Jour. biol. chem., 80, 655, 1930; 90, 725, 1931.—10. Friedmann T. E., Cotonio M., a. Shaffer P. A., Jour. biol. chem., 73, 335, 1937.—11. Crandall L. A., Jr., a. Ivy H. B., unpublished.—12. Miller B. F. a. Muntz G. A., Jour. biol. chem., 126, 413, 1938.—13. Crandall L. A., Jr., unpublished.—14. Cherry I. S. a. Crandall L. A., Jr., Proc. Soc. exper. biol. a. med., 36, 573, 1937.—15. Blalock A. a. Mason M. F., Amer. jour. physiol., 117, 328, 1917.—16. Burton-Opitz R., Quar. jour. exper. physiol., 4, 113, 1911.—17. Crab W., Janssen S. a. Rein H., Zschr. Biol., 89, 324, 1929.—18. Schmid J., Pflüger's Arch., 125, 527, 1908.—19. Macleod, J. J. R. a. Pearce R. G., Amer. jour. physiol., 35, 87, 1914.—20. Cherry I. S. a. Crandall L. A., Jr., Amer. jour. physiol., 125, 41, 1939.—21. Mann F. C. a. Magath T. B., Arch. int. med., 30, 171, 1922.—22. Drury D. R. a. Salter W. T., Amer. jour. physiol., 107, 406, 1934.—23. Himwich H. E., Koskoff Y. D. a. Nahum L. H., Jour. biol. chem., 85, 571, 1930.—24. Cori C. F., Physiol. rev., 11, 143, 1931.—
25. Goldblatt M. W., Jour. physiol., 79, 286, 1933.—26. Fisher R. E. and Pencharz R. I., Proc. Soc. exper. biol. a. med., 34, 106, 1936.—27. Fisher R. E., Russell F. A., a. Cori C. F., Jour. biol. chem., 115, 627, 1936.—28. Russell J. A., Physiol. rev., 18, 1, 1938.—29. Russell J. A. a. Bennett L. L., Proc. Soc. exper. biol. a. med., 34, 406, 1936.—30. Russell J. A., Amer. jour. physiol., 121, 755, 1938.—
31. Soskin S., Levine R. a. Lehmann W., Amer. jour. physiol., 127, 463, 1939.—
32. Cope O. a. Marks H. P., Jour. physiol., 83, 157, 1934.—33. Housay B. A. a. Mazzocco, Compt.-rend. Soc. biol., 114, 722, 1933.—34. Braier B., *ibid.*, 108, 491, 1931.—35. Russell J. A. a. Cori G. T., Amer. jour. physiol., 119, 167, 1937.—
36. Heinbecker P. a. Weichselbaum T. E., Proc. Soc. exper. biol. a. med., 37, 527, 1937.

ИЗУЧЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПЕЧЕНИ

Л. А. Крендаль

Пользуясь ангиостомическим методом, автор изучал углеводный обмен печени. Необходимыми предпосылками получения точных результатов автор считает: 1) применение вполне надежных способов количественного определения и 2) учет скорости кровотока в печени.

В первую очередь автор изучал обмен глюкозы и молочной кислоты в печени у здоровых собак, голодавших в течение 18 часов (47 животных). Канюли находились в воротной и печеночной венах от 2 недель до 1 года и более. Артериальную кровь автор брал из бедренной артерии. Средняя отдача глюкозы печенью в кровь соответствовала у этих животных 9,1 мг/100 см³ крови. Если принять среднюю величину кровотока в печени равной 28,6 см³ на 1 кг веса собаки в 1 минуту, то оказывается, что печень отдает в кровь 0,156 г глюкозы (кг веса/1 час).

Определения молочной кислоты у 44 собак показали, что печень в описанных условиях кратковременного голодания не оказывает заметного влияния на концентрацию молочной кислоты в крови.

Во второй серии опытов автор изучал влияние инсулина на углеводный обмен печени. Оказалось, что в одной группе наблюдений отдача печенью глюкозы не превышает 9,1 мг/100 см³ и уровень сахара в крови находится на низком нормальном уровне (в среднем 74,1 мг%), в то время как во второй группе наблюдений соответствующие цифры выше 10 и 82,8 (в среднем). В первой группе отдача глюкозы печенью под влиянием инсулина повышается, во второй — падает. Исходя из предположения, что повышение отдачи печенью глюкозы — вторичное явление, вызываемое усилением функции надпочечников вследствие гипогликемии, автор поставил 8 опытов на собаках с удаленным левым и денервированным правым надпочечниками. Эти опыты не дали вполне четких результатов, но все же легко обнаружить тенденцию к снижению отдачи печенью глюкозы после введения инсулина. У всех собак с денервацией надпочечников спустя 90 минут после инъекции инсулина развились тяжелые явления шока, чего не наблюдалось ни разу у нормальных собак.

В следующей серии опытов автор исследовал на 11 собаках влияние гипофизэктомии на углеводный обмен печени. Средний уровень сахара в крови у этих собак соответствовал 67,9 мг% и отдача глюкозы печенью — 4%. Повидимому, малое количество глюкозы является причиной того, что у гипофизэктомированных животных легко развивается гипогликемия. В противоположность имеющимся в литературе данным автор полагает, что ткани гипофизэктомированных животных потребляют не больше, а меньше глюкозы, чем при обычных условиях.

Влияние инсулина на углеводный обмен печени у гипофизэктомированных собак такое же, как после денервации надпочечников. У всех этих собак также через 90 минут развился тяжелый инсулиновый шок.

У трех собак с полным удалением надпочечников, поддерживаемых диетой, бедной калием и богатой натрием, введение инсулина вызывало резкое падение отдачи глюкозы.

Опыты автора показывают также, что после удаления мозгового придатка надпочечники уже не обеспечивают увеличения отдачи печенью глюкозы при наличии гипогликемии. Однако вопрос о роли мозгового придатка в углеводном обмене этим не разрешается полностью, очевидно, нужны еще дополнительные эксперименты.

Автор предлагает пользоваться для обозначения разработанной Лондоном техники не термином «ангиостомия», которого из скромности придерживался Лондон, а обозначать ее как «способ канюль по Лондону».

ÜBER DIE AËROBE GLYKOLYSE DES DARMES

Einar Lundsgaard

Aus dem Medizinisch-physiologischen
Institut der Universität, Kopenhagen

In Anbetracht der etwa 150 Jahre, in denen man sich mit der Untersuchung des Gesamtstoffwechsels beschäftigt hat, wie er sich als Endergebnis des spezifischen Organstoffwechsels der verschiedenen Organe äussert, darf man wohl das Studium des spezifischen Organstoffwechsels als Fragestellung neueren Datums bezeichnen.

Von den Methoden, die zur Untersuchung des spezifischen Organstoffwechsels zur Verfügung stehen, sei in erster Linie E. S. London's Methode der Angiostomie erwähnt, die gleichzeitige Blutentnahme aus den zu- und abführenden Gefässen eines Organs gestattet. Der grosse Vorteil dieser Methode liegt darin, dass das untersuchte Organ sich in absolut normalem Milieu befindet, und unter Verhältnissen untersucht werden kann, wo die normale Wechselwirkung zwischen verschiedenen Organen ungestört vor sich gehen kann. Ein Nachteil der Methode ist, dass die Umsetzungen sich nicht quantitativ bewerten lassen, da die in der Zeiteinheit das Organ durchströmende Blutmenge unbekannt ist. Aus dem gleichen Grunde müssen aber auch die an ein und demselben Organ gefundenen, relativen Werte mit Vorsicht gewertet werden, da Durchströmungsänderungen auch Aenderungen in den zwischen zu- und ablaufendem Blut nachgewiesenen Differenzen bedingen können, ohne dass diese Ausdruck einer quantitativen Veränderung im Stoffumsatz zu sein brauchen. Weiterhin sind wegen des grossen Minutenvolumens der meisten Gewebe die nachzuweisenden Differenzen so klein, dass erhebliche Ansprüche an die Analysengenaugigkeit der verwendeten Methoden gestellt werden. Eine Ausnahme bilden die Sauerstoff- und Kohlendioxid-differenzen, die im allgemeinen beträchtlich sind.

Eine andere Methode bedient sich der künstlichen Perfusion des isolierten Organs. Ein Vorteil bei diesen Methoden ist die wiederholte Durchströmung des Organs mit demselben Blut, sodass die Aenderungen der Blutzusammensetzung, die die Passage des Blutes durch das Organ bedingt, sich sozusagen «akkumulieren» und deshalb leichter nachweisbar werden. Gleichzeitig ist eine quantitative Bewertung der Aenderungen mit grosser Sicherheit möglich, wenn das Flüssigkeitsvolumen, das als Lösungsmittel für die vom Organ abgegebenen oder im Organ zurückgehaltenen Stoffe dient, bekannt ist. Ein Nachteil der Methode ist, dass das Organ nicht unter völlig normalen Verhältnissen befindet, besonders da die normalerweise vorhandene Wechselwirkung mit den übrigen Teilen des Organismus fehlt. Das zuvor als Vorteil bezeichnete Verhalten, dass nämlich die im Organ gebildeten Stoffe im Blut angehäuft werden, kann gleichzeitig auch zum Nachteil werden, da hierdurch das normale Milieu soweit verändert wird, dass oft Rückwirkungen auf den Stoffwechsel des Organs auftreten können.

Eine dritte Methode besteht in Untersuchungen an Gewebsschnitten oder Gewebsbrei mit Warburgs oder ähnlicher Mikrorespirationsmethodik. Hierbei sind die Abweichungen von den normalen Verhältnissen noch

wesentlich grösser als bei den Perfusionsversuchen. Im übrigen hat diese Methode die gleichen Vorteile, die für die Perfusionsversuche genannt wurden. Als besonderer Vorteil kommt noch hinzu, dass durch Auswaschen die Konzentration des Substrats und der Katalysatoren im Gewebe so erniedrigt werden kann, dass Zusatz von Stoffen, die sich normalerweise in optimaler Konzentration vorfinden, Wirkungen erzeugen, durch die die Bedeutung der Stoffe für den Stoffwechsel nachgewiesen werden kann.

Jede der drei Arten der Untersuchungsmethoden hat so ihre Vor- und Nachteile und nur aus einer Kombination der mit den verschiedenen Methoden erhaltenen Ergebnisse kann man hoffen, eine volle Aufklärung der Probleme des spezifischen Stoffwechsels der verschiedenen Organe zu erhalten.

Im medizinisch-physiologischen Institut in Kopenhagen haben wir in den letzten Jahren Perfusionsversuche zur Untersuchung des spezifischen Stoffwechsels von Muskeln und Leber ausgeführt. Unsere Untersuchungen haben sich besonders mit dem Kohlehydratstoffwechsel (Lundsgaard u. Mitarbeiter, 1936, 1939 I.), dem Phosphatumsatz (Lundsgaard, 1938), dem Fettstoffwechsel (Blixenkrone-Möller, 1938) und dem Alkoholumsatz (Lundsgaard, 1937) beschäftigt. Ich will an dieser Stelle nicht näher auf unsere Ergebnisse eingehen und nur hervorheben, dass die Resultate auf den beiden letzt genannten Gebieten wohl das meiste Interesse verdienen. Sowohl die Untersuchungen über den Umsatz der Fettsäuren als auch die über den Alkoholumsatz zeigen in besonders deutlicher Weise die Bedeutung der Leber für das, was ich «primäre partielle Oxydation» der verschiedenen Nahrungsstoffe nennen möchte. Die partiellen Oxydationen, die meiner Auffassung nach ein charactersitisches Merkmal des Leberstoffwechsels sind, sind auch die Ursache für den niedrigen, unter vielen Verhältnissen den ausserordentlich niedrigen, respiratorischen Quotienten des Leberstoffwechsels. Ich erwähne diesen Befund, um auf einen Punkt hinzuweisen, wo zwischen unseren Resultaten und denen von London u. Mitarbeitern keine Uebereinstimmung besteht. Mit der Angiostomie-Methode finden diese Forscher einen auffallend hohen respiratorischen Quotienten der Leber (London u. Mitarbeiter, 1934), Unsere Befunde sind weiterhin im Gegensatz zu den Angaben der genannten Untersucher, wonach die Leber einen relativ geringen oxydativen Stoffwechsel besitzen soll.

In der letzten Zeit haben wir unsere Versuche auch auf Perfusion des isolierten Dünndarms ausgedehnt. Die Versuche wurden in der Hoffnung begonnen, mit dieser Methode zur Aufklärung der Phosphorilierungsprozesse in der Darmschleimhaut beizutragen, die die Hexoseresorption begleiten (Willbrandt u. Laszt 1933; Laszt u. Süllmann, 1935; Lundsgaard, 1933 und 1939). Im Verlaufe der Versuche traten Schwierigkeiten auf, die vielleicht als solche von gewissen Interesse sein könnten, da sie durch eine charakteristische Eigenschaft des spezifischen Organstoffwechsels des Magen-Darmkanals verursacht sind. Die Schwierigkeit bestand darin, dass die Reaktion des zur Perfusion angewandten Blutes im Verlauf auch einer nur kurzen Versuchsperiode erheblich zur sauren Seite hin verschoben wird. Die Ursache für diese Erscheinung besteht jedenfalls zum grössten Teil in einer erheblichen Anhäufung von Milchsäure. Es sei in diesem Zusammenhang erwähnt, dass T. Teorell (1933) bei Versuchen über die Magensaftsekretion an künstlich durchströmten Katzenmägen eine starke Verschiebung der Blutreaktion beobachtet hat. Teorell vermutete, dass die Ursache hierfür eine Milchsäurebildung sei. Man muss hiernach annehmen, dass eine erhebliche aërobe Glykolyse ein charakteristisches Merkmal des spezifischen Stoffwechsels im gesamten Magen-Darmkanal

ist. Im folgenden sollen meine bisherigen Beobachtungen auf diesem Gebiete kurz mitgeteilt werden.

Methodik

Die Versuche wurden an Katzen ausgeführt, die 1 bis 2 Tage vor dem Versuch gehungert hatten. Zur Perfusion diente defibriertes Katzenblut unter Anwendung der im hiesigen Institut üblichen Technik (Lundsgaard und Mitarbeiter, 1936). Vor Beginn der Durchströmung wurde der Dickdarm exstirpiert. Die Arterienkanüle lag in der *A. mesenterica sup.* und die Venenkanüle in der *V. portae* distal von der Einmündung der *Vena pancreatico-duodenalis*. Wegen der in der Duodenalwand vorhandenen Anastomosen zwischen der *A. mesenterica sup.* und der *A. gastro-duodenalis* wurde der Darm nach oben hin, im untersten Teil des Duodenums abgebunden. Zur Sauerstoffsättigung des Blutes diente ein konstanter Luftstrom von Sauerstoff und 4—5% Kohlendioxyd, sodass die CO_2 -Spannung im Arterienblut als konstant angesehen werden kann, und auftretende Aenderungen als Mass für Aenderungen der Alkalireserve dienen können. Sauerstoff und Kohlensäuregehalt des Blutes wurden nach der Methode von van Slyke bestimmt. Der Blutzucker wurde nach der Methode von Hagedorn-Jensen und die Milchsäure mit der Örskov'schen Modifikation der Methode von Fürth-Charnass bestimmt (Örskov, 1930). Die angewendeten Katzendünndärme hatten ein Gewicht von 65 bis 100 g und das Minutenvolumen der Durchströmung betrug etwa 50 ccm.

ERGEBNISSE

Blutzucker

Bei Perfusion des isolierten Katzendünndarms wird regelmässig eine schnelle Abnahme der Glukosekonzentration im Perfusionsblut beobachtet. Die Geschwindigkeit, mit der die Blutzuckerkonzentration abnimmt, schwankt etwas von Versuch zu Versuch. Die Versuche zeigen aber eindeutig, dass die Geschwindigkeit in hohem Grade von der im Blut vorhandenen Glukosekonzentration abhängt. Der Glukoseschwund tritt umso schneller auf, je höher die Blutzuckerkonzentration ist. Im Durchschnitt war bei einer Blutzuckerkonzentration von 360 bis 240 $\text{mg}\%$ der absolute Wert der pro Minute verschwundenen Glukosemenge in 5 Versuchen 8,6 mg. In 5 entsprechenden Versuchen mit Blutzuckerkonzentrationen zwischen 224 und 160 $\text{mg}\%$ betrug die pro Minute verschwundene Glukosemenge 5,2 mg, und in weiteren 5 Versuchen mit einer Blutzuckerkonzentration zwischen 140 und 71 $\text{mg}\%$ verschwanden 3,5 mg. Diese Zahlen für den absoluten Glukoseschwund können mit unseren Befunden aus Versuchen mit durchströmten Hinterkörperpräparaten verglichen werden (Lundsgaard u. Mitarbeiter, 1939, II). Bei entsprechenden Blutzuckerkonzentrationen fand sich bei den letztgenannten Versuchen ein Glukoseschwund von jeweils 4,5; 2,8 und 1,5 mg pro Minute. Ein Katzendünndarm mit einem mittleren Gewicht von 80 g nimmt bei einer bestimmten Blutzuckerkonzentration also etwa doppelt soviel Glukose auf wie eine Muskelmasse von 500 g. In Benutzung der von London vorgeschlagenen Terminologie kann den Dünndarm daher mit vollem Recht als «glykosophiles» Organ bezeichnet werden.

Die gleichzeitig vorgenommenen Bestimmungen der Sauerstoffaufnahme sollen hier nicht näher erörtert werden. Trotz des ausserordentlich hohen Sauerstoffverbrauches zeigen sie, dass dieser bei einem einigermaßen hohen Blutzuckerniveau nicht zur Oxydation der vom Darm aufgenommenen Glukosemengen ausreicht. Ein Teil der vom Darm zurückgehaltenen Glukose wird demnach nicht oxydativ abgebaut, sondern erfährt eine andere Art der Umbildung, nämlich eine glykolytische Spaltung.

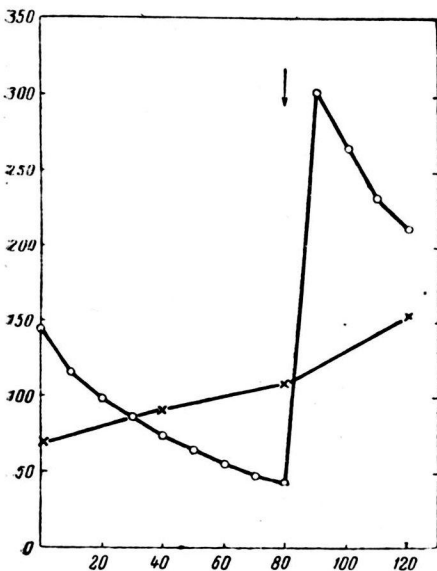
Blutmilchsäure

In Perfusionsversuchen am isolierten Katzendünndarm ist regelmässig ein Fall im CO_2 -Gehalt des arteriellen Blutes mit einer entsprechenden Verschiebung der H-Ionenkonzentration zur sauren Seite hin zu beobach-

Tabelle 1. 10 Versuche mit künstlicher Durchströmung des isolierten Katzendünndarms: Blutzuckerfall und Milchsäurebildung im Verlaufe von 40 Minuten bei verschiedener durchschnittlicher Blutzuckerkonzentration

Durchschnittliche Blutzucker- konzentration in mg ‰	Blutzuckerfall in mg ‰	Milchsäureanstieg in mg ‰
316	100	36
250	77	38
224	60	23
200	54	33
178	56	24
161	62	18
137	30	18
136	40	14
107	34	9
40	20	0

ten. Wie schon erwähnt, beruht diese Aenderung der H-Ionenkonzentration zum grössten Teil auf einer Anhäufung der Milchsäure im Blut. Auf Grund früherer Versuche kann man bei einer Senkung des CO_2 -Gehalts des arteriellen Blutes mit 1 Volumenprozent mit einer Erhöhung des Säuregehalts von etwa 1 Millimol. rechnen. In den Darmperusionsversuchen war der Fall im CO_2 -Gehalt des arteriellen Blutes durchgehend grösser als der nachgewiesenen Milchsäureanhäufung entsprochen hätte. In 11 Versuchen war der Fall in der Alkalireserve durchschnittlich 1,58 ccm pro Millimol. Milchsäure. Man muss daher damit rechnen, dass im Darm noch eine Säurebildung stattfindet, die die nachgewiesene Milchsäuremenge übersteigt. Um welche organische Säure es sich hier handelt, wurde nicht näher untersucht. Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass London und Mitarbeiter (1934) eine Brenztraubensäureabgabe im Darm nachgewiesen haben.



Versuch mit Durchströmung eines isolierten Katzendünndarms. Abszisse — Zeit in Minuten; Ordinate — Blutzucker und Milchsäure in mg ‰. Beidem Pfeil wurden dem Blut 0,7 g Glukose zugesetzt ○ — ○ Blutzucker × — × Blutmilchsäure

Ebenso wie Glukoseretention, ist auch die Milchsäurebildung im Dünndarm in ausgesprochenem Grade von dem Blutzuckerniveau abhängig und ist umso stärker, je höher die Blutzuckerkonzentration liegt. Dieses Verhalten ist aus Tabelle 1 deutlich zu ersehen, wo der Anstieg der Milchsäurekonzentration innerhalb einer Versuchsperiode von 40 Minuten mit der gleichzeitig gefundenen Blutzuckersenkung und der in der Versuchsperiode durchschnittlich vorhandenen Blutzuckerkonzentration zusammengestellt ist.

Die Kurven der Abbild. zeigen auch die Abhängigkeit des Verschwindens der Glukose und der Milchsäurebildung von der Glukosekonzentration. Es handelt sich um einen Versuch, in dem nach Erreichen einer relativ niedrigen Blutzuckerkonzentration 0,7 g Glukose in das Blut gegeben wurde.

Da das Minutenvolumen bekannt ist, ermöglichen die beobachteten Steigerungen der Milchsäurekonzentration eine Berechnung des Unterschieds im Milchsäuregehalt des arteriellen und venösen Blutes. Dieser Unterschied lag zwischen 1 und 2 mg⁰/₀, wenn die sehr niedrigen Blutzuckerkonzentrationen unberücksichtigt bleiben, und entspricht weitgehend dem von London und Mitarbeitern (1934) in Versuchen mit nüchternen Hunden gefundenen. In einer früheren Versuchsreihe mit hungrigen Hunden hatten London und Mitarbeiter (1932) jedoch regelmässig eine Retention von Milchsäure im Darm gefunden. Man muss bei Vergleich der Versuche aber berücksichtigen, dass in den Versuchen von London und Mitarbeitern die Blutzuckerkonzentration durchweg wesentlich niedriger war als in meinen Versuchen.

Wenn auch die Glykolyse im Darm bei den Perfusionsversuchen besonders deutlich zum Vorschein kommt, kann deren Umfang als mässig bezeichnet werden. Ein Vergleich mit anderen Geweben unter entsprechenden Verhältnissen zeigt aber, dass die aerobe Glykolyse im Darm als ein charakteristisches Merkmal des spezifischen Stoffwechsels dieses Organs angesehen werden kann. In früheren Versuchen haben wir gefunden, dass die isolierte Katzenleber bei Durchströmung in erheblichem Masse Milchsäure zurückhält. Bei Perfusionsversuchen an Katzenlebern liegt die Milchsäurekonzentration daher auf einem sehr niedrigem Niveau und beträgt etwa 3 bis 5 mg⁰/₀ (Lundsgaard und Mitarbeiter, 1936). Bei Versuchen mit Durchströmung normaler Katzenmuskulatur (Hinterkörperpräparat) nimmt die Blutmilchsäurekonzentration, die zu Beginn des Versuches oft höher liegt, schnell auf Werte von 20 bis 30 mg⁰/₀ ab, und hält sich auf diesem Niveau. Im Gegensatz hierzu gibt der Katzendarm selbst bei hoher Blutmilchsäurekonzentration laufend Milchsäure ins Blut ab. Der höchste bislang von uns beobachtete Wert war 180 mg⁰/₀. Im Vergleich zur Muskulatur und zur Leber kann der Darm daher als ausgesprochen «lactazidophobes Organ» bezeichnet werden. Dieses Verhalten berechtigt zur Diskussion der Frage, inwieweit die Darmglykolyse überhaupt als Glied im Gesamtstoffwechsel von Bedeutung ist, wenn auch das Ausmass der Milchsäurebildung im Darm bei normalem oder mässig erhöhtem Blutzucker nur mässig ist.

In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, dass einzelne Versuche, die wir mit Perfusion von isoliertem Kaninchendünndarm ausgeführt haben, nicht die gleiche Milchsäurebildung gezeigt haben, wie sie am Katzendarm regelmässig zu beobachten ist. Wenn dieser Befund in Zusammenhang mit den Leberperfusionen gebracht wird, die ergeben hatten, dass die Katzenleber merkwürdigerweise nicht imstande ist Glukose als Glykogen abzulagern, während sie mit grosser Leichtigkeit Milchsäure als Glykogen speichert, und dass die Kaninchenleber direkt Glukose als Glykogen ablagern kann (Lundsgaard u. Mitarbeiter, 1936), liegt es nahe anzunehmen, dass die Glykolyse im Magen-Darmkanal der Katze für die Glykogenspeicherung in der Leber von Bedeutung ist.

Da die Katzenleber, wie erwähnt, Milchsäure als Glykogen ablagert, muss man annehmen, dass die im Magen- und Darmkanal gebildete Milchsäure, die mit dem Portablut in die Leber kommt, dort zurückgehalten und in Form von Glykogen abgelagert wird.

Dass dies wirklich der Fall ist, zeigen folgende Versuche, in denen der Blutablauf statt aus der *Vena portae* aus der *Vena cava sup.* unmittelbar oberhalb des Zwerchfells vor sich ging. Die *V. pancreatico-duodenalis* wurde unterbunden und bei der so durchgeführten Durchströmung läuft das Venenblut aus dem Dünndarm durch die Leber. Wie Tabelle 2 zeigt, ist in Versuchen dieser Art, auch bei hohen Blutzuckerkonzen-

Tabelle 2. 6 Versuche mit gleichzeitigen Durchströmung von Dünndarm und Leber. Dauer der Versuchsperiode — 80 Minuten. Blutmilchsäurekonzentration (mg %) und Glykogenablagerung in der Leber (mg absolut)

Durchschnittliche Blutzucker- konzentration in mg %	Änderung in der Blutmilch- säure in mg %	Glykogenablagerung in mg
460	—34	315
425	+ 6	360
360	— 4	220
360	— 9	200
300	0	112
214	+ 4	55

trationen, kein oder nur ein sehr geringer Anstieg des Blutmilchsäuregehalts vorhanden.

Die in diesen Versuchen fehlende Milchsäuresteigerung beruht nicht auf dem Wegfall der Glykolyse, wenn das Blut ausser dem Darm auch die Leber durchströmt, da in der Katzenleber direkt nachweisbare Glykogenablagerungen vorhanden sind, die sonst nicht zu beobachten sind, wenn das Blut als Substrat für die Glykogenbildung nur Glukose enthält. Die in der Leber abgelagerten Glykogenmengen waren mässig und betrugen bei einer Versuchsperiode von 80 Minuten in der ganzen Leber etwa 200 bis 300 mg. Diese Mengen entsprechen aber weitgehend den Milchsäuremengen, die bei den vorhandenen Versuchsbedingungen im Darm gebildet werden.

Diese zuletzt genannten Versuchen illustrieren besonders deutlich die im intakten Organismus vorhandenen Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Organen mit erheblich verschiedenem spezifischem Organstoffwechsel.

Zusammenfassung

In Versuchen mit künstlich durchströmten, isolierten Katzendünndarm wurde eine erhebliche Glukoseretention und Milchsäureabgabe beobachtet.

Im Vergleich zur Katzenleber und Katzenmuskulatur kann der Katzendünndarm im Sinne von London als ausgesprochen «glykosophiles» und «lactazidophobes» Organ bezeichnet werden.

Die Bedeutung der aeroben Glykolyse im Magen-Darmkanal für die Glykogenspeicherung in der Leber wird erörtert.

LITERATUR

1. Blixenkrone-Möller N., Zschr. physiol. Chem., 252, 117 u. 137, 1938.—
2. Laszt L. u. Süllmann H., Biochem. Zschr., 278, 401, 1935.—
3. London E. S., Kotschneff N. P., Alexandry A. K., Dubinsky A. M., Nedswedsky S. W. u. Chrutzky E. T., Arch. exper. Path. Pharmacol., 163, 401, 1932.—
4. London E. S., Kotschneff N. P., Dubinsky A. M. u. Katzwa A. S., Arch. ges. Physiol., 233, 160, 1934.—
5. London E. S., Alexandry A. K. u. Nedswedsky S. W., Zschr. physiol. Chem., 228, 243, 1934.—
6. Lundsgaard E., Biochem. Zschr., 264, 209 u. 221, 1933.—
7. Lundsgaard E., Nielsen N. A. u. Ørskov S., Skand. Arch. Physiol., 73, 296, 1936.—
8. Lundsgaard E., Compt.-rend. trav. lab. Carlsberg, 22, 333, 1937.—
9. Lundsgaard E., Skand. Arch. Physiol., 80, 291, 1938.—
10. Lundsgaard E., Nielsen N. A. u. Ørskov S., Skand. Arch. Physiol., 81, 11, 1939.—
11. Lundsgaard E., Nielsen N. A. u. Ørskov S., Skand. Arch. Physiol., 81, 20, 1939.—
12. Lundsgaard E., Zschr. physiol. Chem., 261, 193, 1939.—
13. Teorell T., Skand. Arch. Physiol., 66, 226, 1933.—
14. Ørskov S. L., Biochem. Zschr., 219, 409, 1930.—
15. Wilbrandt W. u. Laszt L., Biochem. Zschr., 259, 398, 1933.

ОБ АНАЭРОБНОМ ГЛИКОЛИЗЕ В КИШЕЧНИКЕ

Э. Лундсгард

Из Медико-физиологического института
Университета, Копенгаген

Опыты с перфузией изолированного тонкого кишечника у кошек показали, что стенка кишечника задерживает значительные количества глюкозы и отдает молочную кислоту.

По сравнению с печенью и мышцами кошек кишечник, по терминологии Лондона, должен быть рассматриваем как «глюкозофильный» и «лактоцидофобный» орган.

ВЛИЯНИЕ ТИРЕОГЛОБУЛИНА НА ОБРАЗОВАНИЕ ВИТАМИНА А ИЗ КАРОТИНА

Т. Я. Балаба

Из кафедры биологической химии
(зав. — проф. С. Я. Капланский) II Мос-
ковского медицинского института

Вопросу о взаимоотношениях между щитовидной железой и каротином или витамином А в организме посвящено очень много работ. Большинство авторов, занимавшихся этой проблемой, считает, что между действием тироксина и витамина А существует определенный антагонизм. Обзорная статья по этому вопросу появилась недавно в журнале «Проблемы эндокринологии» (1), вследствие чего мы считаем возможным здесь детально на этом не останавливаться.

Надо только указать, что механизм влияния тироксина на действие витамина А до сих пор почти не известен. Лишь отдельные авторы занимались выяснением этого вопроса, но экспериментальный материал до сих пор еще очень невелик.

Euler (2), предполагая, что между тироксином и витамином А имеет место химическое взаимодействие, поставил для решения этого вопроса модельные опыты. Результаты этих опытов показали, что тироксин связывается каротином и при этом частично инактивируется. Такого же мнения придерживается и Abelin (3), который поставил такие же модельные опыты, но определял в них изменение содержания не каротина, а тироксина и наблюдал уменьшение содержания свободного тироксина под влиянием каротина.

Новые данные по вопросу о взаимосвязи между образованием витамина А и инкретом щитовидной железы дали опыты Fasold и Heidemann (4), которые определили содержание каротина и витамина А в молоке нормальных коз и в молоке коз после экстирпации у них щитовидной железы. Козье молоко в норме почти бесцветно и не содержит каротина, но богато витамином А. После экстирпации щитовидной железы у коз молоко их делается желтым, и в нем появляется каротин и исчезает витамин А. Эти данные Fasold и Heidemann объясняют тем, что гормон щитовидной железы принимает участие в образовании витамина А. Эта последняя работа поставила вопрос о механизме перехода каротина в витамин А и о влиянии на этот процесс гормона щитовидной железы. Как известно, Olcott и Cann (5, 6) показали, что переход каротина в витамин А в организме осуществляется при помощи специального фермента — каротиназы. Свойства этого фермента до сих пор еще мало исследованы. Известно, что оптимум ее действия лежит при $\text{pH} = 7,4$ при 37° ; при сдвиге температуры в ту или другую сторону она инактивируется. Органом, который наиболее богат каротиназой, по данным Moore (7, 8, 12, 13), Carper (9), Wolff (11), Schneider (14), Skarzynski (10) и др., является печень. Попытки получить витамин А из каротина *in vitro* при помощи каротиназы пещени дали, однако, противоречивые результаты.

Olcott и Cann удалось это сделать. Их опыты были проведены следующим образом. Крысы содержались на диете, лишенной витамина А, до тех пор, пока у животных не наступали явные признаки недостаточ-

ности витамина А, после чего животные убивались, печень извлекалась, измельчалась, к ней прибавлялся фосфорный буфер ($pH = 7,4$) и коллоидный раствор каротина. Смесь ставилась в термостат на 48 часов при 38° . Хлороформный экстракт этой смеси показал характерную для витамина А полосу поглощения при $327 m\mu$. Во второй серии опытов Olcott и Cann ставили опыты не с печеночной кашицей, а с водным экстрактом печени, и также получили положительные результаты. Эти опыты были подтверждены Pariente (15). В присутствии фосфатного буфера при $pH = 7,4$ экстракт печени собак в опытах Pariente превращал коллоидальный каротин в витамин А.

Drummond (16) и Ahmad (17), повторившие опыты Olcott и Cann на кроликах и кошках, однако, не смогли подтвердить данные Olcott и Cann и Pariente. Как видно из этого краткого обзора литературных данных, ни вопрос о механизме перехода каротина в витамин А в организме, ни вопрос о влиянии на этот процесс гормонов щитовидной железы не могут считаться в какой-либо мере выясненными.

Задачей настоящей работы было в первую очередь выяснить характер и механизм влияния гормонов щитовидной железы на процесс образования витамина А из каротина.

Методы определения каротина и витамина А

Для проведения работы мы использовали гормоны щитовидной железы: тироксин и тиреоглобулин. Последний был получен нами из щитовидных желез крупного рогатого скота. Коллоидный раствор каротина мы готовили из кристаллического каротина, полученного один раз из моркови по методу Kuhn и Lederer (18), а второй раз изготoвленного на фабрике эндокринных препаратов по методу Розенберга.

Определение каротина производилось по методу Рачевского (19).

Экстракция каротина из исследуемого материала по этому методу производится в делительной воронке 96% этиловым спиртом, который приливается в 20-кратном объеме. Смесь тщательно встряхивается в течение 3—5 минут, а затем оставляется на 5 минут, после чего прибавляется точно отмеренное количество (2, 10 или 50 см^3 в зависимости от количества каротина) петroleйного эфира, дважды перегнанного при $30\text{—}60^\circ$, и смесь еще раз сильно взбалтывается. Тотчас же прибавляется по каплям вода до разделения спиртово-водного и эфирного слоев, причем каротин переходит в эфирный слой. Эфирный слой может быть совершенно бесцветным или же желтоокрашенным, что зависит от содержания каротина в экстрагируемом материале. Если эфирный слой окрашен, то он разводится чистым петroleйным эфиром до тех пор, пока он не станет бесцветным, и затем выливается отдельными небольшими порциями по $0,05$ или $0,4 \text{ см}^3$ на дно небольшой фарфоровой чашечки, нагретой до $30\text{—}40^\circ$.

Выливание эфира производится с перерывами, позволяющими каждой внесенной порции испариться, и длится до тех пор, пока на дне чашечки не появится хорошо очерченное, видимое без напряжения желтое колечко. Желтое колечко появляется в том случае, если содержание каротина в чашечке достигнет $0,05 \gamma$. Зная общий объем петroleйного эфира и объем жидкости, пошедшей до момента появления желтого колечка, можно высчитать общее количество каротина в исследуемом материале.

Определение витамина А

Определение витамина А производилось нами колориметрическим методом (20, 21, 22, 23, 24, 25), в основу которого положена способность витамина А в хлороформном растворе давать синюю окраску с 30% хлороформным же раствором треххлористой сурьмы (реакция Карп-Прейса).

Эту реакцию дает также и каротин, поэтому в тех случаях, где, наряду с витамином А, присутствует в значительных количествах и каротин, определяется не только витамин А, но и каротин. Экстракция витамина А производилась тоже этиловым спиртом и петroleйным эфиром. Эфирный экстракт делился на две части: в одной части определялся каротин по описанному выше методу Рачевского, а во второй — витамин А. Для определения витамина А эфирный экстракт выпаривался досуха при $30\text{—}50^\circ$ и сухой остаток растворялся в хлороформе. С хлороформным раствором витамина А производилась реакция Карп-Прейса и получившаяся синяя окраска измерялась в колориметре. Стандартным раствором при колориметрировании служила смесь сернокислой меди и азотнокислого кобальта определенной концентрации [$24,0 \text{ г CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O} + 15 \text{ см}^3 2\% \text{ CO(NO)}_2$ до 100 см^3 воды]; цветность 1 см^3 такого раствора равна 15 синим единицам Lowibond (L. E.).

Полученные при колориметрическом измерении синие единицы пересчитывались на каротин (1 синяя единица = 5 γ каротина), и, вычитая из найденного числа каротин, определенный по Рачевскому, получают количество витамина А, выраженного в γ каротина. Кроме колориметрического определения, наличие витамина А в ряде опытов устанавливалось спектрофотометрически.

Экспериментальная часть

Прежде всего мы повторили модельные опыты Euler и Abelin о влиянии тироксина на содержание каротина в смеси. Наши опыты мы проводили следующим образом: к коллоидному раствору каротина прибавлялся раствор тироксина в следующих соотношениях: на 1 молекулу каротина приходилось 10 молекул тироксина. рН раствора = 7,3; эта смесь, а также и контрольные растворы каротина ставились в термостат на 2 часа при 38°. После двухчасового пребывания этой смеси в термостате мы определяли содержание в ней каротина. Результаты этих опытов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Изменение содержания каротина в растворе при инкубации его с тироксином в термостате при 38°. рН раствора = 7,3. Время пребывания в термостате — 2 часа

№ опыта	Молекулярное соотношение каротина и тиреоглобулина	Количество каротина в растворе до инкубации в γ	Количество каротина в растворе после инкубации в γ
Контроль	—	8	7
Контроль	—	8	7
1	1 : 10	8	6
2	1 : 10	8	7
3	1 : 10	8	7,5
4	1 : 10	8	6
5	1 : 10	8	6
6	1 : 10	8	6
7	1 : 10	8	7,5
8	1 : 10	8	7
9	1 : 10	8	6
10	1 : 10	8	6
11	1 : 1	18	16,3
12	1 : 10	8	6,3
13	10 : 1	8	7,3

Как видно из этой таблицы, разницы в содержании каротина в опытных и контрольных растворах почти нет (в контрольных содержание каротина после опыта равняется 7 γ из взятых в начале опыта 8 γ ; в опытных из тех же 8 γ каротина до опыта находим после опыта 6,6 γ). Аналогичные результаты были получены при других соотношениях тироксина и каротина в растворе.

Следующим исследованным нами гормоном щитовидной железы был тиреоглобулин, который, как известно, является более полноценным заместителем щитовидной железы, чем тироксин. Опыты с тиреоглобулином проводились точно таким же образом и при тех же условиях, как и опыты с тироксином (табл. 2).

Результаты этих опытов явно показывают, что каротин под действием тиреоглобулина исчезает. Из таблицы видно, что между содержанием каротина в контрольных и опытных растворах есть большая разница; так, если в контрольных из 8 γ каротина до опыта мы находим 7,25 γ после опыта (90%), то в опытных из 6,5 γ находим в среднем только 1,66 γ (25,5%). Остальные 74,5% каротина исчезают; правда, как показывают контрольные опыты, 10% каротина окисляются за время пребывания в термостате, но 64,5% исчезают вне зависимости от

Таблица 2. Изменение содержания каротина в растворе при инкубации его с тиреоглобулином. Время инкубации — 2 часа при 37°. рН раствора-7,3

№ опыта	Молекулярное соотношение каротина и тиреоглобулина	Количество каротина в растворе до инкубации в γ	Количество каротина в растворе после инкубации в γ	Исчезновение каротина в %
Контроль	—	8	7,5	7
Контроль	—	8	7,0	14
1	1:10	6	2,0	67
2	1:10	6	1,0	83
3	1:10	6	1,6	73
4	1:10	6	1,6	73
5	1:10	6	1,0	83
6	1:10	6	1,6	73
7	1:10	8	2,0	75
8	1:10	8	2,5	69
9	1:10	8	1,6	80
10	1:20	8	1,6	80
11	1:5	8	2,0	75
12	1:5	8	1,8	78
13	1:1	8	2,6	68
14	1:1	8	2,0	75
15	10:1	8	2,0	75
16	10:1	8	2,5	69

окисления. Для проверки специфичности влияния тиреоглобулина на содержание каротина в растворе мы поставили аналогичные опыты с другими белками, а именно с миогеном мышц и сывороточным глобулином. Влияние последнего особенно интересно было исследовать, так как он по свойствам приближается к тиреоглобулину. Результаты, полученные нами в этих опытах, показали, что ни глобулин, ни миоген не вызывают исчезновения каротина (табл. 3).

Таблица 3. Изменение содержания каротина в растворе при инкубации его с глобулином сыворотки и миогеном мышц. Время инкубации — 2 часа при 37°. рН раствора = 7,3

№ опыта	Количество каротина в растворе до инкубации в γ	Количество белка в мг	Количество каротина в растворе после инкубации в γ
а) Опыты с глобулином сыворотки			
Контроль	6,5	—	5,0
1	6,5	20	5,2
2	6,5	10	5,0
3	6,5	2	5,2
в) Опыты с миогеном мышц			
Контроль	13	—	10,0
1	13	20	10,2
2	13	10	11,7
3	10	2	8,7

Для разрешения вопроса о том, не происходит ли исчезновение каротина в присутствии тиреоглобулина вследствие адсорбции каротина на тиреоглобулине, мы поставили несколько опытов, в которых после инкубации раствор тиреоглобулина кипятится некоторое время для освобождения, возможно, адсорбированного каротина. Эти опыты, одна-

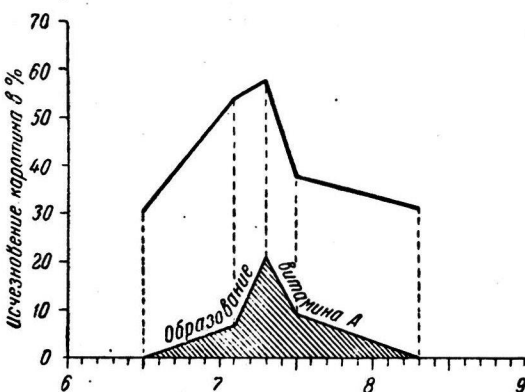
ко, показали, что никакой адсорбции каротина на тиреоглобулин не происходит.

Чтобы выяснить судьбу исчезающего в присутствии тиреоглобулина каротина, мы поставили опыты с одновременным определением в растворе количеств каротина и витамина А (табл. 4).

Таблица 4. Образование витамина А из каротина под действием тиреоглобулина при различных концентрациях водородных ионов в молекулярных соотношениях каротина и тиреоглобулина. Время инкубации—2 часа при 38°

№ опыта	рН раствора	Молекулярное соотношение каротина и тиреоглобулина	Количество каротина в растворе до инкубации в γ	Количество каротина в растворе после инкубации в γ по Рачевскому	Количество каротина в растворе после инкубации колориметрически		Количество образовавшегося витамина А, выраженного в γ каротина
					в синих единицах	в γ	
Контроль . . .	—	—	100	86	17	85	—
1	6,5	1:10	88	61	11,7	58,5	—
2	7,1	1:10	87	40,2	9,4	47,0	6,6
3	7,3	1:10	101	42,7	12,7	63,5	20,8
4	7,5	1:10	100	63	14,8	72,0	9,0
5	8,3	1:10	100	64,5	12,7	63,5	—
6	7,3	10:1	100	50	15	75	25
7	7,3	10:1	100	45	15	75	30
8	7,3	10:1	100	33	12	60	27
9	7,3	10:1	100	55	14,3	71,5	16,5
10	7,3	10:1	100	60	14,3	71,5	11,5

Для решения этого вопроса нами были поставлены опыты, в которых мы применяли такие количества каротина, которые давали возможность определять и витамин А, если бы последний образовался. Результаты этих опытов показывают, что при рН=7,3 одновременно с исчезновением каротина появляется витамин А. Например, в опыте № 3 каротина исчезло около 42 γ (принимая во внимание, что 15 γ каротина окислились в контроле), а витамина А появилось 20,8 γ. Как на исчезновение каротина, так и на образование витамина А оказывает большое влияние реакция среды. Оптимум, при котором лучше всего образуется витамин А, лежит при рН=7,3. При рН=7,5 витамин А также образуется, но значительно хуже, в среднем—9,0 γ. При рН=7,1 образование витамина А происходит еще хуже, при этом его образуется 6,6 γ. При рН=6,5 и 8,3 происходит образование витамина А.



Зависимость образования витамина А от реакции среды изображена на рисунке.

Из табл. 4 также ясно видно, что образование витамина А из каротина происходит и в присутствии сравнительно очень небольших количеств тиреоглобулина. Так, при молекулярном соотношении каротина и тиреоглобулина 10:1 (абсолютное количество тиреоглобулина в растворе равнялось 1,2 мг) образование витамина А и каротина в опы-

тах № 6, 7, 8, 9, 10 было в среднем равно 22 γ, т. е. такие же количества, как и при обратных соотношениях каротина и тиреоглобулина.

Так как определение витамина А во всех вышеприведенных опытах производилось нами колориметрическим методом, в основу которого положена реакция Карр-Прейса, которая не является специфической реакцией на витамин А (каротин и каротиноиды тоже ее дают), то мы решили проверить образование витамина А еще спектрофотометрически, чтобы быть абсолютно уверенными в его появлении в растворе.

Известно, что витамин А дает максимум поглощения при 328 мμ, каротин же не дает такой полосы поглощения. Всюду в опытных растворах была получена полоса поглощения, характерная для витамина А. В контрольных растворах полоса поглощения при 328 мμ отсутствовала.

Таким образом, образование витамина А, которое мы определяли количественно колориметрическим методом, было подтверждено и спектрофотометрическим анализом.

Полученные данные невольно наводили на мысль о катализе тиреоглобулином процесса образования витамина А из каротина. Поставленные нами опыты о влиянии температуры на действие тиреоглобулина подтвердили это предположение (табл. 5).

Таблица 5. Изменение содержания каротина в растворе при инкубации его с прокипяченным тиреоглобулином.
Время инкубации—2 часа, при 37°. рН раствора = 7,3

№ опыта	Молекулярное соотношение каротина и тиреоглобулина	Время кипячения в минутах	Количество каротина в растворе до инкубации в γ	Количество каротина в растворе после инкубации в γ
1	1:10	5	5,5	5,0
2	1:10	5	5,5	5,0
3	1:10	5	5,5	4,0
4	1:10	5	6,5	6,3
5	1:10	10	6,5	5,7
6	1:10	10	6,5	5,5
7	1:10	30	6,5	6,3
8	1:10	30	6,5	5,0
9	1:10	60	6,5	6,3
10	1:10	60	6,5	5,0

Кроме опытов с препаратами тиреоглобулина, нами были поставлены также исследования с кашицей и экстрактом из щитовидной железы. Оказалось, что как под влиянием экстракта, так и кашицы щитовидной железы каротин исчезает, но это исчезновение меньше в сравнении с тем, которое вызывают препараты тиреоглобулина. При рН = 7,3 исчезновение каротина под действием тиреоглобулина равняется 58,3%, под действием же экстракта при том же рН щитовидной железы оно достигает 53,5% и под действием кашицы — 54%.

Что касается образования витамина А, то в кашице образование его было меньше, чем в присутствии препаратов тиреоглобулина.

Максимальное образование витамина А, выраженного в каротине, достигало 12,5 γ (при 85 γ добавленного каротина).

Исследование кашицы почек, мышцы и прокипяченной щитовидной железы дало отрицательные результаты.

При сравнении результатов, полученных в опытах с кашицей щитовидной железы (табл. 6), с числами, найденными в опытах с тиреоглобулином (в среднем 20,8 γ), видно, что образование витамина А в данном случае происходит вдвое меньшее (в среднем 9,4 γ), чем под дей-

Таблица 6. Образование витамина А из каротина под действием кашицы щитовидной железы. Время инкубации—2 часа при 38°. рН = 7,3

№ опыта	Количество каротина в растворе до инкубации в γ	Количество каротина в экстракте после опыта в γ по Рачевскому	Количество каротина в экстракте после инкубации колориметрически		Количество образовавшегося витамина А, выраженного в γ каротина
			в синих единицах	в γ	
Контроль	75	68,5	14	70,5	—
1	75	36,5	9,3	46,5	10
Контроль	85	74	15,5	77,5	—
2	85	45	11,5	57,5	12,5
Контроль	120	103	20	100	—
3	120	63	14	70	7
Контроль	103	94,5	19	95	—
4	108	47,5	11,1	55,5	8

Таблица 7. Образование витамина А из каротина под действием тиреоглобулина и тироксина. Время инкубации—2 часа при 38°. рН = 7,4

№ опыта	Количество каротина в растворе до инкубации в γ	Количество приобавленного тироксина в γ	Количество каротина в экстракте после инкубации в γ по Рачевскому	Количество каротина в экстракте после инкубации колориметрически		Количество образовавшегося витамина А, выраженного в γ каротина
				в синих единицах	в γ	
Контроль	90	—	75	14,8	74	—
1	90	—	45	15,4	77	32
2	90	1 200	40	12,2	61	21
Контроль	100	—	92	17,7	88,5	—
3	100	—	51,5	17,0	85	33,5
4	100	1 600	45	13,2	66	21

ствием тиреоглобулина. Нам кажется, что уменьшение образования витамина А под влиянием кашицы щитовидной железы объясняется присутствием в ней таких веществ, которые могут либо тормозить образование витамина А, либо разрушать уже образовавшийся витамин А. И поэтому выделение тиреоглобулина, которое сопровождается очищением его от этих веществ, ведет к более эффективным результатам. Одним из веществ, которые разрушают, по видимому, витамин А, является тироксин. Быть может, и в наших опытах образовавшийся витамин А частично разрушался тироксином и поэтому мы наблюдали уменьшение его образования.

Для проверки нашего предположения мы поставили модельные опыты, в которых наблюдали образование витамина А под действием тиреоглобулина, с одной стороны, а с другой стороны — под действием тиреоглобулина в смеси с тироксином. Результаты этих опытов (табл. 7) показали, что мы не ошиблись в своем предположении. В тех опытах, в которых мы действовали на каротин только тиреоглобулином, мы наблюдали образование витамина А, выраженного в каротине, в среднем 32,5 γ.

В параллельных опытах, где, наряду с тиреоглобулином, присутствовал и тироксин, нами обнаружено витамина А, выраженного в каротине, в среднем 21 γ, т. е. меньше на 35%. Следовательно, более низкие цифры витамина А, найденные нами в опытах с кашицей щитовидной

железы, частично объясняются присутствием в ней свободного тироксина.

Наши опыты показали, что не один тироксин имеет значение, так как мы наблюдали уменьшение количества витамина А в присутствии тироксина только на 35%; в опытах же со щитовидной железой уменьшение его было до 50%. Здесь, безусловно, играют роль и другие вещества, которые могут влиять или тормозящим образом на образование витамина А, или разрушающим на уже образовавшийся из каротина витамин А.

Изложенные выше данные позволяют в настоящее время сделать следующие выводы.

1. Тиреоглобулин в небольших концентрациях вызывает *in vitro* переход каротина в витамин А; другие глобулины (сывороточный глобулин, миогены мышц) этим действием не обладают.

2. При кипячении растворов, содержащих тиреоглобулин, способность его превращать каротин в витамин А исчезает.

3. Оптимум действия тиреоглобулина лежит при $pH = 7,3$.

4. В кашице щитовидной железы, а также в экстрактах из щитовидной железы можно также констатировать переход прибавленного каротина в витамин А, однако в кашице железы и в экстрактах процесс идет медленнее, чем в присутствии выделенного тиреоглобулина.

5. Торможение процесса превращения каротина в витамин А в кашице щитовидной железы и в экстракте из нее частично зависит от наличия в кашице и в экстракте тироксина, который уже в небольших количествах тормозит образование витамина А из каротина в присутствии тиреоглобулина.

6. Влияние тиреоглобулина на процесс превращения каротина в витамин А очень сходно с влиянием каротиназы, выделенной Olcott и Cann, и дает основание считать, что тиреоглобулин обладает каротиназными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рохлина, Проблемы эндокринологии, 3, 2, 1938.—2. Euler u. Klusmann, Zschr. physiol. Chem., 213, 21, 1932.—3. Abelin, Zschr. physiol. Chem., 217, 109, 1933.—4. Fasold u. Heidemann, Zschr. exp. Med., 92, 53, 1934.—5. Olcott u. Cann, Jour. biol. chem., 94, 185, 1931.—6. Olcott u. Cann, Science (N. v.), 74, 414, 1931.—7. Moore, Biochem. jour., 24, 692, 1930.—8. Moore, Biochem. jour., 25, 275, 1931.—9. Carper, Biochem. jour., 25, 265, 1931.—10. Skarzynski, Ber. Physiol., 77, 258, 1934.—11. Wolff, Dtsch. med. Wschr., 34, 1428, 1930.—12. Moore, Lancet, 380, 1929.—13. Moore, Biochem. Jour., 25, 1, 1932.—14. Schneider, Arch. klin. Chir., 181, 575, 1935.—15. Pariente u. Ralli, Proc. Soc. exper. biol. a. med., 29, 7—9, 1909, 1932.—16. Drummond, Biochem. jour., 27, 1342, 1933.—17. Ahmad, Biochem. jour., 25, 1195, 1931.—18. Kuhn u. Lederer, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 64, 1349, 1931.—19. Рачевский, Клиническая медицина, 11, 1675, 1935.—20. Schneider u. Widmann, Klin. Wschr., 9, 670, 1935.—21. Menken, Dtsch. med. Wschr., 1484, 1932.—22. Rand, Biochem. Zschr., 231, 200, 1935.—23. Brockmann, Hoppe-Seyler's Zschr., 221, 117, 1933.—24. Carr u. Price, Biochem. jour., 27, 497, 1926.—25. Laqueur, Wolff u. Dingemans, Dtsch. med. Wschr., 11, 1495, 1928.

ÜBER DIE WIRKUNG DES THYREOGLOBULINS AUF DIE BILDUNG VON VITAMIN A AUS KAROTIN

T. J. Balaba

Lehrstuhl der Biologischen Chemie des 2. Moskauer
Medizinischen Instituts (Leiter — Prof. S. J. Kap-
lanski)

Schlussfolgerungen

1. Das Thyreoglobulin bewirkt in geringen Konzentrationen *in vitro* den Übergang des Karotins in Vitamin A. Andere Globuline (Serumglobulin, Muskelmyogen) haben diese Wirkung nicht.
 2. Nach dem Kochen thyreoglobulinhaltiger Lösungen geht ihre Fähigkeit Karotin in Vitamin A zu verwandeln verloren.
 3. Das Optimum der Thyreoglobulinwirkung liegt bei $\text{pH} = 7,3$.
 4. Auch im Gegenwart von Schilddrüsenbrei und von Schilddrüsenextrakten findet der Übergang des Karotins in Vitamin A statt, jedoch bedeutend langsamer als im Gegenwart von isoliertem Thyreoglobulin.
 5. Die Hemmung des Prozesses der Verwandlung des Karotins in Vitamin A im Schilddrüsenbrei und in den Schilddrüsenextrakten ist teilweise bedingt durch den Gehalt beider an Thyroxin, welches schon in geringen Konzentrationen den Übergang von Karotin in Vitamin A im Gegenwart von Thyreoglobulin hemmt.
 6. Die Wirkung des Thyreoglobulins auf den Prozess der Verwandlung des Karotins in Vitamin A ähnt in vielen Hinsichten der Wirkung der von Olcott und Cann isolierten Carotinase. Es kann infolgedessen angenommen werden, dass das Thyreoglobulin Karotinasewirkungen besitzt.
-

К ВОПРОСУ О ДЕЗАМИНИРУЮЩЕЙ РОЛИ ПЕЧЕНИ

А. М. Махлина

Из отдела патофизиологии обмена
веществ (зав.—проф. Е. С. Лондон)
Ленфилаа ВИЭМ

Преобладающее количество исследований по вопросу о процессе дезаминирования аминокислот в печени произведено на кашеце или срезах из печени. Лишь в нескольких работах авторы пытались выяснить роль печени в процессах дезаминирования в опытах на животных, у которых печень была выключена из участия в процессах обмена веществ. Эти опыты, однако, не могут дать достаточно точного представления о роли печени в процессах дезаминирования, так как исследования производились в условиях нарушения процессов обмена в организме в целом. Исходя из этого, мы решили выяснить вопрос, поставив исследования на ангио-органостомированных по методу Е. С. Лондона животных.

Методика

Определение $N-NH_2$ в крови и в ткани печени проводилось по методу Парнаса. Мочевина в крови определялась по методу Klisieski (1) (несколько видоизмененному нами) с помощью уреазы, и этот же метод был приспособлен нами для определений мочевины в печеночной ткани.

Уреазу мы готовили вначале по методу van Slyke и Cullen (2) из соевых бобов.

Нам пришлось вскоре отказаться от этого способа, так как полученная таким путем уреазы всегда содержала большие количества аммиака, от которого было почти невозможно избавиться. Имеющиеся в литературе указания об очистке уреазы от аммиака встряхиванием с пермутитом не оправдались. Даже после нескольких часов встряхивания уреазного раствора с пермутитом в шоттельаппарате оставалось еще значительное количество аммиака, которое все время возрастало при непродолжительном стоянии уреазного раствора. Это, естественно, мешало нашим определениям мочевины. В дальнейшем мы готовили уреазу по способу Humbert (3) из бобов *Canavalia ensiformis*. Уреазы, полученная этим методом, не содержала и следов аммиака, была очень активной и на длительное время (больше 1 года) сохраняла свою ферментативную силу.

Экспериментальная часть

Для выяснения вопроса об участии печени в дезаминировании нами была сначала проведена серия контрольных опытов на кроликах, органо-стомированных по способу Н. П. Кочневой и А. К. Александри (4). Мы брали кусочки печени как из одной, так и из разных долей печени и определяли в них содержание аммиака и мочевины, а также исследовали, не меняется ли содержание аммиака и мочевины в печени на протяжении некоторого времени без каких бы то ни было экспериментальных воздействий. Эти опыты представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, во всех случаях мы получили очень близкие цифры в параллельных пробах печени, и это убедило нас в возможности применения данной методики. Мы пользовались в наших опытах аланином, как рацемическим, так и d-формой.

В табл. 2 представлены опыты на ангио-органостомированных кроликах с введением аланина в воротную вену. [Ангиостомия кроликов описана Н. П. Кочневой и Рабинковой (5)]. До опыта и через несколь-

ко минут после введения аланина брались кусочки печени и в них определялось содержание аммиака.

Таблица 1. Контрольные опыты. Содержание аммиака и мочевины в печени органостомированных кроликов

№ опыта	Условия опыта	N-аммиака в мг %	N-моче- вины в мг %
1	Натощак	1,7	—
	Через 30 мин.	1,9	—
2	Натощак	2,8	—
	Через 10 мин.	2,8	—
3	Натощак	4,1	—
	Через 10 мин.	3,8	—
4	Параллельные пробы	2,8	—
	Параллельные пробы (разные доли печени)	2,7	—
5	Параллельные пробы	2,3	—
	Параллельные пробы	2,6	—
6	Параллельные пробы	3,7	18,3
	Параллельные пробы	4,0	17,0
7	Параллельные пробы	4,9	21,5
	Параллельные пробы	4,6	20,7
8	Натощак	2,4	19,7
	Через 10 мин.	2,6	20,3
	» 15 »	2,8	19,2

Таблица 2. Опыты на ангио-органостомированных кроликах. Введение аланина в в. Portae (0,2 г аланина на 1 кг веса)

№ опыта	Условия опыта	Печень	
		аммиак	мочевина
1	Натощак	4,9	—
	Через 5 мин.	4,1	—
	» 10 »	4,4	—
2	Натощак	5,3	—
	Через 20 мин.	6,6	—
3	Натощак	1,4	—
	Через 10 мин.	3,5	—
	» 20 »	3,5	—
4	Натощак	1,5	—
	Через 1 мин.	2,7	—
	» 3 »	2,5	—
5	Натощак	4,3	22,3
	Через 10 мин.	10,9	30,6
6	Натощак	5,9	21,5
	Через 12 мин.	8,9	19,2

Почти во всех опытах мы наблюдали нарастание аммиака в печени после введения аланина. В двух случаях, наряду с определением аммиака, мы исследовали и содержание мочевины в печеночной ткани, причем в одном опыте (№ 5) произошло заметное увеличение мочевины после введения аланина.

Основная масса наших исследований проведена на ангиостомированных собаках с канюлями на воротной и печеночной (печеночный синус) венах и на ангио-органостомированных собаках.

Часть подопытных животных использовалась нами уже на другой день после операции (так называемая «подострая» ангиостомия); большинство опытов проведено на «хронически» ангио-органостомированных собаках. Аланин медленно (в течение 2—3 минут) вводился в воротную вену и непосредственно поступал в сосудистую систему печени. До и после введения аланина брались порции крови из воротной вены, печеночного синуса и бедренной артерии, и одновременно с этим извлекался кусочек печени. Во всех этих 4 пробах определялось содержание аммиака и мочевины.

Опыты на собаках с введением аланина представлены в таблицах 3 и 4.

Обычно пробы крови и печени брались через 10—15 минут после введения аланина в воротную вену.

Из таблиц и прилагаемых рисунков видно, что после введения аланина содержание аммиака в артериальной крови или несколько увеличивалось (в большинстве случаев), или совсем не менялось.

В печеночной вене также происходило некоторое увеличение аммиака. В воротной вене увеличение аммиака после введения аланина было всегда значительным.

На рис. 1а суммарно изображено содержание аммиака в крови (среднее из всех опытов) до и после введения аланина (в воротную вену).

Таблица 3. Опыты на ангио-органостомированных собаках. Введение аланина в v. portae (0,2 г аланина на 1 кг веса)

№ опыта	Условия опыта	Кровь		Печень		Выделение — за- держка аммиака кишечником	Примечание
		аммиак (мг % N—NH ₃)		аммиак в мг % N—NH ₃	мочевина мг % +D N—		
		a.femo- ralis	v. por- tae				
1	Натощак	—	0,12	0,28	17,7	—	«Хроническая» ангио-органосто- мия Собака № 12
	Через 5 мин.	—	0,17	0,30	16,9	—	
	» 10 »	—	0,27	0,65	25,3	—	
2	Натощак	—	—	0,24	26,5	—	»
	Через 7 мин.	—	—	0,36	24,8	—	
	» 12 »	—	—	0,69	36,8	—	
3	Натощак	0,07	0,26	7,1	25,7	+0,19	»
	Через 5—7 мин.	0,08	0,79	7,9	27,8	+0,71	
	» 10 »	0,12	0,68	9,0	24,4	+0,56	
4	Натощак	—	—	7,7	19,0	—	Собака № 54
	Через 5 мин.	—	—	10,4	18,3	—	
	» 10 »	—	—	10,3	19,7	—	
5	Натощак	0,09	0,37	15,8	29,1	+0,28	»
	Через 15 мин.	0,07	0,75	14,7	36,2	+0,68	
6	Натощак	0,06	0,38	2,5	18,8	+0,32	Собака № 91
	Через 10 мин.	0,13	0,70	3,3	17,2	+0,57	
7	Натощак	0,08	0,40	2,8	20,5	+0,32	Собака № 98
	Через 10 мин.	0,12	0,78	4,9	22,7	+0,66	
8	Натощак	0,08	0,30	3,6	13,8	+0,22	»
	Через 10 мин.	0,27	0,57	3,5	8,7	+0,30	
9	Натощак	0,09	0,40	2,5	10,9	+0,31	Собака № 1
	Через 15 мин.	0,13	0,38	4,7	11,4	+0,25	
	» 25 »	0,13	0,41	3,5	14,1	+0,28	
10	Натощак	0,09	0,25	—	—	+0,16	»
	Через 10 мин.	0,06	0,50	—	—	+0,44	
11	Натощак	—	—	1,8	62,9	—	Собака № 209
	Через 10 мин.	—	—	1,7	60,0	—	
12	Натощак	—	—	15,9	26,5	—	»
	Через 10 мин.	—	—	18,3	23,1	—	
13	Натощак	0,08	0,23	2,1	18,3	+0,15	«Подострая» ор- ганостомия
	Через 10 мин.	0,09	0,58	3,0	18,3	+0,49	

На рис. 16 представлены данные опыты № 20 по содержанию аммиака в крови.

На основании артерио-венозной разницы мы имели возможность судить о деятельности печени и кишечника.

Выяснилось, что кишечник постоянно, как натощак, так и после введения аланина, выделяет аммиак, причем под влиянием аланина происходит значительное усиление выделения аммиака, что говорит о большой дезаминирующей деятельности кишечной стенки.

Печень же натощак задерживает аммиак, притекающий к ней с кровью а. hepaticae и v. portae, и усиливает эту задержку после введения аланина.

На кривой рис. 2а показано выделение аммиака кишечником и задержка аммиака печенью (на основании средних данных). Через 10 минут после введения аланина наблюдается максимальная задержка аммиака печенью и в это же время происходит наибольшее выделение аммиака кишечником. Спустя 15 минут после введения аланина как выделение аммиака кишечником, так и задержка аммиака печенью возвращаются к исходному состоянию (натощак).

Таблица 4. Опыты на ангио-органостомизированных собаках. Введение аламина в в. портае (0,2 г аламина на 1 кг веса)

№ опыта	Условия опыта	К р о в ь						Печень		+ выделение } органами — задержка				Примечание
		амниак		мочевина				амни-ак	моче-вина	кишечник		печень		
		a. femo- ralls	v. he- patica	v. por- tale	a. femo- ralls	v. he- patica	v. por- tale			амни-ак	моче-вина			
14	Натощак Через 15 мин.	0,11 0,12	0,08 0,09	0,18 0,20	33,2 41,6	40,8 39,3	41,7 55,9	3,6 2,8	11,8 18,2	+0,07 +0,08	+8,5 +14,3	-0,08 -0,09	+2,0 -11,3	«Хроническая «ангио- органостомия Собака № 120 »
15	Натощак Через 15 мин.	0,09 0,09	0,01 0,10	0,14 0,16	36,1 51,5	43,2 44,5	44,5 29,1	1,7 5,2	66,8 72,8	+0,05 +0,07	+8,4 -22,4	-0,11 -0,04	+1,6 +7,9	
16	Натощак Через 15 мин.	0,06 0,05	— —	0,12 0,16	22,5 26,0	21,2 25,0	— —	— —	— —	+0,06 +0,11	-1,24 -1,15	— —	— —	» Собака № 302
17	Натощак Через 10 мин.	0,01 0,09	0,14 0,06	0,36 0,57	20,4 20,9	21,6 22,5	17,3 23,8	— —	— —	+0,35 +0,48	-3,17 +2,86	-0,11 -0,35	+3,3 -0,3	» Собака № 260
18	Натощак Через 15 мин.	0,09 0,08	0,20 0,09	0,18 0,15	17,9 20,1	18,2 19,4	20,4 21,9	— —	— —	+0,09 +0,07	+2,47 +1,81	+0,05 -0,04	-1,3 -1,9	»
19	Натощак Через 10 мин.	0,07 0,08	0,12 0,13	0,39 0,72	20,0 22,4	21,9 23,8	22,1 18,1	— —	— —	+0,32 +0,64	+2,1 -4,3	-0,16 -0,38	+0,5 +4,3	»
20	Натощак Через 20 мин.	0,06 0,07	0,11 0,12	0,27 0,52	25,2 28,6	26,1 28,4	25,0 27,6	— —	— —	+0,21 +0,45	-0,20 -1,00	-0,09 -0,28	+1,0 +1,7	»
21	Натощак Через 12 мин.	0,10 0,24	0,12 0,19	0,50 0,45	— —	14,5 17,1	— 17,6	— —	33,6 43,6	+0,40 +0,23	— +0,56	-0,25 -0,19	— —	«Подострая» ангио-ор- ганостомия
22	Натощак Через 15 мин.	0,26 0,38	0,14 0,41	1,00 0,98	— —	15,1 21,0	18,1 16,0	3,9 5,9	21,7 21,8	+0,74 +0,60	— —	-0,61 -0,36	— —	То же
23	Натощак Через 10 мин.	0,10 0,15	0,11 0,16	0,16 0,48	— —	10,2 9,7	10,2 10,3	2,9 3,8	21,8 22,0	+0,06 +0,33	— —	-0,02 -0,21	— —	»

На кривой 26 представлены результаты одного опыта (№ 17).

Что касается мочевины, то в крови исследованных нами сосудов (a. femoralis, v. hepatica и v. portae) наблюдалось некоторое незначительное увеличение содержания мочевины после введения аланина. При рассмотрении данных в отношении мочевины, исходя из артерио-венозной разницы, видно, что кишечник то задерживает, то выделяет мочевины, а печень в большинстве случаев выделяет мочевины в кровь печеночной вены, причем увеличение выделения мочевины печенью после введения аланина очень невелико.

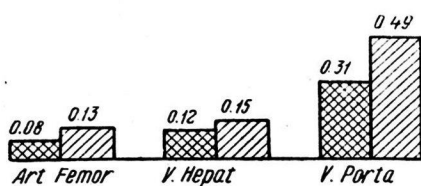


Рис. 1а. Содержимое аммиака в крови (мг% N = NH₃)

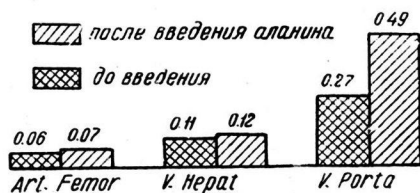


Рис. 16. Опыт № 20. Содержание аммиака в крови (мг% N = NH₃)

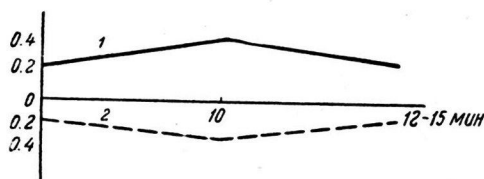


Рис. 2а. — выделение NH₃ кишечником, --- задержка NH₃ печенью

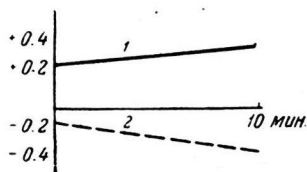


Рис. 26. Опыт № 17. Обозначения те же

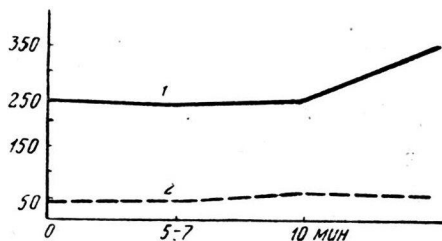


Рис. 3а. Печень. Содержимое аммиака и мочевины (мг% N = NH₃ и N = $\overset{+}{U}$ ($\overset{+}{U}$ — азот мочевины)). — мочевина, --- аммиак

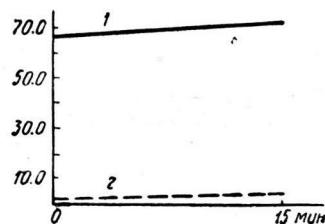


Рис. 35. Печень (опыт № 15). Содержимое аммиака и мочевины (мг% N = NH₃ и N = $\overset{+}{U}$ ($\overset{+}{U}$ — азот мочевины)). — мочевина, --- аммиак

В самой же печени наблюдалось довольно большое нарастание мочевины под влиянием аланина, хотя, наряду с этим, в некоторых опытах не было никакого увеличения мочевины. Содержание аммиака в печеночной ткани, как правило, всегда увеличивалось под влиянием аланина.

На кривой рис. 3а представлены средние данные по содержанию аммиака и мочевины в печени. Через 5—7 минут после введения аланина наблюдается незначительное увеличение аммиака в печени и некоторое уменьшение мочевины. Спустя 10 минут нарастание аммиака в пе-

чени становится максимальным, мочевины же находится на исходном уровне (как натощак). Через 12—15 минут значительно нарастает содержание мочевины, а содержание аммиака остается таким же, как это наблюдалось спустя 10 минут после введения аланина.

На кривой рис. 36 показано, как происходит нарастание аммиака и мочевины в печени под влиянием аланина — в одном из опытов (№ 15).

Исходя из того, что во всех наших опытах после введения аланина наблюдается нарастание аммиака в печени, казалось, можно было бы сделать вывод о дезаминирующей роли печени. Однако при этом нужно учесть два обстоятельства:

1) Увеличение аммиака в печени могло получиться не за счет местного образования аммиака в результате дезаминирующей деятельности печени, а за счет аммиака, притекающего к печени от других дезаминирующих органов (например, от кишечника).

2) Увеличение аммиака после введения аланина было сравнительно незначительным, если иметь в виду, что в воротную вену вводилось большое количество аланина, в среднем 200 мг аланина на 1 кг веса животного. В опытах *in vitro* это, конечно, вызвало бы гораздо более значительный прирост аммиака.

Таким образом, вопрос об интенсивности процессов дезаминирования в печени еще нельзя считать вполне разрешенным.

Надо указать также, что из исследований по дезаминированию, проведенных на ангиостомированных собаках [Лондон, Кочнева, Александри (6)], нельзя говорить о дезаминировании аминокислот вообще, так как органы дифференцированно относятся к различным аминокислотам. Наши опыты могут поэтому говорить о слабой дезаминирующей деятельности печени только в отношении исследуемой нами аминокислоты — аланина.

Что касается исследований *in vitro*, в один голос говорящих о дезаминирующей деятельности печени, то они еще не могут убедить нас в том, что это имеет место и в живом организме.

Известно, что в печени, лишенной всякой связи с организмом, оторванной от организма, преобладают процессы расщепления, тогда как в печени, находящейся в организме, протекают в основном синтетические процессы.

Из опытов Н. П. Кочевой (7), проведенных на ангиостомированных собаках с введением аминокислот, видно, что печень обладает большими синтетическими способностями, которые, в частности, выражаются в усиленной полипептидизации поступающих аминокислот.

Вопрос об участии печени в процессах дезаминирования тесно связан с вопросом о мочевинообразовании (8, 9).

В наших опытах мы наблюдали незначительное увеличение мочевины в крови печеночной вены после введения аланина, в то время как в самой печени увеличение мочевины в ряде опытов было незначительным.

На основании полученных нами данных мы можем сделать следующие выводы.

1. После введения аланина в воротную вену через 10—15 минут наблюдается почти во всех случаях увеличение аммиака в печени подопытных животных (кролики, собаки). Это нарастание аммиака, как правило, не очень значительно, если учесть, что вводятся большие количества аминокислоты. Увеличение аммиака в печени после введения аланина может быть объяснено не только местным образованием аммиака, а также задержкой аммиака, поступающего с портальной кровью.

2. Мочевинообразование в печени под влиянием аланина в большинстве случаев усиливается.

3. Печень во всех опытах задерживает притекающий к ней аммиак как натощак, так и после введения аланина, причем в последнем случае наблюдается большей частью усиление задержки аммиака.

4. Натощак наблюдается небольшое выделение мочевины печенью в кровь печеночной вены, несколько усиливающееся под влиянием аланина.

5. Кишечник во всех опытах проявляет дезаминирующую способность как натощак, так и после введения аланина.

В последнем случае дезаминирование кишечной стенкой значительно усиливается.

6. В отношении мочевины кишечник ведет себя неопределенно — то задерживая, то выделяя мочевину.

ЛИТЕРАТУРА

1. Klisieski, Bioch. Zschr., 176, 490, 1926.— 2. Van Slyke a. Cullen, Journ. biol. chem., 19, 211, 1914.— 3. Humbert, Journ. Physiol. et Pathol. gén., 26, 392, 1928.— 4. Kotschneff N. u. Alexandry A., Zschr. ges. exp. Med., 100, 610, 1937.— 5. Кочнева Н. П. и Л. М. Рабинкова, Физиол. журн., IX, 413, 1926.— 6. London, Kotschneff u. and., Pflüg. Arch., 219, 238, 1928.— 7. Лондон и Кочнева, Арх. биол. наук, 37, 3, 1935.— 8. London u. Alexandry, H.-S. Ztschr., 246, 106, 1937.— 9. Лондон и Александри, Биохимия, II, в. 2, 304, 1937.

ON THE RÔLE OF THE LIVER IN DEAMINATION OF AMINO ACIDS

A. M. Makhlina

Department of Pathophysiology of
Metabolism (Head — Prof. emer.
E. S. London), Leningrad Branch of
VIEM

1. 10—15 minutes after injection of alanine into the portal vein an increase of ammonia is almost regularly observed in the livers of experimental animals (dogs, rabbits). As a rule, this increase of ammonia is not very large, as compared with the large injected dose of amino acid. The increase in hepatic ammonia after the injection of alanine is not necessarily due to local ammonia formation, but may be explained by retention of ammonia from the portal blood.

2. Hepatic ureogenesis is mostly increased under the influence of alanine.

3. In all experiments the liver retains affluent ammonia,—both in starved animals and after the injection of alanine; in the latter case, an increase of ammonia retention is observed in most experiments.

4. In fasted animals a slight elimination of urea from the liver into the blood of the hepatic vein is observed, exhibiting a certain increase after the injection of alanine.

5. The gut regularly manifests deaminating capacity—in fasted animals as well as after administration of alanine. In the latter instance the deaminating capacity of the intestine is markedly augmented.

6. The behaviour of the intestine with respect to urea is irregular: it may either retain or eliminate urea.

ВЛИЯНИЕ ГИПОФИЗА НА РАБОТУ ПЕЧЕНИ

СООБЩЕНИЕ II. СИНТЕЗ ЭФИРОСЕРНЫХ КИСЛОТ
У ГИПОФИЗЭКТОМИРОВАННЫХ СОБАК*Е. Н. Сперанская*Из лаборатории эндокринологии
(зав. Е. Н. Сперанская) Ленинград-
ского филиала ВИЭМ

Резкие нарушения функции печени после удаления гипофиза у собак были отмечены в первом сообщении [Сперанская-Степанова (1)]. Оказалось совершенно невозможным наложить экковское соустье у гипофизэктомированных собак: они гибли через несколько часов. Тогда же было высказано предположение, что удаление гипофиза существенным образом изменяет функцию печени. Явления, при которых гибли животные, очень напоминали расстройства, наступающие при полном выключении печени из организма.

Наблюдения над экковскими собаками нашли косвенное подтверждение в опытах С. Franseen, A. Brues и R. Richards (1938). Эти авторы, преследуя другие цели, удаляли часть печени у нормальных и гипофизэктомированных белых крыс. Нормальные животные прекрасно переносили эту операцию, тогда как гипофизэктомированные гибли или тяжело болели. Этими авторами изучалась у гипофизэктомированных и нормальных крыс регенеративная способность печени, которая, как известно, обладает максимально выраженными регенеративными свойствами. Авторы наблюдали некоторое отставание регенерации у гипофизэктомированных крыс по сравнению с нормальными, но не настолько резко, чтобы можно было сказать, что гормон роста играет существенную роль в регенерации паренхиматозных органов.

В этой же работе имеется интересное указание на устное сообщение Philips и Robb, работавших в лаборатории Collip, что в печени крыс после удаления гипофиза гликоген откладывается в очень незначительной степени. Это наблюдение имеет существенное значение ввиду огромного влияния на функциональные особенности печени количества содержащегося в ней гликогена.

Lee и Ayres в 1936 г., исследуя печень гипофизэктомированных и нормальных крыс, нашли значительное снижение веса этого органа у оперированных животных. Кроме того, они отметили изменение азотистого обмена.

На гипофизэктомированных собаках мне пришлось наблюдать в 2 случаях внезапную смерть через 2 месяца и 20 дней и через 1 месяц и 26 дней после операции удаления гипофиза, причем животные были накануне в обычном хорошем состоянии. На вскрытии у обеих этих собак были установлены резкие изменения печени. Она была резко уменьшена в размере, уплотнена и под ножом хрустела. Со стороны других органов особых отклонений от нормы не отмечалось, за исключением некоторых изменений паразитовидного аппарата у одной собаки. У этого животного щитовидные железы были бледны и несколько уменьшены, паразитовидных же желез обнаружить при макроскопическом исследовании не удалось; повидимому, они были несколько атрофированы. Жировой слой — в пределах нормы. Гибель этих двух животных через столь длительный срок — почти через 2 и 3 месяца после гипофизэктомии, — по всей вероятности, зависела от функциональных расстройств печени, которая была так резко изменена.

Итак, как литературные данные, так и мои собственные лабораторные наблюдения указывали на имеющиеся нарушения со стороны печени у гипофизэктомированных собак. Повидимому, у этих животных резко нарушалась барьерная функция печени. Это побудило нас поставить специальные опыты, в которых исследовалась синтетическая функция печени, а именно синтез парных эфирокислот у собак с полным удалением гипофиза. Этот вопрос казался мне особо интересным, так как синтез эфирокислот достаточно хорошо изучен

у собак, лишенных околощитовидных желез. Функциональная же зависимость околощитовидных желез от гипофиза отмечалась давно и неоднократно [Molineus (1913), Anselmino, Hoffmann u. Herold (1933—1934), Collip (1935), Anselmino u. Hoffmann (1934), Сперанская-Степанова (1936—1938) и др.], однако до сих пор изменений, которые наступают в работе околощитовидных желез после удаления гипофиза, точно установить пока не удалось. Как показали исследования Carlsson и Jacobson, затем Горбуновой, связывание печенью аммиака в отсутствие околощитовидных желез резко снижается. Синтез эфиросерных кислот печенью, по данным Веселкина, Савича и Веселкиной-Судаковой (1921), Стефановича (1928), Горбуновой (1930), также резко нарушается. При тотальном удалении околощитовидных желез синтетическая функция понижалась, при относительной же недостаточности синтез не только не понижается, а иногда даже и увеличивается, как это показали опыты Стефановича. Таким образом, барьерная функция печени (связывание аммиака, синтез парных эфиросерных соединений) находится в зависимости от работы околощитовидных желез, которые в свою очередь функционально связаны с гипофизом.

Эти взаимоотношения имелись в виду при постановке опытов настоящего исследования.

Экспериментальная часть

Под опытом было шесть собак, из которых у 3 был полностью удален гипофиз.

За 20—18 часов до опыта собаки лишались корма. Во время опыта, который длился двое суток, собакам 2 раза в день вводилась вода через зонд в желудок из расчета 30—40 см³ на 1 кг веса. для обеспечения анализа достаточным количеством мочи. Собаки в эти дни содержались в клетках со стоком для сбора мочи. В начале вторых суток собакам давалась нагрузка гидрохиноном из расчета 30 мг на 1 кг веса. Навеска гидрохинона делилась пополам, первая половина вводилась в начале первого часа вторых суток, вторая — через 2—3 часа; однократная дача такого количества гидрохинона у некоторых собак вызывает рвоту. В моче за каждые сутки отдельно определялось общее количество серы и количество связанной серы в виде парных эфиросерных соединений, и затем высчитывался процент связанной серы по отношению к общему количеству.

В опытах у 4 нормальных собак (табл. 1 и 3 — до операции гипофизэктомии) видно довольно постоянное соотношение связанной серы к ее общему количеству (за исключением одного опыта) как в норме, так и при нагрузке гидрохиноном. Нагрузка у нормальных собак увеличивала обычно процент отношений парных эфиросерных соединений к общей сере от 2 до 5 раз.

Из трех гипофизэктомированных собак у одной гипофиз был удален, после того как у нее было поставлено 3 опыта с определением синтеза эфиросерных кислот в норме (Буян — табл. 3). Две других были оперированы 27.III.1938 г., т. е. за 11 месяцев до начала опытов, к которым было приступлено 14.II.1939 г. (Снегирь и Пушок).

Последние две собаки представляют большой интерес в том отношении, что тотальная экстирпация гипофиза вызвала различные изменения хабитуса животных. Обычно удаление гипофиза в огромном большинстве случаев, как это мы наблюдали в нашей лаборатории на достаточно большом материале, вызывает у собак ясно выраженное ожирение, и если животные оперировались в молодом возрасте, то они сохраняют повадки щенка. Такие расстройства наблюдались и у собак Снегиря и Буяна. Что касается собак Пушка, то у нее экстирпация гипофиза вызвала кахектические изменения, наблюдалось сразу же медленно развивающееся исхудание (у некоторых гипофизэктомированных собак после стадии ожирения примерно через год тоже наблюдается некоторое исхудание). Кроме того, у Пушка имелись трофические расстройства, которые выразились в отсутствии обычного роста шерсти.

Таблица 1. Нормальные собаки

№ собаки	Д а т а	Вес в кг	Нагрузка гидро- хином в г на 1 собаку	Суточное коли- чество мочи в см ³	Количество общей серы за сутки в г	Количество свя- занной серы за сутки в г	% связанной се- ры по отноше- нию ко всей сере
1	21.IV.1939 г.	10,500	—	905	0,6172	0,0506	8,2
	22.IV	—	0,32	760	0,7278	0,2239	30,77
	9.V	11,000	—	735	0,5453	0,0315	5,7
	10.V	—	0,33	805	0,9547	0,1940	20,4
	27.V	12,000	—	480	0,5320	0,0692	13,0
2	28.V	—	0,36	590	0,8652	0,1524	17,6
	3.III	16,900	—	620	0,7142	0,0694	9,5
	4.III	—	0,5	370	0,4052	0,0903	22,2
	20.III	16,900	—	695	0,6454	0,0560	8,6
	21.III	—	0,5	445	0,6030	0,1197	19,8
3	9.II	12,100	—	340	0,8208	0,0467	5,6
	10.II	—	0,36	1 080	0,8352	0,2121	25,3
	20.II	12,800	—	575	0,3438	0,0212	6,1
	21.II	—	0,38	850	1,1409	0,4244	35,4

Таблица 2. Гипофизэктомированные собаки

Д а т а	Вес в кг	Доза гидрохино- на в г на 1 собаку	Суточное коли- чество мочи в см ³	Количество об- щей серы за сутки в г	Количество свя- занной серы за сутки в г	% связанной се- ры по отношению к общей	Примечание
Пушок (гипофизэктомия 27.III.1938 г.)							
14.II.1939 г.	5,500	—	200	0,6792	0,0272	4,0	Издок в ночь после нагрузки. Моча не за це- лые сутки
15.II	—	0,165	360	0,7831	0,0798	10,1	
20.III	5,200	—	50	2,4552	0,0321	1,3	
21.III	—	0,15	70	0,4809	0,0542	11,2	
26.IV	4,900	—	50	0,3284	0,0132	4,0	
27.IV	—	0,15	25	0,01296	0,0184	1,4	
Снегирь (гипофизэктомия 27.III.1938 г.)							
14.II.1939 г.	11,400	—	585	0,6164	0,0269	4,0	Издок в ночь после нагрузки. Моча не за це- лые сутки
15.II	—	0,37	1,180	0,3230	0,0954	29,0	
14.III	11,100	—	280	0,6666	0,0600	9,0	
15.III	—	0,33	545	0,5298	0,0986	19,5	
26.III	10,900	—	250	0,7880	0,0560	6,1	
27.III	—	0,33	375	0,4166	0,0671	16,3	
26.IV	11,100	—	605	0,6437	0,0260	4,1	
27.IV	—	0,33	700	0,5810	0,1155	19,8	
27.V	10,000	—	330	0,3194	0,0333	1,4	
28.V	—	0,30	725	0,7081	0,1305	18,4	
15.XI	10,000	—	585	1,6073	0,0824	5,1	
16.XI	—	0,30	460	0,9135	0,1136	12,4	
27.XI	9,800	—	610	1,3260	0,451	3,2	
28.XI	—	0,30	455	0,7034	0,1137	16,1	

на выстриженных местах. Через 1 год и 1 месяц после операции уда-
ления гипофиза, когда у собаки была выбрита голова и шея, у нее на
голове, а особенно на затылке, шерсть вновь почти не отросла, что

Таблица 3. Буяна

Д а т а	Вес в кг	Доза гидрохинона в г на собаку	Суточное количество мочи в см ³	Количество обшей сыворотки в г	Количество связанной сыворотки за сутки в г	% связанной сыворотки по отношению к общей
20.II.1939 г.	16,700	—	525	0,3816	0,0262	6,6
21.II	—	0,50	845	1,0563	0,1299	12,2
3.III	17,300	—	800	0,6080	0,0504	8,2
4.III	—	0,52	760	0,8844	0,1178	13,3
26.III	17,300	—	695	1,4873	0,0877	5,8
27.III	—	0,52	765	1,2789	0,1940	13,5
Удаление гипифиза 2.IV.1939 г.						
14.IV	19,300	—	525	1,4385	0,0609	4,2
15.IV	—	0,58	850	1,6014	0,2694	16,3
21.IV	19,800	—	715	0,4632	0,0371	8,0
22.IV	—	0,6	965	1,6200	0,2912	17,9
9.V	19,900	—	1,050	0,7896	0,1050	13,2
10.V	—	0,6	1,040	1,0962	0,3220	29,3
21.V	19,000	—	1,030	0,5562	0,0781	14,0
22.V	—	0,57	780	0,7719	0,2630	34,0
15.XI	17,800	—	905	0,5343	0,0561	10,5
16.XI	—	0,5	1,100	0,7000	0,2750	39,2
27.XI	17,800	—	865	0,3033	0,0661	21,0
28.XI	—	0,53	850	0,5559	0,3340	60,0

бросалось резко в глаза, так как собака была из породы шпицев, имеющих пышную шерсть на шее. Очень интересно было то, что, наряду с игривостью, у этой собаки была и большая утомляемость, которая мешала ей бегать и прыгать; нередко во время игры собака садилась и сразу начинала дремать. Мускулатура у нее была слабо развита.

На вскрытии (погибла во время опыта через 13 месяцев после операции) обнаружилось полное отсутствие жира и атрофические изменения эндокринных желез: щитовидные, паращитовидные (едва заметны), надпочечники и половые железы были уменьшены — бледны, панкреатическая железа и печень также уменьшены. Патологическое состояние этой собаки напоминало сходные симптомы, описанные при болезни Сименса, однако они не были столь резко выраженными.

Определение синтеза парных эфирсерных соединений у собак без гипифиза показало, что без нагрузки гидрохиноном этот процесс идет в пределах нормы (табл. 2 и 3). Однако у Пушка и Снегиря он все-таки держится на нижнем уровне нормальных цифр и даже ниже, особенно у Пушка. Что касается Буяна, то в ближайшее время после операции он не отличался от предыдущих собак, в дальнейшем же наступили большие сдвиги. Однако по ряду причин эту собаку надо рассмотреть отдельно.

При нагрузке гидрохиноном, когда к лечению предъявляются повышенные требования для устранения ядовитых веществ из организма, видно определенное отставание у Пушка синтеза парных соединений по сравнению с нормальными собаками. Что касается Снегиря, то его организм справлялся с этой задачей, однако синтез опять-таки идет на нижнем уровне цифр, свойственном нормальным животным. Отмечается

непостоянство в увеличении процента отношения связанной серы парных соединений и общей серы от 2 до 18.

На 3-м опыте Пушок после нагрузки погиб. По всей вероятности, смерть наступила благодаря отравлению, так как в собранной моче (собака погибла в ночь, нагрузка же гидрохиноном была в 10 час. утра) оказался очень незначительный процент (1,4%) связанной серы, что указывало на недостаточную функцию печени в отношении нейтрализации ядовитых веществ при помощи синтеза парных соединений.

Таким образом, у этих двух собак имелись некоторые отклонения в сторону снижения синтетической функции печени.

Очень интересны и несколько обособлены данные, полученные на третьей собаке, Буяне. Как видно из таблицы 3, у этой собаки до операции удаления всего гипофиза было поставлено 3 опыта, которые дали довольно постоянные цифры как в норме, так и при нагрузке гидрохиноном. После операции опыт, поставленный через 12 дней, дал более низкий процент связанной серы по сравнению с нормой у этой собаки, после же нагрузки гидрохиноном процент связанных соединений даже превышал таковой в норме у этой собаки. В дальнейшем, как видно из таблицы, образование парных эфиросерных кислот все время нарастало. Таким образом, синтетическая функция печени у этой гипофизэктомированной собаки не только ухудшилась, а даже возросла.

Как же понять это явление?

Объяснение этого факта, мне кажется, мы находим в опытах Стефановича. Этот автор наблюдал, что «частичное удаление паратиреоидных желез не только не вызывает понижения синтеза, но иногда сопровождается даже увеличением образования эфиросерных соединений» (стр. 295), «точно теперь печень напряженно работает для нейтрализации ядовитых веществ» (стр. 293).

Как уже указывалось выше, имеется тесная функциональная зависимость работы паратиреоидных желез от гипофиза, который стимулирует их работу (Anselmino и Hoffmann, 1934). Весьма возможно, что в случае с Буяном повышение синтеза эфиросерных кислот после удаления гипофиза как раз и связано с ослаблением работы околощитовидных желез, вызванной экстирпацией мозгового придатка.

Это предположение имеет обоснование еще в следующем наблюдении. Примерно через 5 месяцев после операции удаления гипофиза у этой собаки появились судороги, перешедшие в типичный припадок тетании. Было проведено лечение подкожным вливанием рингер-локковского раствора наряду с введением per os и под кожу 40—50 г глюкозы. Собака находилась в состоянии тетании, то выходя из нее после вливаний, то вновь впадая, в течение 5 дней. Затем совершенно оправилась и начала прибывать в весе. Опыты, поставленные через 2 месяца после припадков тетании, показали опять-таки усиление синтеза эфиросерных кислот по сравнению с нормой у этой собаки. Конечно, нельзя утверждать, что у собаки была тетания, связанная с гипофункцией околощитовидных желез, так как, к сожалению, анализа Са крови сделано не было, однако обычный способ лечения — введение больших количеств рингер-локковского раствора — оказался действительным. Купирование припадков вливанием указывало, что судороги имели причину в какой-то интоксикации организма, а не были вызваны механическим раздражением мозга послеоперационными рубцами. Предполагая, наряду с гипофункцией околощитовидных желез, ослабление и функций печени (экковское отравление), собаке давалась, помимо вливаний, и глюкоза, которая способствует улучшению функции печеночной паренхимы. Эффективность такого лечения показала, что мы действительно имели дело с интоксикацией.

Наблюдения над этой собакой указали до некоторой степени на механизм и тот путь, по которому, возможно, развиваются нарушения функции печени после гипофизэктомии.

Несомненно, удаление гипофиза вызывает резкое снижение работы печени во всех ее многосторонних функциях, в том числе и барьерной. Однако методом определения синтеза эфиросерных кислот печенью можно и не обнаружить тех глубоких расстройств, которые наступают в этом органе, ввиду своеобразной реакции печени на недостаточность околощитовидных желез увеличением синтеза парных соединений. Надо думать, что столь важная функция, как обезвреживание ядовитых веществ (барьерная функция), страдает в последнюю очередь и по возможности компенсируется другими механизмами. Резкие вмешательства, как, например, наложение экковского свища у гипофизэктомизированных собак, сразу же выводят организм из строя, как это было описано в I сообщении.

В ы в о д ы

1. Определение синтеза эфиросерных кислот у 2 гипофизэктомизированных собак показало, что образование парных соединений печенью у этих животных идет или на нижнем уровне нормы, или несколько отстает по сравнению с нормальными собаками.

2. У третьей гипофизэктомизированной собаки синтез эфиросерных кислот был значительно увеличен по сравнению с данными, полученными на этом же животном до операции экстирпации мозгового придатка.

3. Есть основания предполагать, что у гипофизэктомизированных собак изменения синтетической функции печени стоят в зависимости от нарушения работы околощитовидных желез, находящихся в функциональной связи с гипофизом.

4. Удаление гипофиза вызывает резкое изменение работы печени, в том числе и барьерной функции.

ЛИТЕРАТУРА

- Anselmino, Hoffmann u. Herold, *Klin. Woch.*, 45, 1934; 1944, 1933.— Веселкин, Савич и Веселкина-Судакова, *Известия Научного ин-та им. Лесгафта*, V, стр. 57 и 117, 1921.— Горбунова, *Арх. биол. наук*, XXVII, 56, 1927.— Горбунова, *Арх. биол. наук*, 30, 101, 1930.— Collip, *J. Am. M. Ass.*, 104, 10 и 11, 1935.— Carlson a. Jacobson, *Am. J. of Physiol.*, XXV и XXVIII.— Lee a. Auges, *Endocrinology*, 20, 489 1936.— Molineus, *Arch. klin. chir.*, 101, 333, 1913.— Сперанская-Степанова (1), *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, V, 336, 1938.— Сперанская-Степанова (2), *Арх. биол. наук*, 1936.— Сперанская-Степанова (3), *Физиол. журн. СССР*, XX, 418, 1936.— Сперанская-Степанова (4) *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, VI, 169, 1938.— Стефанович, *Арх. биол. наук*, 23, 291, 1928.— Franseen C., Brues A. a. Richards R., *Endocrinology*, 23, 293. 1938.

DER EINFLUSS DER HYPOPHYSE AUF DIE TÄTIGKEIT DER LEBER

MITTEILUNG II. DIE SYNTHESE VON AETHERSCHWEFELSÄUREN BEI
HYPOPHYSEKТОМИERTEN HUNDENE. N. Speranskaja

Aus d. Laboratorium f. Endokrinologie
(Vorst: E. N. Speranskaja) der Lenin-
grader Filiale des WIEM

Es wurden bereits in der ersten Mitteilung (Speranskaja-Stepanova 1938) erhebliche Störungen der Leberfunktion nach Entfernung der Hypophyse beschrieben. Es erwies sich als gänzlich unmöglich, bei hypophysektomierten Hunden Eck'sche Fisteln anzulegen: die Tiere gingen während der ersten 24 Stunden nach der Operation zugrunde. Bereits damals wurde die Vermutung geäußert, dass Entfernung der Hypophyse die Leberfunktion eingreifend beeinflusst, was den Tod der Tiere nach wenigen Stunden zur Folge hat.

In vorliegender Untersuchung dienten 6 Hunde als Versuchstiere, darunter 3 mit total extirpierter Hypophyse. Untersucht wurde die Synthese-Funktion der Leber durch Bestimmung gepaarter Verbindungen (Aetherschweifelsäuren) im Harn, sowohl unter normalen Verhältnissen wie nach Belastung mit Hydrochinon (30 mg pro Kilo). Bei 2 von den Hunden entsprach das Ausmass der Synthese gepaarter Schwefelsäuren der unteren Grenze der Norm, oder blieb sogar etwas hinter der Synthese bei normalen Hunden zurück. Beim dritten Hund war dagegen die Synthese gepaarter Schwefelsäuren nach der Hypophysektomie bedeutend gesteigert im Vergleich zu den Werten (3 Versuche), die bei demselben Hund vor der Operation erhalten worden waren. Es liegt Grund vor zu der Annahme, dass die Änderungen der Synthese-Funktion der Leber bis zu einem gewissen Grade abhängig sind von der Störung (Herabsetzung der Funktion der Nebenschilddrüsen, die in funktionellem Zusammenhang mit der Hypophyse stehen). Bekanntlich kann die synthetische Funktion der Leber in gewissen Fällen durch Insuffizienz der Nebenschilddrüsen sowohl gebessert als auch verringert werden (Stefanowitsch, 1928).

An den untersuchten hypophysektomierten Hunden wurde sowohl Verstärkung (3. Hund) als auch Schwächung (1. and 2. Hund) der Synthese-Funktion der Leber beobachtet. Entfernung der Hypophyse verursacht demnach tiefgreifende Störungen der Lebertätigkeit, einschliesslich der Barriere-Funktion.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФОСФОРНОГО ОБМЕНА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ С ПОМОЩЬЮ РАДИОАКТИВНОГО ФОСФОРА¹

СООБЩЕНИЕ I. МЕТОД РАБОТЫ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РАДИОАКТИВНОГО ФОСФОРА В РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНАХ КРЫС

Д. Гродзенский и Л. Ильина

Из отдела физиологической химии
(зав.—проф. С. Я. Капланский) ВИЭМ

Применение радиоактивных индикаторов для исследования биохимических и физиологических процессов завоевывает в последние годы все более значительное место среди современных методов исследования.

Со времени открытия в 1934 г. Жолио и Кюри явления искусственной радиоактивности, а главное, с момента постройки Лауренсом циклотрона, дающего возможность получать искусственно радиоактивные вещества высокой активности, число исследований, проведенных с помощью этих веществ, непрерывно растет².

Из числа искусственно радиоактивных индикаторов наиболее широкое применение нашел радиоактивный фосфор. Это объясняется рядом причин: во-первых, весьма важным местом, занимаемым фосфорными соединениями и их обменом в организме; во-вторых, относительной легкостью и доступностью получения радиоактивного фосфора; в третьих, удобным полупериодом распада — 14,8 дней, что дает возможность при надлежащей активности радиоактивного фосфора вести длительные эксперименты. Перед нами была поставлена задача освоить метод получения и применения радиоактивных индикаторов для разрешения ряда вопросов, стоящих в плане ВИЭМ.

При содействии отдела фотобиологии ВИЭМ (зав. отделом — проф. Г. М. Франк, зав. физической лабораторией — Б. М. Исаев) и Физического института Академии наук СССР мы с ноября 1939 г. приступили к освоению метода получения радиоактивного фосфора и теперь с его помощью ведем исследование фосфорного обмена при различных физиологических и патологических условиях.

В настоящем сообщении мы хотим осветить методику получения радиоактивного фосфора и работы с ним и поделиться результатами первого этапа работы, задачей которого являлось накопление таких данных, которые можно было бы сопоставить с уже имеющимися в литературе и тем самым показать надежность применяемых нами приемов работы и методов расчета.

Методика получения радиоактивного фосфора

Несмотря на то, что принципиально нового мы в методику получения радиоактивного фосфора (P^{32}) не внесли, мы считаем необходимым остановиться на ее описании и потому, что на русском языке такое описание вообще появляется впервые, а, главное, также потому, что в биохимических работах, проведенных с P^{32} заграницей, чаще всего встречаешь самое общее описание методики получения или же такое описание заменяет благодарность какому-либо крупному физическому, снабдившему исследователя радиоактивным фосфором.

Ядерной реакцией, использованной нами для получения P^{32} , была следующая:

$${}_{16}^{32}\text{S} + {}_0^1\text{n} \rightarrow {}_{15}^{32}\text{P} + {}_1^1\text{H}.$$
 Эта ядерная реакция была найдена Ферми в 1934 г.

¹ Доложено 7.VI.1940 г. на биохимической секции Московского об-ва физиологов.

² См. обзор Д. Гродзенского и И. Верховской (в печати).

Источником нейтронов (символ n) служила эманация радия вместе с мелко раздробленным бериллием, запаянным в капилляр, который в свою очередь помещался во внешнюю запаянную стеклянную трубку.

Обычно порвоначалная активность эманации радия, которую мы получали из Физического института Академии наук СССР, была около 300 милликюри.

Стеклянная трубка с эманацией радия подвешивалась на нитке в колбе с 3 литрами CS_2 . Экспозиция проводилась в течение 5—9 суток. Затем сероуглерод отгонялся. Вначале мы из предосторожности отгоняли CS_2 в токе азота, но впоследствии, не забывая об особой огнеопасности CS_2 , стали все же гнать его обычным образом — на водяной бане. Образовавшийся при бомбардировке нейтронами P^{32} оставался как на стенках колбы, в которой производилась бомбардировка, так и в той колбе, откуда производилась отгонка сероуглерода.

Дальнейшим этапом работы является окисление элементарного P^{32} . Окисление проводилось HNO_3 . Мы применяли различные концентрации HNO_3 и приемы окисления: на голом огне, на водяной бане и др., добываясь максимального «выхода» радиоактивного фосфора.

В настоящее время мы остановились на следующем способе окисления.

Колбы, на стенках которых находится радиоактивный фосфор, тщательно обмываются 20—25 см³ 8N HNO_3 . Затем HNO_3 сливается в фарфоровую чашку и выпаривается при неоднократном добавлении воды на водяной бане. Прибавляется 10—15 мг балластного Na_2HPO_4 и раствор подщелачивается. Добавляется $BaCl_2$. Выпавший в осадок фосфат бария отфильтровывается и растворяется в HCl слабой концентрации. HCl затем удаляется на водяной бане и раствор доводится до необходимого объема и реакции. Из раствора берется 0,05—0,1 см³ для определения получившейся активности (γ — излучение) на счетчике Гейгера-Мюллера¹. Исследованный образец всегда испытывается при стандартных условиях (расстояние от окошечка счетчика, диаметр фильтра и др.).

При окислении радиоактивного фосфора мы столкнулись с тем, что не весь P^{32} окисляется HNO_3 и затем осаждается $BaCl_2$ в щелочной среде. Фильтрат тоже оказывается довольно активным. Заинтересованные в получении наиболее активных препаратов P^{32} , мы старались различным образом вести окисление, но встретились с тем препятствием, что проведение более энергичных методов окисления, например, нагревание на голом огне с дымящейся HNO_3 , может приводить к образованию токсических продуктов, видимо, за счет соединений серы. Поэтому мы остановились на том, чтобы неокислившийся фосфор подвергать вторичному окислению по той же схеме.

Зная активность (число импульсов в минуту) и объем взятого стандарта, легко вычислить общую активность полученного препарата радиоактивного Р. Повторное определение активности стандарта в последующие дни позволяет в каждый данный момент элиминировать распад введенного Р.

Проведенные эксперименты

Задачей первого этапа работы явилось решение вопроса о том, как распределяется радиоактивный фосфор в органах крысы через различные промежутки времени. Опыты были поставлены на 3 крысах.

Раствор $Na_2HP^*O_4$ ² вводился подкожно. Крыса убивалась декапитацией через различные промежутки времени. Определялся общий вес органов. Бралась навеска в 200—500 мг для определения радиоактивного фосфора и примерно по 100 мг для определения общего фосфора.

Навеска органа для определения радиоактивного фосфора сжигалась в $H_2SO_4 + HNO_3$ в кварцевой колбе. Остаток переводился в стаканчик, подщелачивался, и фосфор осаждался в виде $MgNH_4PO_4$. Осадок отфильтровывался через фильтр определенного размера. Затем активность осадка определялась на счетчике Гейгера-Мюллера при соблюдении тех же предосторожностей и условий, что и определение активности стандарта.

В навеске из органа общий фосфор в виде P_2O_5 определялся по Фиске, Субарроу, Браунштейну в штупфенфотометре. Вычислялась по Хевеши удельная активность, т. е. процент радиоактивного фосфора от введенного на 1 мг общего фосфора данного органа. Удельная активность позволяет судить о размерах участия данного органа в обмене фосфора. Приводим пример вычисления:

¹ См. описание в недавно вышедшей книге: Векслер и др., «Экспериментальные методы ядерной физики», изд. Акад. наук СССР, 1940 г.

² Радиоактивный фосфор обозначаем звездочкой.

Взято 0,05 см³ стандарта, переведено в MgNH₄PO₄. Отсчет фона¹ на счетчике Гейгер-Мюллера дает следующие результаты: 77, 75, 73, всего за 9 минут — 225 импульсов, или в 1 минуту — 25 импульсов, стандарт дает соответственно — 458, 453, всего $1396 : 9 = 155$ отсчетов в минуту, а за вычетом фона — 130 отсчетов. Общее количество введенного крысе фосфата составляет 2,15 см³, что, следовательно, соответствует $\frac{2,15 \cdot 130}{0,05} = 5\,500$ импульсов = 100%. У подопытной крысы

была исследована почка. Для определения содержания радиоактивного фосфора взято 0,428 г; после обработки отсчет на счетчике дал превышение над фоном в 18 ударов в минуту, что при расчете даст общее число импульсов на весь вес почек (1,1 г) $\frac{1,1 \cdot 18}{0,428} = 46,2$, и отсюда на-

ходится процент меченного Р от введенного $\frac{46,2 \cdot 100}{5\,500} = 0,84$. Далее

из отношения $\frac{\text{меченный Р}}{\text{общий Р}}$ находим удельную активность.

Полученные результаты суммированы в табл. 1—4. Крыса № 1 убита через 4 часа, № 2 — через 12 часов, № 3 — через 65 часов.

Таблица 1

О р г а н ы	Крыса № 1, вес 137 г			
	Общий Р		% Р *	Удельная активность
	в %	в мг		
Кости	2,20	345	9,6	0,027
Мышцы	0,29	159	15,3	0,097
Печень	0,40	16,0	5,0	0,310
Почки	0,33	3,7	0,8	0,230
Селезенка	0,40	1,9	0,2	0,120
Мозг	0,37	5,4	0,2	0,045

Таблица 2

О р г а н ы	Крыса № 2, вес 176 г			
	Общий Р		% Р *	Удельная активность
	в %	в мг		
Кости	2,20	444	—	0,023
Мышцы	0,26	183	42,8	0,230
Печень	0,38	15,8	5,6	0,350
Почки	0,28	3,8	1,0	0,250
Селезенка	0,38	1,5	0,2	0,120
Мозг	0,32	5,3	0,7	0,130

Таблица 3

О р г а н ы	Крыса № 3, вес 110 г			
	Общий Р		% Р *	Удельная активность
	в %	в мг		
Кости	1,90	241,0	28,4	0,120
Мышцы	0,25	110,0	23,8	0,210
Печень	0,36	16,7	0,9	0,050
Почки	0,32	3,1	0,4	0,130
Селезенка	0,34	1,7	0,2	0,140
Мозг	0,32	3,2	0,2	0,060

¹ Фон обусловлен космическими лучами и радиоактивным загрязнением в лаборатории.

Таблица 4

О р г а н ы	Удельная активность		
	Ч е р е з		
	4 часа	12 часов	65 часов
Кости	0,03	—	0,12
Мышцы	0,10	0,23	0,21
Печень	0,31	0,35	0,05
Почки	0,23	0,25	0,13
Селезенка	0,12	0,12	0,14
Мозг	0,05	0,13	0,06

Мы сопоставили полученные нами данные с результатами исследований Хевеши, и нашли, что наши данные об удельной активности отдельных органов оказываются весьма близкими.

Проведенные в Америке Кон и Гринберг обширные исследования по распределению радиоактивного фосфора дали тот же порядок величин.

Из наших данных, так же как и из данных упомянутых авторов, следует:

- 1) что радиоактивный фосфор со временем все в большем количестве откладывается в костях,
- 2) что в мозг радиоактивный фосфор проникает медленно и
- 3) что в довольно большом количестве радиоактивный фосфор накапливается в мышцах.

Мы не считаем еще возможным подвергать полученные нами данные более подробному анализу. Они служат пока свидетельством того, что у нас в Советском Союзе освоен метод получения радиоактивного фосфора и применение его для биологических целей.

Мы рассчитываем, что привлечение внимания исследователей к этому исключительно перспективному методу будет способствовать созданию технической базы для возможности его широкого использования.

UNTERSUCHUNG DES PHOSPHOR-STOFFWECHSELS UNTER PHYSIOLOGISCHEN UND PATHOLOGISCHEN BEDINGUNGEN MIT HILFE VON RADIOAKTIVEM PHOSPHOR

MITTEILUNG I. ARBEITSMETHODE UND VERTEILUNG DES RADIOAKTIVEN PHOSPHORS IN DEN VERSCHIEDENEN ORGANEN DER RATTE

D. E. Grodzensky und L. Iljina

Aus der Abteilung f. physiologische
Chemie (Vorst.: Prof. S. J. Kaplansky)
des WIEM

Aus den experimentellen Ergebnissen geht in Übereinstimmung mit den diesbezüglichen Angaben in der Literatur hervor:

1. dass der radioaktive Phosphor mit der Zeit in zunehmendem Ausmass in den Knochen abgelagert wird;
2. dass radioaktiver Phosphor langsam in das Gehirn eindringt, und
3. dass radioaktiver Phosphor in ansehnlichen Mengen in den Muskeln gespeichert wird.

Es wäre verfrüht, die erhobenen Befunde einer eingehenderen Analyse unterwerfen zu wollen. Die mitgeteilten Versuche sollen vorerst nur davon Zeugnis ablegen, dass in der UdSSR die Methode der Darstellung von radioaktivem Phosphor und seiner Anwendung für biologische Zwecke verfügbar gemacht und beherrscht worden ist.

О ВЛИЯНИИ ШАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА СОДЕРЖАНИЕ КАЛИЯ, КАЛЬЦИЯ И МАГНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

А. О. Войнар и М. П. Бабкин

Из кафедры биохимии (зав.— проф.
А. О. Войнар) Сталинского медицин-
ского института, Сталино — Донбасс

По совету Е. С. Лондона, оказывавшего постоянную консультативную помощь в работе нашей лаборатории, мы предприняли изучение ряда вопросов, связанных с обменом щавелевой кислоты в животном организме.

Полученный нами в течение 1937—1939 гг. значительный экспериментальный материал (свыше 400 опытов) позволил установить, что определение щавелевой кислоты в крови и тканях животных организмов сопряжено с чрезвычайными трудностями.

В частности, мы убедились в том, что наиболее распространенные методы определения щавелевой кислоты в крови, предложенные Merz и Maugeri (1) и Izumi (2), не являются специфичными. Тем самым подтверждается правильность работ Axel Thomsen (3) и Reinwein (4), указывающих, что с помощью описанных методов обнаруживается не щавелевая кислота, а загрязнения.

Это означает, что очень большое количество исследований, посвященных динамике щавелевой кислоты в крови и тканях, проведенных с помощью указанных методов, требует повторения.

Помимо этого, испытав достоверность недавно опубликованных (1938 г.) новых методов определения щавелевой кислоты в крови, основанных на ее способности сублимироваться и эстерифицироваться [методы Magerl u. Rittmann (5), Flaschenträger u. Müller (6)], мы также пришли к убеждению, что и эти методы, — суждение о которых, насколько нам известно, еще не появилось в литературе, неудовлетворительны применительно к анализу щавелевой кислоты в крови и тканях животных организмов.

В результате указанных наблюдений и ряда специально поставленных модельных опытов с малыми навесками щавелевой кислоты в чистых водных растворах и в присутствии белков мы высказали предположение, что наряду с присутствием белков, затрудняющим исследование, основной причиной неудач в обнаружении щавелевой кислоты в крови и животных тканях следует считать то обстоятельство, что щавелевая кислота находится в крови и тканях в концентрациях, значительно меньших, нежели те, которые принято считать физиологическими (7).

Наиболее вероятным, как мы полагаем, является допущение, что щавелевая кислота находится в крови и тканях в виде оксалата кальция в растворенном виде, так как, благодаря малой его концентрации, ионное произведение $[C_2O_4^{2-}] \cdot [Ca^{2+}]$ не превышает величины произведения растворимости.

Теоретический расчет также убеждает нас в том, что при наличии в крови примерно 2 мг% ионизированного кальция молярная концентрация щавелевой кислоты составит $[C_2O_4^{2-}] = 4 \cdot 10^{-6}$, что при пересчете на весовое количество ее, не осаждаемое при данной концентрации $[Ca^{2+}]$, будет соответствовать $5 \cdot 10^{-4}$ г в литре, или 0,5 мг% щавелевой кислоты.

Некоторое значение, представляется нам, имеет ион Mg ввиду возможности образовывать более растворимые комплексы с оксалатом кальция [Gr. Hammarsten (8)]

и способности влиять на состояние соединений кальция в крови, увеличивая количество диализирующих его фракций [Richter, Quittner (9), Menegetti (10)].

Взаимоотношения между щавелевой кислотой и кальцием, а также магнием являются в биологических условиях чрезвычайно важными, так как щавелевая кислота, будучи нормальным, эндогенно образующимся продуктом обмена веществ, далеко не индифферентна для животного организма.

Опытами ряда исследователей установлена высокая токсичность щавелевой кислоты при введении ее экспериментальным животным вплоть до их гибели при явлениях судорог и остановки дыхания [Wöhler (11), Hildebrandt (12), Koch (13), Morel et Sarvonat (14), Sarvonat et Roubier (15), Storti (16) и др.].

Вместе с тем уже наиболее ранние работы Hildebrandt, а также исследования Maugeri, Gaspari (17) и др. показали, что токсическое действие щавелевой кислоты уменьшается при связывании ее в оксалат кальция, и этот процесс можно рассматривать как своего рода обезвреживание токсического влияния щавелевой кислоты.

Введение токсических доз щавелевой кислоты приводит не только к значительному снижению уровня кальция крови, но и к уменьшению соотношения Ca/Mg, как показали исследования M. Jacoby и H. Friedel (18).

Дозы щавелевой кислоты, оказывающие высокотоксическое действие, составляли, по данным большинства упомянутых авторов, около 100 и более мг на 1 кг веса животных; смерть животных, наступающая вскоре после введения, является наилучшим доказательством того, что такие концентрации щавелевой кислоты не могут быть свойственны организму.

Исходя из нашего предположения о том, что щавелевая кислота может находиться в животном организме лишь в весьма незначительных концентрациях, не превышающих растворимости оксалата кальция либо его комплексов, мы в настоящем исследовании стремимся показать, что и те количества щавелевой кислоты, которые лежат в пределах, принятых в литературе (19) норм ее (3—5 мг% — 30—50 мг на 1 кг веса), являются далеко не безразличными при их введении в организм.

Экспериментальные данные

Опыты ставились на собаках весом от 10 до 20 кг. Под опытом находилось 23 животных.

Взятие крови производилось натощак из бедренной артерии с помощью системы — сосалки без привязывания, причем для работы подбирались спокойные животные, привыкшие к лабораторной обстановке, дабы исключить влияние психического возбуждения на изменение минерального состава крови [Glaser (20)]. В в. сaph. медленно вводился необходимый объем (исходя из веса животного) 1% раствора щавелевой кислоты, приготовленного на физиологическом растворе NaCl, либо 1% раствор оксалата натрия. Через определенные интервалы времени после введения производились повторные взятия крови из артерии.

Полученная обычным путем сыворотка исследовалась на содержание K, Ca, Mg, Na.

В настоящем сообщении мы ограничиваемся изложением результатов, полученных по исследованиям общего количества Ca и Mg, не анализируя соотношения между тремя известными формами кальциевых соединений в сыворотке, а также между диализируемыми и неспособными к диализу соединениями Mg. Подобные исследования являются предметом нашей дальнейшей работы.

Для исключения влияния повторного взятия крови на возможные изменения в соотношении изучаемых минеральных веществ ставились специальные наблюдения, которые показали, что 3—4-кратное взятие крови с 2-часовым интервалом в тех количествах, которые были необходимы для исследования (около 10 см³), не оказывает заметного влияния на содержание изучаемых минеральных веществ.

Подобные же контрольные опыты проводились и по изучению влияния вводимого внутривенно физиологического раствора NaCl, так как имеются указания Labbé, Nerveux et Seligmann (21) на то, что определенные концентрации NaCl могут вызвать повышение уровня Ca.

Опыты показали, что в объемах, нами применяемых (3—5 см³ на 1 кг), физиологический раствор оказывает весьма незначительное действие.

После введения 30—50 мг щавелевой кислоты на 1 кг веса у животных наступает вялость, переходящая в состояние, напоминающее наркотическое. Место введения щавелевой кислоты болезненно. На

лапу, куда вводился раствор, собака ступать не может. Быстро развивается небольшой отек конечности, причем если хотя бы самое незначительное количество щавелевой кислоты попадает мимо вены, то в течение 2—3 дней пораженный участок некротизируется, образуя долго незаживающую язву.

Минеральный состав сыворотки оказывается значительно измененным в сторону постепенного нарастания количества Са и Mg при небольших колебаниях К. Отношение Са/Mg увеличивается, отношение К/Са падает. Изменение Na весьма неопределенно (очевидно, под влиянием вводимого с оксалатом иона Na), и потому соответствующие данные в таблицах не приведены.

Данные из некоторых протоколов приведены в таблице 1.

Обратное действие наблюдается под влиянием внутривенного введения доз щавелевой кислоты порядка 100 мг на 1 кг.

В этом случае быстро происходит наступление одышки, мышечных подергиваний, переходящих в сильные тетанические судороги, в приступе которых животное погибает

Таблица 1

№ опыта	Доза (COOH) ₂ или (COONa) ₂ на 1 кг	Время взятия пробы от момента введения щавелевой кислоты	мг %			Миллимолей в л					
			Са	Mg	К	Са	Mg	К	Са/Mg	% изменения	К/Са
1	40 мг	До введения Через 10 мин.	13,6 15,8	2,08 2,22	—	3,39 3,94	0,85 0,91	—	3,99 4,33	— + 8,5	—
6	47 »	Норма Через 1 час. » 5 » 24 » 96	8,0 12,8 15,2 15,6 15,2	1,66 2,17 2,23 2,23 1,96	18,88 18,46 17,67 17,60 20,66	1,99 3,19 3,79 3,89 3,79	0,68 0,89 0,92 0,92 0,81	4,83 4,72 4,52 4,50 5,28	2,93 3,58 4,12 4,23 4,68	— — + 22,2 + 40,6 + 44,3 + 59,7	2,42 1,48 1,19 1,16 1,39
9	29,2 »	До введения Через 2 часа » 6 » 48	8,0 11,6 12,4 12,8	1,66 2,17 2,20 2,30	19,45 20,44 18,88 19,38	1,99 2,89 3,09 3,19	0,68 0,89 0,90 0,94	4,97 5,22 4,83 4,95	2,93 3,25 3,43 3,40	— + 10,9 + 17,1 + 16,0	2,49 1,81 1,56 1,55
11	37,5 »	До введения Через 2 часа » 4 » 6 » 24 » 72	8,0 16,0 15,6 17,6 18,0 12,1	1,40 1,34 1,40 1,82 1,86 2,40	19,52 19,95 20,51 20,73 20,51 20,30	1,99 3,99 3,89 4,39 4,49 3,02	0,57 0,55 0,57 0,74 0,76 0,98	4,99 5,10 5,24 5,30 5,24 5,19	3,49 7,25 6,82 5,93 5,91 3,08	— + 107,7 + 95,4 + 70,0 + 69,3 + 11,8	2,51 1,28 1,35 1,21 1,17 1,72

Таблица 2

№ опыта	Доза (COONa) ₂ на 1 кг	Время взятия пробы от момента введения соли щавелевой кислоты	мг%				Миллимолей в 1 л						Примечание
			Ca	Mg	K	Ca	Mg	K	Ca/Mg	% изме- нения	K/Ca	% изме- нения	
13	135 мг	До введения . . .	11,9	2,23	21,08	1,96	0,92	5,37	3,22	—	1,81	—	Собака погибла че- рез 20 мин. после вве- дения щавелевой кис- лоты. Кровь взята из сердца
		После введения . .	2,8	1,96	12,07	0,70	0,81	3,06	0,86	-72,7	4,37	+141,4	
14	100 »	До введения . . .	13,0	1,88	18,31	3,24	0,77	4,68	4,21	—	1,44	—	Собака погибла че- рез 30 мин. после вве- дения щавелевой кис- лоты
		Через 15 мин. . . .	2,1	2,23	19,52	0,50	0,92	4,99	0,54	-87,2	9,98	+573,0	

Таблица 3

№ опыта	Доза (COONa) ₂ на 1 кг	Время взятия пробы от момента введения соли щавелевой кислоты	м г %			М и л л и м о л е й в 1 л							Приме- ча- ние
			Ca	Mg	K	Ca	Mg	K	Ca/Mg	% изме- нения	K/Ca	% изме- нения	
12	102 мг (подкожно)	До введения . . .	11,7	1,88	15,55	2,92	0,77	3,97	3,78	—	1,36	—	
		Через 2 часа . . .	10,7	2,23	19,17	2,67	0,92	4,88	2,90	-23,3	1,83	+34,5	
		» 24 » . . .	11,5	1,58	14,69	2,87	0,65	3,75	4,41	+16,7	1,30	- 4,4	
15	118 мг (подкожно)	До введения . . .	7,5	2,40	16,48	1,87	0,98	4,21	1,91	—	2,25	—	
		Через 2 часа . . .	6,9	2,51	20,59	1,72	1,03	5,26	1,67	-12,5	3,06	+36,0	
		» 24 » . . .	10,7	2,27	15,33	2,67	0,93	3,92	2,87	+50,3	1,46	-35,1	

при явлениях остановки дыхания. Эту картину обычно и наблюдали цитированные выше авторы, установившие токсическое действие щавелевой кислоты.

Анализ сыворотки показывает глубокие изменения содержания в ней главным образом кальция, падающего до чрезвычайно низких цифр, и значительное уменьшение соотношения Ca/Mg при резком увеличении соотношения K/Ca (табл. 2).

Те же дозы щавелевой кислоты при подкожном ее введении оказываются для собак менее токсичными и при той же картине общего состояния животного обычно не ведут к смерти.

Изменение состава сыворотки двуфазно: вначале наступают изменения, характерные для действия больших доз щавелевой кислоты, которые в дальнейшем сменяются картиной, характерной для действия малых доз ее. Изложенные отношения приведены в табл. 3. Интересное влияние оказывают промежуточные между повышающими уровень кальция (малыми) и понижающими (большими) дозами щавелевой кислоты. В тех опытах, когда мы вводили животным внутривенно щавелевую кислоту в количестве 75 мг на 1 кг, мы наблюдали в одном из случаев уже через 25 минут снижение уровня кальция с 12 до 8,3 мг%, что сопровождалось состоянием беспокойства животного и начинающимися мышечными подергиваниями. Через час собака не была в состоянии стоять, подергивания перешли в сильные судороги ($\text{Ca} = 8,7$ мг%). Через 2 часа после этого состояние значительно улучшилось ($\text{Ca} = 10,8$ мг%); на другой день уровень кальция резко поднялся до 20,7 мг%.

Наконец, в тех случаях, когда мы испытывали влияние малых доз щавелевой кислоты на наркотизированных хлороформно-эфирной смесью животных, можно было наблюдать извращенный характер ее действия, выражающийся в том, что картина изменений состава сыворотки от малых доз оказывалась подобной эффекту от введения больших доз щавелевой кислоты (табл. 4).

Обсуждение результатов

Из приведенных данных следует, что щавелевая кислота в малых дозах (30—50 мг на 1 кг) оказывает весьма значительное влияние на содержание кальция и магния, что выражается в значительном повышении уровня кальция, нарастании соотно-

Таблица 4

Время опыта	Доза ($\text{COO} \cdot \text{Ca}_{1/2}$) на 1 кг	Время взятия пробы от момента введения соли щавелевой кислоты	мг%			Миллимолей в 1 л						% изменения
			Ca	Mg	K	Ca	Mg	K	Ca/Mg	% изменения	K/Ca	
18	41 мг (под наркозом внутривенно)	До введения	10,6	2,2	18,7	2,64	0,90	4,78	2,93	—	1,81	—
		Через 0,5 часа	7,8	2,1	18,2	1,94	0,86	4,65	2,25	-23,2	2,39	+32,0
		» 1,5 »	8,3	2,04	19,3	1,07	0,83	4,93	2,50	-14,7	2,38	+31,4
		» 3,5 »	10,4	2,58	20,02	2,59	1,06	5,12	2,44	-16,7	1,98	+9,4
21	25 мг (под наркозом внутривенно)	До введения	11,2	3,02	17,89	2,79	1,24	4,57	2,25	—	1,64	—
		Через 1,25 мин.	9,2	3,20	18,60	2,30	1,31	4,76	1,76	-21,8	2,07	+26,2

шения Ca/Mg и падении отношения K/Ca . Явления, напоминающие наркотическое состояние, трудно объяснить повышением содержания магния, так как количество его немногим превышает верхнюю границу нормы.

Неуклонно наступающее нарастание уровня кальция, удерживающегося на высоких цифрах, иногда в течение нескольких суток свидетельствует о том, что, очевидно, под влиянием щавелевой кислоты происходят значительные сдвиги в эндокринной и нервной регуляции минерального обмена.

Ранее поставленные нами опыты показали, что после введения в кровь щавелевой кислоты избыток ее быстро появляется в моче и желчи, но окончательное выведение введенного количества требует 10 и более часов. В этом отношении следует рассматривать повышение уровня кальция как весьма важный процесс, обеспечивающий обезвреживание задерживаемой в организме щавелевой кислоты до момента полного ее выведения.

Интересно, что, несмотря на повышение уровня кальция в крови, зависящего, очевидно, от мобилизации его из тканей, количество выводимого с мочой и желчью кальция не только не повышается, как это имеет место при обычных условиях искусственного введения кальция в кровь [Hétényi и. Hógrádi (22)], а, напротив, уменьшается в среднем на 23%, что показали наши предварительные опыты, в настоящее время продолжаемые. Несколько менее постоянное уменьшение выведения наблюдается и в отношении магния.

Это явление, как нам кажется, свидетельствует о том, что задержка кальция в организме при введении щавелевой кислоты является фактом чрезвычайной важности для предотвращения его потери и связывания возможно большего количества поступающей щавелевой кислоты.

Приведенные данные дают новое освещение предположению Buchheim (23) о том, что щавелевая кислота остается без влияния на выведение кальция.

Введение в организм больших доз щавелевой кислоты (100 мг и выше) настолько быстро связывает кальций крови, что наблюдается катастрофическое падение его уровня, резкое нарушение соотношения Ca/Mg и K/Ca до пределов, несовместимых с жизнью.

В тех случаях, когда применяются несколько меньшие дозы (около 75 мг на 1 кг), возможно все же последующее связывание избытка щавелевой кислоты, и после значительного падения уровня кальция и соответственного изменения соотношений Ca/Mg , K/Ca может произойти значительная мобилизация кальция из тканей, что проявляется в чрезвычайно высоком последующем уровне его в крови, имеющем характер гиперкомпенсации.

Подобная картина наблюдается и при подкожном введении больших доз щавелевой кислоты, которые убивают животное, если они вводятся внутривенно. Частичное связывание щавелевой кислоты с тканевым кальцием уменьшает количество ее, поступающее в кровь, но все же достаточное для того, чтобы вызвать снижение уровня кальция из-за образования недиссоциированного оксалата.

Последующая мобилизация кальция из тканей может повысить уровень его даже выше исходной нормы, т. е. обнаружить эффект, подобный действию малых доз щавелевой кислоты.

Наконец, извращенный характер действия малых доз щавелевой кислоты на наркотизированных животных, дающих эффект подобно большим дозам, как нам кажется, может найти объяснение в том, что действие экзогенно введенной щавелевой кислоты суммируется с действием наркоза, который сам по себе оказывает значительное влияние на уве-

личение образования и выведения щавелевой кислоты в организме вследствие явлений аноксемии [P. Terray (24), Reale u. Boeri (25)] и тормозящего влияния на окислительные процессы в тканях [Borgström (26)].

Токсическое действие щавелевой кислоты обязано, очевидно, специфическому влиянию ее аниона.

Вводимые нами растворы оксалата натрия имели рН не ниже 5,65, а реакция крови подопытных животных оставалась практически неизменной как тотчас после введения, так и через несколько часов, колеблясь в пределах рН = 7,43—7,47. В то же время минеральный состав крови (в особенности Са) уже испытывал значительные сдвиги. Таким образом, изменение концентрации водородных ионов не может явиться причиной описанных выше изменений уровня кальция.

Наши исследования, констатирующие двойственный характер влияния щавелевой кислоты в зависимости от концентрации, не могут еще решить вопроса о физиологических ее нормах, так как введение вещества в кровь не всегда гарантирует равномерность его распределения между кровью и тканями. Вопрос же о том, одинаковы ли условия проницаемости клеток для щавелевой кислоты при выходе ее из тканей в кровь и обратном процессе, еще совершенно не изучен.

Во всяком случае и более низкие количества щавелевой кислоты ниже, чем ее токсические дозы, оказывают значительное влияние на организм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Merz u. Maugeri, *Zschr. physiol. Chem.*, 201, 31, 1931.— 2. Izumi, *Jap. jour. med. sci.*, II *Biochem.*, 2, 195, 1933.— 3. Thomsen Axel, *Zschr. physiol. Chem.*, 237, 190, 1935.— 4. Reinwein, *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.*, Kongress, 45, 403, 1933.— 5. Magerl u. Rittmann, *Klin. Wschr.*, Nr. 31, 1078, 1938.— 6. Flaschenträger u. Müller, *Zschr. physiol. Chem.*, 251, 1/2, 52, 1938.— 7. Войнар, Бабкин, Ступницкая, Труды III Всеукр. съезда физиологов, Днепропетровск, 1939.— 8. Hammarsten G., *Ber. Physiol.*, 53, 551, 1930.— 9. Richter Quittner, *Zschr. exp. Med.*, 45, 479, 1925.— 10. Menegetti, *Biochim. e terap. sper.*, 14, 116, 1927.— 11. Wöhler, *Zschr. Physiol.*, 1, 125, 1824.— 12. Hildebrandt, *Zschr. physiol. Chem.*, 35, H. 1, 141, 1902.— 13. Koch, *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 14, 154, 1881.— 14. Morel et Sarvonat, *Bull. Soc. chim.*, 11, 632, 1912.— 15. Sarvonat et Roubier, *Compt.-rend. Soc. biol.*, mai et juillet 1912.— 16. Storti, *Zschr. ges. exp. Med.*, 97, 36, 1936.— 17. Gaspari, *Diss.*, Berlin, 1895.— 18. Jacoby u. Friedel, *Biochem. Zschr.*, 260, H. 4/6, 251, 1933.— 19. Laroche, Grigaut, *Compt.-rend. Soc. biol.*, Paris, 98, 13, 1928.— 20. Glaser, *Klin. Wschr.*, 1492, 1924.— 21. L abbé, Nepveux et Seligmann, *Jour. Med.*, Paris, No. 38, 1927.— 22. Hé tén y i u. N ó g r á d i, *Klin. Wschr.*, II, 1308, 1925.— 23. Buchheim, *Arch. phys. Heilkunde*, S. 122, 1857.— 24. Terray P., *Pflüg. Arch.*, 65, 393, 1897.— 25. Reale u. Boeri, *Wien. med. Wschr.*, 43, 1545, 1893; 45, 1064, 1895.— 26. Borgström S., *Scand. Arch.*, 79, 1-2 Mai 1938.

ABOUT THE ACTION OF OXALIC ACID ON THE RELATION OF Ca/Mg AND K/Ca OF BLOOD SERUM

A. O. Voynar and M. P. Babkin

Chair of Biochemistry (Chief — Prof. A. O. Voynar), Medical Institute, Stalino-Donbass

The preceding investigations of the authors have demonstrated that the methods of Merz — Maugeri, Magerl — Rittmann and Flaschenträger — Müller for the determination of oxalic acid in blood and tissues are unsatisfactory.

From the author's point of view the difficulty of chemical getting oxalic acid from blood and tissues of animals depends on that that the

real concentration of oxalic acid is not more than possible in accordance with the solubility product of calcium oxalate, and the quantity of oxalic acid is uncomparatively lower than those of stated norms in the scientific literature. By the injection into blood the solution of the oxalic acid (30—50 mg per 1 kg) the feeling of the animal is greatly changed.

The relation of mineral compounds of serum changes: the contents of Ca and Mg grow, the relation Ca/Mg increases and that of K/Ca decreases.

Together with the growing of Ca, due to its apparent mobilisation from tissues, its discharge is markedly decreased in the urine and the bile.

This confirms that Ca plays an important part in connecting of the oxalic acid in the undissociated form and this renders harmlessly its toxic action.

Very great concentration of oxalic acid killing animals by intravenous injection, decrease sharply the level of calcium, the relation of Ca/Mg falls and that of K/Ca rises. The same doses after the injection under the skin show smaller effect. In this case and after the intravenous injection also, two-phased action are noticed. The injection of small doses of oxalic acid into narcotized animals due to the summarization of the injected dose with a higher contents of oxalic acid in the organism.

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОЗЫ НА ГАЗОВЫЙ ОБМЕН ОТДЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ

Н. Н. Блохин

Из лаборатории обмена веществ (зав. Н. Н. Блохин) Физиологического института (дир.— акад. А. А. Ухтомский) Ленинградского государственного университета

Изучение газообмена отдельных органов, т. е. потребление O_2 и выделение CO_2 каждым органом в отдельности в нормальных условиях жизни животного, стало возможно с момента введения Е. С. Лондоном в физиолого-хирургический эксперимент метода ангиостомии.

Этим последним методом мы воспользовались для изучения вопроса об изменении газового обмена в отдельных органах под влиянием введения в организм раствора глюкозы.

Опыты были поставлены на собаках, чтобы проследить действие глюкозы на протяжении некоторого времени — последняя давалась *per os* в количестве 2,5 г на 1 кг веса собаки. Кровь из сосудов ангиостомированных нами собак бралась в сроки от 15 до 120 минут после введения глюкозы.

Канюли накладывались на *vv. hepaticae, portae, renalis*. Для изучения изменений газообмена мышцы кровь бралась пункцией из *v. femoralis*, для изучения изменения газообмена мозга — пункцией открытого *sinus longit. cerebri*. Во всех случаях одновременно бралась кровь из *art. femoralis*. Кровь бралась шприцем непосредственно из сосуда в укороченную пробирку под жидкий парафин и немедленно исследовалась в манометрическом аппарате *van Slyke*.

Полученные нами данные по потреблению кислорода и выделению углекислоты стенкой кишечника, печенью, мышцей, почкой, мозгом при введении *per os* глюкозы приводятся в следующих таблицах. Согласно этим данным, кишечная стенка, резорбируя сахар из кишечника, не только не потребляет добавочное количество кислорода, но, наоборот, уменьшает потребление его (табл. 1). В некоторых случаях отмечалось добавочное потребление кислорода, однако начиналось оно лишь через 1,5—2 часа после введения глюкозы, ко времени наивысшего выделения инсулина и, следовательно, затухания гипергликемической кривой. В двух случаях отмечалось добавочное потребление кислорода уже на 30—40-й минуте, что можно было бы объяснить постановкой опыта не натошак.

Выделение углекислоты кишечной стенкой не следует строго за кривой потребления кислорода, однако по большей части также уменьшается выделение углекислоты в воротную вену.

Что касается печени, то потребление O_2 и выделение CO_2 (табл. 2) говорят о том, что поступающий из воротной вены сахар идет не только на синтез гликогена, но частично уже на 30—40-й минуте потребляется и самой печенью при небольшом потреблении кислорода.

Увеличенное потребление кислорода мозгом, по нашим данным, начинается лишь с 50-й минуты, когда гипергликемическая кривая, достигнув своей высоты, идет на понижение. Кривая углекислоты следует за кривой поглощения кислорода. Интересно, что на 30—35-й минуте мозг аналогично кишечной стенке уменьшает по сравнению с нормой потребление кислорода (табл. 3). Эти наши данные по газообмену согласуются и с ангиохимическими данными, показавшими, что мозг с его непрерывно происходящей функцией потребляет наивысшее количество сахара даже

Таблица 1. Влияние сахарной нагрузки (в 2,5 г на 1 кг веса) на газообмен кишечной стенки

№ со-баки	Время взятия крови после нагрузки (в минутах)	Задержка O ₂ кишечной стенкой	Отдача CO ₂ кишечной стенкой	+ увеличение потребления, — уменьшение потребления	
6	0	4,9	5,8	—	—
	45	3,9	2,4	— 1,0	— 3,4
7	0	2,7	3,1	—	—
	45	1,7	3,1	— 1,0	+ 0
13	120	5,8	4,2	+ 3,1	+ 1,1
	0	8,4	3,0	—	—
14	35	7,4	2,2	— 1,0	— 0,8
	60	6,1	2,5	— 2,3	— 0,5
20	0	7,8	3,7	—	—
	30	6,3	4,1	— 1,5	+ 0,4
22	90	4,8	3,7	— 3,0	— 0
	0	6,2	4,9	—	—
36	40	3,4	10,0	— 2,8	+ 5,1
	120	1,3	3,7	— 4,9	— 1,2
22	0	6,7	5,2	—	—
	25	4,9	3,2	— 1,8	— 2,0
36	90	4,7	5,2	— 2,0	+ 0
	0	5,0	4,1	—	—
36	30	8,4	5,1	+ 3,4	+ 1,0
	75	5,4	2,9	+ 0,4	— 1,2

Таблица 2. Влияние сахарной нагрузки на газообмен печени

№ со-баки	Нагрузка сахара на 1 кг веса	Время взятия крови после нагрузки в минутах	Задержка O ₂ печенью	Отдача CO ₂ печенью	+ увеличение потребления, — уменьшение потребления	
2	2,0	0	4,7	10,1	—	—
		30	5,1	0,9	+ 0,4	— 9,2
3	2,5	0	1,8	4,8	—	—
		35	2,8	5,0	+ 1,0	+ 0,2
4	2,5	95	3,9	0,4	+ 2,1	— 4,4
		0	4,1	1,6	—	—
15	2,0	35	1,6	0	— 2,5	+ 1,6
		100	3,4	7,4	— 0,7	+ 5,8
26	2,5	0	0	1,6	—	—
		30	0,7	1,0	+ 0,7	— 2,6
31	2,5	90	0,6	0,9	— 0,6	— 0,7
		0	0,1	0,9	—	—
31	2,5	45	1,0	1,9	+ 0,9	+ 2,8
		0	3,5	4,2	—	—
31	2,5	40	1,6	2,1	+ 5,1	+ 6,3

при эндогенном обмене — натошак (Н. П. Кочнева), доводя расщепление его по большей части лишь до пировиноградной кислоты (Прохорова, Ривош); частью же при экзогенной глюкозе до CO₂ и H₂O с поглощением кислорода.

Аналогично кишечной стенке потребление кислорода почкой не только не увеличивается в момент резорбции сахара, но, наоборот, уменьшается; выделение углекислоты строго следует за кислородом, причем уменьшается отдача ее в общее кровяное русло (табл. 4).

Указанное объясняется тем, что в случае перегрузки артериальной крови сахаром почечный фильтр просто пропускает его в мочу, не участвуя в процессах окисления.

Одним из основных потребителей глюкозы как при эндогенном, так и при экзогенном питании являются мышцы.

Таблица 3. Влияние сахарной нагрузки (в 2,5 г на 1 кг веса) нагрузки на газообмен мозга

№ со-баки	Время взятия крови после нагрузки в минутах	Задержка O ₂ мышцей	Отдача CO ₂ мышцей	+ увеличение потребления, — уменьшение потребления	
9	0	9,2	11,0	—	—
	35	6,7	7,4	— 2,5	— 3,6
11	0	4,1	3,7	—	—
	50	10,5	12,4	+ 6,4	+ 8,7
	120	11,5	2,9	+ 7,4	— 9,5

Таблица 4. Влияние сахарной нагрузки (в 2,5 г на 1 кг веса) на газообмен почки

№ со-баки	Время взятия крови после нагрузки в минутах	Задержка почкой O ₂	Отдача почкой CO ₂	+ увеличение потребления, — уменьшение потребления	
5	0	5,2	1,3	—	—
	40	4,2	0,8	— 1,0	— 0,5
10	0	5,6	4,2	—	—
	35	2,7	1,9	— 2,3	— 2,3
15	0	7,9	6,7	—	—
	30	6,6	2,6	— 1,3	— 4,1

После введения глюкозы уже на 30-й минуте начинается добавочное потребление кислорода, которое, прогрессивно увеличиваясь, достигает своего максимума к 2 часам. Это несколько увеличенное потребление кислорода продолжается еще некоторое время с тем, чтобы в дальнейшем вернуться к своему исходному уровню (табл. 5).

Таблица 5. Влияние сахарной нагрузки (в 2,5 г на 1 кг веса) на газообмен мышцы

№ со-баки	Через сколько времени взята кровь	Задержка O ₂ мышцей	Отдача CO ₂ мышцей	+ увеличение потребления, — уменьшение потребления	
6	0	2,1	5,6	—	—
	45	4,1	3,7	+ 2,0	— 1,9
7	0	4,3	3,9	+ 1,3	—
	45	5,4	2,6	+ 1,3	— 1,3
	120	7,9	6,5	+ 3,6	+ 2,6
15	0	6,2	2,8	—	—
	30	8,6	2,3	+ 2,4	— 0,5
14	0	10,5	6,2	—	—
	30	10,7	7,0	+ 0,2	+ 0,8

Таким образом, поскольку мышцы составляют около 50% веса всех мягких частей тела, надо думать, что то небольшое специфически-динамическое действие, которое наблюдается при общепитательном легочном газообмене при питании углеводами, может в первые 2 часа происходить в согласии с мнением Lusk за счет расщепления глюкозы и ее промежуточных продуктов мышцами. Кроме того, на основании ангиохимических данных можно предполагать, что специфически-динамическое действие глюкозы обуславливается также теплом, получающимся вследствие межклеточных реакций между глюкозой и гликогеном при синтезе последнего (Лондон).

DER EINFLUSS VON GLUKOSE AUF DEN GASWECHSEL EINZELNER ORGANE

N. N. Blochin

Aus dem Stoffwechsel-Laboratorium
(Vorst.: N. N. Blochin) des Physiologi-
schen Instituts (Dir.: Akad. A. A. Uchtom-
sky) der Staatl. Universität, Leningrad.

Verf. untersuchte an angiostomierten Hunden den Gasstoffwechsel einzelner Organe unter dem Einfluss verfütterter Glukose, während 15 bis 120 Minuten nach der Fütterung.

Die Versuche ergaben, dass der Verbrauch der Glukose hauptsächlich in den Muskeln erfolgt. In der Leber erfolgt neben der Glykogenbildung eine Zehrung von Glukose mit geringem Sauerstoffverbrauch für die Spaltung des Zuckers. Nieren, Darm und zum Teil Gehirn verbrauchen Kohlenhydrate, wahrscheinlich in der Form von Intermediärprodukten, die in der anaëroben Phase gebildet worden sind.

ИНТЕРМЕДИАРНЫЙ ОБМЕН МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПЕРТИРЕОЗЕ

(По опытам на ангиостомированных собаках)

Ф. И. Ривоз

Из биохимической лаборатории (зав.— засл. деят. науки проф. Е. С. Лондон) Государственного рентгенологического, радиологического и ракового института (дир.— проф. М. И. Неменова)

Среди многообразия явлений, сопровождающих гипертиреоз, как правило, наблюдается нарушение углеводного обмена, выражающееся не только в повышенном содержании сахара в крови, но и в наводнении организма промежуточными продуктами этого обмена, среди которых одно из первых мест занимает молочная кислота. Многие авторы [Bier (2), Haffner (5)] указывают на высокий уровень молочной кислоты не только при случаях клинического гипертиреозидизма, но и при экспериментальных тиреотоксикозах. Такака (13), исследовавший кровь у кроликов и собак, которым давался препарат щитовидной железы, наблюдал увеличение молочной кислоты в крови у обоих видов животных. С другой стороны, при экстирпации щитовидной железы, автор наблюдал понижение молочной кислоты, которая приходила к норме через 2 недели после экстирпации. Kato (6) определял молочную кислоту при нарушении функции щитовидной железы у кроликов, которых он в течение 3—5 недель кормил препаратом щитовидной железы. Он исследовал молочную кислоту в артериальной крови и в крови печеночной вены. До кормления препаратом щитовидной железы автор наблюдал более высокое содержание молочной кислоты в артериальной крови, после кормления — более высокое в крови печеночной вены.

Anselmino и Hoffmann (1) объясняют увеличение содержания молочной кислоты в крови в этих условиях не недостаточностью подвоза кислорода, а нарушением регуляции углеводного обмена.

Во всяком случае повышенное содержание молочной кислоты в крови при гипертиреозах и тиреотоксикозах считается общепризнанным.

Но все эти исследования велись на животных под наркозом или в острых опытах, т. е. в условиях, далеко стоящих от условий физиологической нормы. Так как нашей задачей явилось изучение динамики молочной кислоты при нормальных физиологических условиях на ненаркотизированных животных, мы использовали собак, ангиостомированных Н. П. Кочневой и Н. Н. Блохиным по методу Лондона (8).

Исследования были нами проведены на 8 собаках, у которых были канюли на воротной, печеночной, почечной, надпочечниковой и яичниковой венах.

Под наблюдением были кишечник, печень, почки, надпочечник, яичник и мышцы. К опытам мы приступали, когда собаки совершенно оправлялись от операции. Собаки получали препарат «тиреокрин» в дозах 0,25 и 0,5 г pro die на 1 кг веса; продолжительность кормления — от 6 дней до 5½ месяцев. Собаки № 1, 2, 3, 4, получали по 0,5 г на 1 кг веса ежедневно, остальные собаки — по 0,25 г.

Молочная кислота определялась нами по методу Мендель-Гольдшейдер.

Кровь бралась натощак до кормления тиреокрином и через определенные промежутки времени после скармливания этого препарата.

Полученные данные изложены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

№ собаки	Доза тиреоэкрина pro die в г	Время взятия крови до и после введения тиреоэкрина	Молочная кислота в мг %					Отдача (+), задержка (-) молочной кислоты в мг %			
			бедренная артерия	воротная вена	печеночная вена	почечная вена	яичниковая вена	кишечником	печенью	почками	яичниками
1	0,5	До	17,0	19,6	—	20,8	—	+2,6	—	+3,8	—
		Через 6 дней после введения тиреоэкрина . . .	18,0	19,8	—	16,3	—	+1,8	—	-1,7	—
		Через 12 дней . .	16,6	20,0	—	16,0	—	+3,4	—	-0,6	—
		Через 18 дней . .	23,6	28,8	—	22,6	—	+5,2	—	-1,0	—
		Через 24 дня . .	28,1	29,5	—	27,3	—	+1,4	—	-0,8	—
2	0,5	Через 36 дней . .	26,8	28,4	—	25,8	—	+1,6	—	-1,0	—
		До	14,0	—	—	—	12,0	—	—	—	-2,0
3	0,5	Через 6 дней . .	21,0	—	—	—	17,5	—	—	—	-3,5
		До	22,0	23,6	21,6	25,8	—	+1,6	-1,4	+3,8	—
3	0,5	Через 15 дней . .	26,3	28,6	29,8	23,2	—	+2,3	+2,0	-3,1	—

Таблица 2

№ собаки	Доза тиреоэкрина pro die в г	Время взятия крови до и после тиреоэкрина	Молочная кислота в мг %						Отдача (+), задержка (-) молочной кислоты в мг %				
			бедренная артерия	воротная вена	печеночная вена	почечная вена	надпочечная вена	бедренная вена	кишечником	печенью	почками	надпочеч- ником	мышцами
5	0,25	До	22,1	24,3	21,0	23,7	—	—	+2,2	-2,6	+1,6	—	—
		Через 18 дней	14,9	—	—	19,2	—	—	+3,0	—	+4,3	—	—
		Через 24 дня .	19,0	22,8	—	19,1	—	—	+3,8	—	+0,1	—	—
		Через 1 мес. .	18,7	19,3	—	19,9	—	—	+0,6	—	+1,2	—	—
6	0,25	Через 1½ мес.	28,1	30,1	—	29,5	—	—	+2,0	—	+1,4	—	—
		До	15,6	18,2	—	18,0	17,5	17,1	+2,6	—	+2,4	—	+1,6
		Через 13 дней	20,2	25,0	—	23,2	—	—	+5,0	—	+3,0	—	—
		Через 19 дней	17,0	21,8	—	—	—	22,0	+4,8	—	—	—	+5,0
7	0,25	До	18,1	22,5	—	—	—	—	+4,4	—	—	—	—
		Через 6 дней	24,3	24,8	—	—	—	—	+0,5	—	—	—	—
		Через 12 дней	16,8	18,5	—	—	—	—	+1,7	—	—	—	—
		Через 24 дня	14,4	15,0	—	—	—	—	+0,6	—	—	—	—
	0,25	До	14,7	17,1	9,8	—	16,2	—	+2,4	-4,8	—	+1,5	—
		Через 6 дней	16,2	16,8	11,5	—	16,2	—	+0,6	-5,1	—	0	—
		Через 15 дней	17,0	18,0	14,4	—	11,4	—	+1,0	-3,2	—	-5,6	—
		Через 22 дня	18,6	22,4	17,4	—	14,4	—	+3,8	-3,7	—	-4,2	—

В наших опытах мы наблюдали у собак после кормления тиреоэкринном некоторое нарастание молочной кислоты в крови почти во всех исследованных сосудах; в артериальной крови до тиреоэкринизации в среднем содержалось 17,1 мг% молочной кислоты, после тиреоэкринизации — 20,9 мг.

Нарастание молочной кислоты шло параллельно увеличению дозы скормливаемого тиреоэкрина: при дозе 0,25 г на 1 кг веса нарастание

молочной кислоты отмечалось в среднем на 8% (с 18,2 до 19,7 мг%) при дозе 0,5 г. Увеличение молочной кислоты составило 37% (с 16 до 22,1 мг%).

Источником этого нарастания являются, повидимому, кишечник и мышцы, продуцирующие молочную кислоту в большем количестве под влиянием кормления тиреокрином. В среднем до кормления кишечник отдавал в кровь 2,4 мг% молочной кислоты, после кормления тиреокрином — 3,5 мг%; мышцы до тиреокринизации отдавали в кровь 2,4 мг%; после тиреокина — 5,3 мг%. Мало того, при больших дозах и печень отдает молочную кислоту в кровь.

Прямой зависимости увеличения содержания молочной кислоты в крови от длительности кормления тиреокрином нам установить не удалось.

У собаки № 1, получавшей большую дозу тиреокина (0,5 г на 1 кг веса) в течение 36 дней, кишечник дал наивысшую продукцию молочной кислоты на 18-й день кормления, в то время как у собаки № 4, получавшей ту же дозу в течение месяца, наивысшая отдача молочной кислоты кишечником была к концу месяца (см. диаграмму). У той же собаки больше всего молочной кислоты отдают и мышцы через месяц скармливания тиреокрином. У беременной собаки № 2, имевшей канюлю на *v. ovarica* и получавшей тиреокин всего в течение 6 дней (она неожиданно погибла), уже на 6-й день наблюдалась усиленная задержка молочной кислоты яйцниками.

Повидимому, помимо других причин, как нарушение регуляции углеводного обмена через вегетативную нервную систему, вовлечение в процесс многих желез внутренней секреции, особенно поджелудочной железы и надпочечников, здесь играет также роль индивидуальность собаки: собака № 4 под влиянием введения тиреокина обнаружила явные признаки тиреотоксикоза (ускоренный пульс, дрожание конечностей, блеск глаз); собака № 1 не так резко реагировала на кормление той же дозой тиреокина при почти одинаковой длительности кормления.

Изменения в дифференцированном отношении отдельных органов к введению тиреокина были не только количественного, но и качественного характера; так, надпочечник вместо обычной отдачи молочной кислоты в кровь натошак при тиреокринизации задерживает молочную кислоту (собака № 8). То же изменение направления наблюдается в почках под влиянием большой дозы (0,5 г) тиреокина (собака № 1 и 3).

У собаки № 3 и печень под влиянием большой дозы тиреокина отдает молочную кислоту в кровяное русло вместо обычной задержки молочной кислоты, наблюдаемой также при малых дозах тиреокина (собака № 8).

Мышцы усиленно отдают молочную кислоту в кровь как при малых, так и больших дозах тиреокина. Обмен молочной кислоты в мышцах длительно наблюдался нами у собаки № 4, получавшей разные дозы тиреокина: сначала по 0,5 г на 1 кг веса ежедневно в течение месяца; при этом к концу месяца наблюдался максимум отдачи молочной кислоты (7,8 мг%); затем собака стала получать по 0,25 г в течение еще 2½ месяцев после двухмесячного перерыва; мышцы отдавали несколько меньше молочной кислоты с максимумом отдачи к концу периода кормления (6,3 мг%). В среднем за первый период кормления (большими дозами) мышцы собаки № 4 отдавали 6,3 мг%; за второй период (малыми дозами) — 4,9 мг% (табл. 3).

У этих же собак одновременно изучался обмен сахара и гликогена Н. П. Кочневой (7) и газовый обмен Н. Н. Блохиным (3).

Сопоставляя полученные данные, мы можем отметить, что полного параллелизма между обменом сахара и гликогена и обменом молочной кислоты мы не наблюдали. Так, печень, например, по данным Н. П. Кочневой, под влиянием тиреокина усиленно продуцирует гликоген и са-

Таблица 3

№ собаки	Доза тирео- крина pro die в г	Время взятия крови до и после введения тиреокрина	Молочная кислота в мг%			Отдача (+), задерж- ка (—) молочной кислоты в мг%	
			бедрен- ная арте- рия	воротная вена	бедрен- ная вена	кишеч- ником	мышца- ми
4	0,5	До	11,0	13,8	14,3	+ 2,8	+ 3,3
		Через 13 дней после введения тирео- крина	18,7	23,4	23,6	+ 4,7	+ 4,9
		Через 1 мес.	24,7	29,8	32,5	+ 5,1	+ 7,8
		Через 4 мес.	21,9	23,8	26,5	+ 1,9	+ 4,6
		Через 4½ мес.	21,0	24,6	26,8	+ 3,6	+ 5,8
		Через 5 мес.	22,7	25,4	26,3	+ 2,7	+ 3,6
		Через 5½ мес.	19,3	22,9	25,6	+ 3,6	+ 6,3

хар; по нашим данным, и молочная кислота при больших дозах тирео-
крина продуцируется печенью. На основании этого мы склонны допу-
стить, что под влиянием больших доз препарата щитовидной железы
молочная кислота в печени не ресинтезируется в гликоген. Усиленная
мобилизация гликогена идет за счет запасов гликогена в печени, кото-
рые истощаются под влиянием тирео-
крина, почему в ткани печени
многие авторы или совсем не находят гликогена, или находят его в
незначительных количествах.

Но молочная кислота в печени не только не ресинтезируется, но, по-
видимому, и не окисляется (нарастание ее в печеночной вене), что на-
ходится в соответствии с данными Н. Н. Блохина, который наблюдал
пониженное потребление кислорода печенью; этим, возможно, и опре-
деляется высокое содержание молочной кислоты в циркулирующей
крови.

У собаки № 2 с канюлей на v. ovarica наблюдалась увеличенная за-
держка сахара и молочной кислоты, т. е. сильное снижение содержа-
ния сахара и молочной кислоты в яичниковой вене, наряду с увеличен-
ным потреблением кислорода и отдачей углекислоты яичниками.

На основании этого, можно полагать, что в яичниках происходит
усиленный процесс сгорания сахара и молочной кислоты.

Настоящая работа позволяет нам сделать следующие выводы.

1. После кормления тирео-
крином наблюдается нарастание молочной
кислоты в артериальной крови, по-
видимому, за счет увеличенной про-
дукции кишечником и мышцами.

2. Изменения отдачи и задержки исследованными нами органами мо-
лочной кислоты находятся в зависимости от вводимой дозы тирео-
крина, но не от длительности кормления этим препаратом.

3. Кишечник и мышцы при любых дозах отдают молочную кислоту
в кровь. Печень при больших дозах, вместо задержки отдает молоч-
ную кислоту в кровь; почки, наоборот, задерживают молочную кислоту.

4. Допускается возможность потери печенью способности под вли-
янием больших доз тирео-
крина ресинтезировать гликоген за счет мо-
лочной кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anselmino u. Hoffmann, Arch. Gynäkol., 142, 2.— Bier, Klin. Wschr., 2, 1929.— 3. Блохин Н. Н., Вестн. рентген. и радиол., 19, 1936.— 4. Дубин-
ский А. М., Арх. биол. наук, 31, вып. 2—3, 1931.— 5. Haffner, Klin. Wschr., 2, 1929.— 6. Kato, реф. по Ber. Pathol., 75, 1934.— 7. Кочнева Н. П., Вестн. рентген.
и радиол., 19, 1936.— 8. London E. S., Abderhalden's Handb. biolog. Arbeitsmethoden,
5, 1932.— 9. Tanaka, реф. по Ber. Pathol., 1933.

DER INTERMEDIÄRE MILCHSÄURESTOFFWECHSEL BEI EXPERIMENTELLER HYPERTHYREOSE (NACH VERSUCHEN AN ANGIOSTOMIERTEN HUNDEN)

F. I. Rywosch

Aus d. Biochemischen Laboratorium
(Vorst.: Prof. emer. E. S. London) des
Staatl. Instituts f. Röntgen-, Radium-
und Krebsforschung (Dir.: Prof. M. I. Ne-
menow), Leningrad

1. Nach Fütterung mit Thyreokrin erfolgt ein Anstieg des Milchsäuregehalts im arteriellen Blut, offenbar auf Kosten verstärkter Produktion im Darm und in den Muskeln.

2. Die Änderungen in der Aufnahme und Abgabe von Milchsäure durch die von uns untersuchten Organe sind abhängig von der verabreichten Thyreokrin-Dosis, nicht aber von der Dauer der Verabfolgung.

3. Darm und Muskeln geben bei beliebigen Thyreokrin-Dosen Milchsäure an das Blut ab. Die Leber ergibt bei grossen Dosen anstelle der Aufnahme eine Ausschüttung von Milchsäure; dagegen halten die Nieren Milchsäure zurück. Die Nebennieren betätigen sich in derselben Richtung.

4. Es wird die Möglichkeit besprochen, dass die Leber unter dem Einfluss grosser Thyreokrin-Dosen die Fähigkeit einbüsst, Glykogen auf Kosten von Milchsäure zu resynthetisieren.

РОЛЬ ПЕЧЕНИ В ОБМЕНЕ ЖИВОТНОЙ НУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ
ПО ОПЫТАМ НА АНГИО- И ОРГАНОСТОМИРОВАННЫХ
СОБАКАХ

Сообщение I

Л. В. Попель

Из отдела патофизиологии обмена веществ (зав.— засл. деят. науки проф.

[Е. С. Лондон]) ВИЭМ

В 1916 г. Ackroyd и Hopkins (3) впервые показали на растущих крысах возможность образования пуриновых тел из аргинина и гистидина в организме млекопитающих.

С тех пор в этом направлении было проведено большое количество исследований, но полученные результаты весьма противоречивы.

Можно указать на работы Abderhalden и Einbeck (1), Abderhalden, Einbeck и Schmidt (2), которым не удалось доказать влияния гистидина на экскрецию аллантаина у собак.

Не дали также положительных результатов опыты Lewis и Doisy (7) с введением в пищу взрослым людям аргинина и гистидина и опыты György и Thannhauser (5) на младенцах с введением в пищу гистидина.

Однако исследованиями Rose и Cook (8), Rose и Cox (9), Stewart (10) на растущих крысах были подтверждены данные Ackroyd и Hopkins, но лишь только в отношении гистидина.

Напротив, опыты Harding и Young (6) на щенках указывают на значение аргинина для синтеза пуриновых оснований в животном организме. Наконец, в 1938 г. Degan (4) доказал возможность синтетического образования пуриновых тел у щенков за счет гистидина и аргинина.

Таким образом, был решен вопрос относительно растущих организмов, что же касается взрослых животных, то некоторые исследователи на основании отрицательных результатов, полученных в эксперименте, считают, что организм утрачивает способность к синтезу пуриновых тел по мере роста.

Наша задача заключалась, во-первых, в выяснении возможности синтеза пуриновых тел во взрослом организме собаки и, во-вторых, в изучении роли печени в этом процессе.

Опыты были поставлены на взрослых здоровых собаках, ангио- и органостомированных по методу проф. Е. С. Лондона, или с печенью, выведенной под кожу по методу проф. Н. П. Кочневой, причем в первой части работы операции и опыты проводились совместно с Е. С. Лондоном, а во второй — с Н. П. Кочневой.

Предварительные данные были получены нами в острых опытах.

Условия проведения острых опытов были следующие. У собаки, голодавшей в течение двух суток и ангио- и органостомированной накануне дня опыта, бралась ткань печени для контроля. Затем ей вводился в в. portae 1 г гистидина, растворенного в 15 см³ воды, и через 10—20 минут вторично бралась печеночная ткань. Тотчас после взятия кусочек ткани быстро просушивался фильтровальной бумагой, замораживался в твердой углекислоте или в жидком воздухе, в замороженном виде взвешивался и затем уже подвергался дальнейшей обработке.

Кроме аллантаина и мочевой кислоты, в острых опытах мы определяли еще креатин и креатинин, так как последние два компонента, являясь ингредиентами белкового обмена, по своей химической структуре связаны с производными имидазола и с пуриновыми телами.

Все четыре компонента определялись по методу Borsook (4), примененному для тканей Р. С. Марьясиным. Уреаза, употреблявшаяся при определении аллантаина,

приготавливалась в нашей лаборатории А. М. Махлиной по методу van Slyke и Cullen и была ею любезно предоставлена нам для работы.

Данные, полученные в острых опытах, сведены в табл. 1.

Таблица 1

№ опы- тов	Время взятия ткани	Аллан- тоин в мг%	Мочевая кислота в мг%	Креатин в мг%	Креати- нин в мг%
1	До введения	5,0	15,6	10,6	—
	Через 10 мин.	5,3	15,8	44,1	—
2	» 20 »	8,5	70,0	12,2	—
	До введения	0,5	10,9	26,1	22,6
3	Через 10 мин.	8,8	10,5	22,5	13,9
	» 20 »	4,5	9,0	19,7	9,1
4	До введения	33,2	11,2	7,2	5,0
	Через 10 мин.	46,0	9,2	5,5	5,9
5	» 20 »	38,4	9,3	10,1	5,5
	До введения	8,7	13,2	10,1	5,6
6	Через 10 мин.	13,2	13,8	4,9	5,9
	» 20 »	7,2	15,9	5,1	4,7
7	До введения	8,8	27,9	6,3	4,1
	Через 10 мин.	13,4	22,6	6,0	6,6
8	» 20 »	9,8	18,9	5,0	4,0

Приведенные выше цифры показывают динамику процесса, происходящего в печени после введения гистидина.

Через 10 минут после введения раствора гистидина содержание аллантоина в печеночной ткани у всех подопытных животных, за исключением опыта № 1, резко увеличилось, через 20 минут после введения раствора количество аллантоина уменьшилось, не достигнув, однако, своего первоначального уровня.

В опыте № 1 содержание аллантоина в печеночной ткани увеличилось значительно через 20 минут после введения раствора гистидина.

Данные, полученные по мочевой кислоте и креатин-креатинину, не показали каких-либо изменений, за исключением опыта № 1, в котором

Таблица 2

№ опы- та	№ со- баки	Время взятия ткани	Аллантоин в мг%
1	46	До введения	1,2
		Через 10 минут	6,6
		» 20 »	2,5
2	46	До введения	2,3
		Через 10 минут	2,7
		» 20 »	5,3
3	34	До введения	1,2
		Через 10 минут	5,8
		» 20 »	4,1
4	31	До введения	3,6
		Через 10 минут	5,6
		» 20 »	5,5
5	111	До введения	7,2
		Через 10 минут	8,5
		» 20 »	9,2
6	30	До введения	1,9
		Через 10 минут	3,3
		» 20 »	4,2
7	221	До введения	6,5
		Через 10 минут	7,0
		» 20 »	8,4
8	342	До введения	3,0
		Через 10 минут	2,9
		» 20 »	8,2

параллельно с нарастанием аллантиина увеличивалось содержание мочевой кислоты, и через 10 минут после введения раствора гистидина количество креатина увеличилось в 4 раза по сравнению с нормой.

Введение других аминокислот не оказывало влияния на повышение содержания аллантиина и мочевой кислоты в печеночной ткани собак.

Результаты, полученные в острых опытах, позволили наметить дальнейший ход исследования. Условия проведения опытов на хронических собаках были те же, что и в острых опытах, разница заключалась лишь в том, что печеночная ткань у хронических собак бралась не ранее чем через 20—30 дней после вторичной операции, т. е. после полного заживления раны в случаях выведения печени под кожу. Перед опытом собака голодала в течение суток. Печеночная ткань обрабатывалась так же, как и в острых опытах; в ткани определялся только аллантиин. Полученные данные приведены в табл. 2.

Результаты опытов на хронических собаках подтверждают данные, полученные в острых опытах. В опытах 1, 3 и 4 содержание аллантиина в печеночной ткани через 10 минут после введения гистидина увеличено в несколько раз по сравнению с нормой. Через 20 минут количество аллантиина падает, не достигая первоначального уровня.

В опытах 2, 5, 6, 7 и 8 в течение 20 минут после введения гистидина происходит постепенное нарастание содержания аллантиина в ткани печени собак.

Результаты, полученные на ангио- и органостомированных собаках, позволяют нам сделать следующие выводы: 1. Организм взрослого животного обладает способностью синтезировать пуриновые тела из гистидина. 2. Превращение гистидина в пуриновые тела осуществляется в печени собаки. 3. Способность к синтезу пуриновых тел из гистидина различна у разных собак и не зависит от первоначального содержания аллантиина. 4. Введение в *v. portae* водного раствора гистидина собаке, голодавшей в течение 48 часов, не оказывает заметного влияния на содержание креатин-креатинина в ткани печени животного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abderhalden u. Einbeck, *Zschr. physiol. Chem.*, **62**, 322, 1909.— 2. Abderhalden, Einbeck u. Schmidt, *Zschr. physiol. Chem.*, **68**, 395, 1910.— 3. Ackroyd a. Hopkins, *Biochem. jour.*, **10**, 550, 1916.— 4. Deg an, *Bull. chim. biolog.*, **20**, 3, 373, 1938.— 5. György u. Thannhauser, *Zschr. physiol. Chem.*, **180**, 286, 1929.— 6. Harding a. Young, *Jour. biol. chem.*, **40**, 227, 1919.— 7. Lewis a. Doisy, *Jour. biol. chem.*, **36**, 1, 1918.— 8. Rose a. Cook, *Jour. biol. chem.*, **64**, 325, 1925.— 9. Rose a. Cox, *Jour. biol. chem.*, **61**, 747, 1924.— 10. Stewart, *Bioch. Jour.*, **19**, 1101, 1925.

THE RÔLE OF THE LIVER IN THE METABOLISM OF ANIMAL NUCLEIC ACID, AFTER EXPERIMENTS ON ANGIO- AND ORGANOSTOMIZED DOGS

L. V. Popiel

Dept. of Pathophysiology of Metabolism

(Head — Prof. emer. [E. S. London,]),

VIEM

1. The organism of adult animals exhibits the capacity of synthesizing purine bodies from histidine.
2. The conversion of histidine into purine bodies takes place in the liver.
3. The capacity for the synthesis of purine bodies from histidine exhibits considerable variation in different dogs and does not depend on the original allantoin content of the liver.
4. Injection of aqueous histidine solution into the portal vein of a dog starved for 48 hours does not significantly affect the creatine-creatinine content in the liver tissue of the animal.



ЦЕРЕБРОСТОМИЯ У ЛОШАДЕЙ И СОБАК

А. А. Кудрявцев и В. И. Якушев

Из лаборатории нормальной и патологической физиологии ВИЭМ

Проблема оперативного вмешательства в животный организм с целью наблюдения интимных процессов, протекающих во внутренних органах, неоднократно привлекала внимание ряда специалистов различных направлений. Так, Katsch, Borschers и др. с целью наблюдения за работой желудка, кишечника, матки и других органов в брюшной полости у собак пользовались окном из целлюлозы, вшитым в брюшные мышцы. Cori и сотрудники для получения кусочков печени у собак в хронических опытах употребляли металлические фистулы с навинчивающейся крышкой.

Deutsch несколько модифицировал метод Cori и предложил новый метод, названный автором «метод щели брюшной полости».

Ряд авторов (Bykow, Barcroft, Kuntz и др.) в целях наблюдения за внутренними органами последние выводили под кожу или наружу.

В 1935 г. Лондоном на собаках, Кочневой и Александровым на кроликах был разработан метод органостомии, позволяющий исследовать ткань внутренних органов при различных условиях у хронически оперированных животных.

В 1937 г. Кудрявцевым и Якушевым метод органостомии Лондона был применен на лошадях и оправдал себя при изучении патогенеза энцефаломиелиита.

Описанные операции, применяемые с целью физиологического эксперимента, а также выяснения патогенеза заболеваний, открыли доступ ко многим внутренним органам. Однако такой орган, как большие полушария мозга, выпал из сферы изучения этими методами. Тормозом к применению этого метода были трудности технического порядка.

Для целей изучения патогенеза энцефаломиелиита лошадей нами в лаборатории нормальной и патологической физиологии Всесоюзного института экспериментальной ветеринарии был разработан метод церебростомии у лошадей и собак.

Техника операции наложения церебростомической канюли на большие полушария мозга у лошадей сводилась к следующему. Лошадь, предназначенная для операции, хорошо фиксировалась в специальном станке, голова в свою очередь фиксировалась ремнями к деревянной доске, приспособленной к станку. На верхнюю губу накладывалась закрутка. Поле операции, предварительно выбритое и тщательно вымытое, анестезировалось новокаином и покрывалось стерильной простыней с разрезом на месте операции.

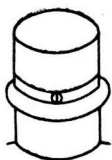
Края разреза простыни фиксировались к коже несколькими швами. Операционное поле обмывалось спиртом и дважды смазывалось 5% йодной настойкой. Все применяемые инструменты тщательно стерилизовались. После описанной подготовки животного и поля операции делался разрез кожи длиной 3—4 см параллельно средней линии в области теменной кости, отступая на 2 см от стреловидного шва.

Далее, после оттягивания крючками кожи в сторону делался разрез надкостницы величиной, несколько меньшей разреза кожи. Разрезанная надкостница тупо отсепаровывалась в стороны. После освобождения черепной кости от надкостницы трепаном диаметром 1,25 или 1,5 см делалось отверстие. При трепанировании нужно соблюдать большую осторожность, чтобы не поранить твердой мозговой оболочки. Вслед за трепанацией черепной коробки щипцами Люэра с двух противоположных сторон для ушек канюли делались пазы, величина которых должна соответствовать величине

ушек канюли. В сделанное отверстие вставлялась специальная канюля таким образом, что ее нижний край с ушками проходил через выемки в кости до твердой мозговой оболочки. Как только ушки канюли прошли за костную основу черепа, канюля поворачивалась на 90°, чем и достигалось препятствие к выхождению канюли наружу. Для предупреждения возможного вдавления канюли в мозг верхний подвижный диск канюли плотно придвигался к кости и фиксировался винтом. Канюля должна быть закрыта резиновой пробкой. После описанных манипуляций кожа зашивалась узловыми швами. Сверху рана после ее смазывания 5% йодной настойкой заливалась коллодием и заклеивалась стерильной марлей. В дальнейшем уход за раной обычный.

Аналогично делалась операция церебростомии и у собак с той лишь разницей, что у последних она делалась не под местной анестезией, а под общим наркозом. Описанным методом было оперировано несколько лошадей и собак с положительным исходом операции. Оперированные животные поступали под опыт.

Вид применяемой нами канюли был следующий (рис. 1): серебряная трубка высотой 2—4 см в зависимости от толщины покровов и черепной кости на одном конце имела два ушка — 3 мм длиной и 2 мм шириной; подвижный диск, свободный скользкий по канюле в своей трубчатой части, 3 мм высотой, имел винт, при помощи которого диск плотно фиксировался к канюле; в фиксированном состоянии винт не должен выступать на поверхность стенки трубчатой части диска. Сам диск выступал на 2—3 мм от трубчатой части.



Взятие проб мозга для анализа производилось иглой Бира. При достаточном навыке и знании топографии мозга можно брать пробы любых его частей. Нами бралось до 30 проб без видимых клинических последствий. В зависимости от целей исследования можно брать пробы из мозга различной величины. Более крупные порции мозга берутся острой ложечкой с предварительным разрезом и приподниманием твердой мозговой оболочки.

В случаях недлительных экспериментов взятие проб мозга можно производить не через церебростомическую канюлю, а через кожу; в этих случаях после трепанации черепа канюля не вставляется, а сразу зашивается кожа.

В последнем случае довольно быстро происходит зарастание отверстия кости, поэтому оно должно быть не слишком маленьким.

ЛИТЕРАТУРА

1. London, Zschr. exp. Med., 98, 455, 1936.— 2. Kotschneff u. Alexandri, Zschr. exp. Med., 100, 1937.— 3. Кудрявцев и Якушев, Физиологический журн. СССР, XXV, 1—2, 1938.

CEREBROSTOMY IN HORSES AND DOGS

A. A. Kudryavtsev and V. I. Yakushev

From the Laboratory of Normal and Pathological
Physiology of VIEM

Ответственный редактор Л. А. Орбели

Сдан в производство 5.XI. 1940.

Подписан к печати 31.X. 1940.

А23227 Медгиз № 545. Формат 70 × 108¹/₁₆. 8¹/₂ печ. л. 12,75 авт. л. + вклейка
Емк. 62 000 зн. в 1 п. л. Зак. 1219. Тираж 1 660 экз.

Техн. ред. Е. Н. Матвеева

Выпускающий М. В. Аксентьев

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА СССР
им. И. М. СЕЧЕНОВА

Редакция просит авторов в отношении посылаемых в редакцию экспериментальных работ строго придерживаться следующих правил:

1. Рукописи должны быть четко отпечатаны на машинке на одной стороне листа. Размер рукописи не должен превышать $\frac{1}{2}$ листа (20 000 печ. знаков). Рукописи большего размера могут присылаться только после предварительного согласования с редакцией.

2. Если в статье имеются рисунки, диаграммы, фотографии и т. п., то должна быть приложена опись рисунков, а подписи к ним должны быть отпечатаны на отдельном листе в 2 экземплярах.

Ввиду того что большое количество рисунков крайне задерживает печатание журнала, редакция просит по возможности ограничивать их число и, как правило, не давать больше 4—5 рисунков на статью.

3. К каждой рукописи должно быть приложено резюме (не более 3 000 знаков) для перевода на один из иностранных языков (или готовый реферат на иностранном языке).

4. На рукописи должна быть указана лаборатория, где данная работа выполнялась, а также надпись руководителя учреждения или лаборатории об его согласии на печатание статьи.

5. В журнале печатаются только статьи, еще нигде не опубликованные. Печатаемые в журнале статьи не могут быть одновременно помещаемы в другие советские и иностранные журналы.

6. Фамилии иностранных авторов в рукописях должны быть даны в оригинальной транскрипции и выписаны совершенно разборчиво (на машинке или от руки печатными буквами).

7. Литературный указатель помещается обязательно в конце статьи, причем после названия журнала указываются том, страница, год (например, Физиологический журнал СССР, 19, 203, 1935); при указании названий журналов следует придерживаться их международной транскрипции.

8. В случае несоблюдения указанных правил рукописи будут возвращаться обратно.

9. Редакция оставляет за собой право сокращать статьи в случае надобности.

10. Редакция просит авторов в конце статей указывать свой адрес, фамилию, имя и отчество.

11. Рукописи следует направлять по адресу: Москва, Всехсвятское, Балтийский поселок, 13, Всесоюзный институт экспериментальной медицины, проф. С. Я. Капланскому, для редакции Физиологического журнала СССР.

Рукописи по Ленинграду можно направлять по адресу: почт. отд. Колтуши (Ленингр. обл.), Биостанция им. акад. И. П. Павлова, доц. С. М. Дионесову.

Редакция

АДРЕС РЕДАКЦИИ: Москва, Всехсвятское, Балтийский поселок, 13, ВИЭМ,
проф. С. Я. Капланскому

По всем вопросам подписки и доставки журнала обращаться в почтовые отделения
и в Союзпечать на местах

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

ОТКРЫТ ПРИЕМ ПОДПИСКИ НА 1941 ГОД
на медицинские журналы Медгиза

НАИМЕНОВАНИЕ ЖУРНАЛА	Периодичность в год	Подписная цена		Место издания
		на 12 месяцев	на 6 месяцев	
Акта медика (на иностранных языках)	4	20.—	10.—	Москва
Акушерство и гинекология	12	36.—	18.—	»
Архив биологических наук	12	72.—	36.—	»
Архив анатомии, гистологии и эмбриологии	6	36.—	18.—	Ленинград
Архив патологической анатомии и патологической физиологии	6	36.—	18.—	Москва
Бюллетень эксперим. биологии и медицины	12	36.—	18.—	»
Вестник венерологии и дерматологии	12	42.—	21.—	»
Вестник ото-рино-ларингологии	12	30.—	15.—	»
Вестник офтальмологии	12	54.—	27.—	»
Вестник рентгенологии и радиологии	6	30.—	15.—	Ленинград
Вестник хирургии им. Грекова	12	60.—	30.—	»
Военно-санитарное дело	12	30.—	15.—	Москва
Вопросы курортологии	6	24.—	12.—	»
Вопросы материнства и младенчества	12	15.—	7.50	»
Вопросы нейрохирургии	6	30.—	15.—	»
Вопросы педиатрии и охраны материнства и детства	12	30.—	15.—	Ленинград
Вопросы питания	6	27.—	13.50	Москва
Журнал микробиологии, иммунологии и эпидемиологии	12	60.—	30.—	»
Казанский медицинский журнал	6	24.—	12.—	Казань
Клиническая медицина	12	48.—	24.—	Москва
Лабораторная практика	12	18.—	9.—	»
Медицинская паразитология и паразитарные болезни	6	30.—	15.—	»
Невропатология и психиатрия	12	54.—	27.—	»
Педиатрия	12	48.—	24.—	»
Проблемы туберкулеза	12	54.—	27.—	»
Проблемы эндокринологии	4	24.—	12.—	»
Советская медицина	24	48.—	24.—	»
Советский врачебный журнал	12	36.—	18.—	Ленинград
Стоматология	6	21.—	10.50	Москва
Терапевтический архив	6	33.—	16.50	»
Урология	4	18.—	9.—	»
Фармакология и токсикология	6	21.—	10.50	»
Фармация	12	18.—	9.—	»
Фельдшер и акушерка	12	21.—	10.50	»
Физиологический журнал им. Сеченова	12	60.—	30.—	»
Физиотерапия	6	24.—	12.—	»
Хирургия	12	60.—	30.—	»
Центральный реферативный медицинский журнал в 4 сериях				
Серия А — Биология и теоретические проблемы медицины	4	12.—	6.—	Москва
Серия Б — Внутренние болезни	6	24.—	12.—	»
Серия В — Хирургия	6	24.—	12.—	»
Серия Г — Микробиология, гигиена и санитария	6	24.—	12.—	»

Подписка принимается всеми предприятиями связи (городскими и районными отделами, всеми почтовыми отделениями и агентствами), а также общественными уполномоченными по печати в предприятиях и учреждениях.