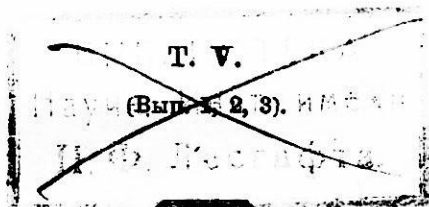


# РУССКИЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА.

Орган Российского Общества Физиологов имени И. М. Сеченова,  
издаваемый под редакцией следующих лиц:  
Почетный редактор И. П. ПАВЛОВ.  
Ответственный редактор Б. И. СЛОВЦОВ.

Соредакторы: БАБКИН Б. П. (Одесса), ВЕРИГО Б. Ф. (Пермь),  
ДАНИЛЕВСКИЙ В. Я. (Харьков), КУЛЯВКО А. А. (Томск),  
ЛАВРОВ Д. М. (Воронеж), МИСЛАВСКИЙ Н. А. (Казань),  
ЛИХАЧЕВ А. А. (Петроград), ОРБЕЛИ Л. А. (Петроград),  
ЧАГОВЕЦ В. Ю. (Киев), ЧУЕВСКИЙ И. А. (Саратов), ШАТЕР-  
НИКОВ М. Н. (Москва).



н.в. 1342



ПЕТРОГРАД  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО  
1922

Гиз. 986. Отт. 1.500 экз.  
в 1-й Гос. Типографии  
Р. Ц. № 845. Петроград.

## О влиянии липоидов на разбухаемость желатины.

Е. ГЛИНКА-ЧЕРНОРУЦКАЯ.

(Из Биохимической лаборатории Отдела Бактериологического Сельско-Хозяйственного Ученого Комитета Нар. Ком. Зем.)

(5 Сентября 1921 года).

Вопрос о поглощении и связывании тканями воды, имеющий столь важное биологическое значение, тесно связан с коллоидальным состоянием материи, входящей в состав клеточной протоплазмы и клеточных стенок.

На значение коллоидов в деле распределения воды в клетках указывали многие авторы Hofmeister, Höber, Overton, Hamburger, Traube и др.

Но только работы М. Fisher'a впервые с несомненностью показали, что существует полная аналогия между связыванием воды отдельными коллоидами с одной стороны и тканями с другой. Так, например, связывание воды глазом, или мышечною и нервной тканью подлежит совершенно тем-же законам, что и связывание воды фибрином или желатиной.

Главная масса коллоидов живого организма принадлежит к группе коллоидов лиофильных, т. е. богатых водою и характеризующихся способностью легко переходить в гели.

Гели при соприкосновении с жидкостью поглощают последнюю и разбухают. Количество жидкости и быстрота поглощения зависят, как от состава жидкости, так и от целого ряда внешних факторов.

Нет сомнения, что главную роль при поглощении и связывании тканями воды играют коллоидные растворы белков. Но есть другая группа веществ, биологически не менее важная, влияние которой на разбухаемость еще почти не изучено.

Мы говорим о липоидах. Под именем липоидов (по терминологии Банга) обозначают все вещества, которые могут быть извлечены из клетки эфиром, или другими сходными растворителями, как алкоголь, хлороформ и пр.

В воде липоиды нерастворимы, но образуют эмульсии, обладающие коллоидальными свойствами.

Липоиды чрезвычайно распространены в природе.

Они составляют постоянную составную часть клетки и, по теории Overton'a, образуют тончайшую клеточную мембрану, которая является своего рода регулятором для всех поступающих или выделяющихся из клетки веществ.

Чтобы несколько подойти к вопросу о роли липоидов при поглощении клетками воды, мы остановились на изучении влияния примесей липоидов на разбухаемость желатины, основываясь на утверждении M. Fischer'a, что „изменения в содержании воды, наблюдаемые в клетках, подвергнутых различным внешним воздействиям, совершенно сходны с теми изменениями, которые могут быть вызваны в различных коллоидах, если их подвергнуть таким-же внешним воздействиям“.

Для опытов мы пользовались самой чистой, не содержащей солей желатиной (gelatine-extra). Пластинки приготавливались всегда по одному и тому-же способу. Сперва готовилась 1% эмульсия требуемого липоида и затем в теплой эмульсии (50°—60° C) растворялось нужное количество желатины (15%). Жидкость выливалась в стеклянные чашки и, после застывания, разрезалась ножом на квадраты одинаковой величины. Эти квадраты выставлялись для просушки при комнатной температуре в течение 6—7 дней и затем досушивались в эксикаторе над хлористым кальцием. Для возможности сравнения результатов нужен безусловно равномерный материал. Незначительные изменения в приготовлении пластинок (изменения в температуре нагревания, в толщине пластинок, продолжительности высушивания и пр.) уже отражаются на конечных результатах.

Процесс связывания пластинками воды изучался следующим образом: пластинки опускались в различные растворы <sup>1)</sup> и, через определенные промежутки времени, взвешивались, чтобы установить количество поглощенной ими воды. Обыкновенно наблюдения

---

<sup>1)</sup> В качестве antisepticum к растворам прибавлялся тимол.

велись в течение 5—6 дней; но нередко уже на 3-ий—4-ый день появляются признаки растворения желатиновых пластинок: они становятся шероховаты и скользки и легко распадаются на куски. Поэтому безусловно верными надо считать только данные первых двух или трех суток.

Все полученные результаты приведены в таблицах и, для наглядности, изображены на кривых.

Относительно разбухания различных коллоидов и особенно желатины существует целый ряд самых тщательных исследований Hofmeister, W. Ostwald, Spiro, Schroeder, Pauli, M. Fischer, Béchhold и др.

Поэтому мы не будем останавливаться на этом вопросе и дадим только краткую сводку результатов, полученных для желатины.

Выяснилось: 1) что в кислотах и щелочах желатина разбухает сильнее, чем в чистой воде; 2) что эквимолекулярные растворы различных кислот и щелочей влияют на разбухание желатины не одинаково; 3) что из солей одни повышают разбухаемость желатины (а именно те соли, которые замедляют желатинизацию), другие понижают разбухаемость (те соли, которые ускоряют желатинизацию); 4) что между нейтральными солями с одной стороны, и кислотами и щелочами с другой, существует известный антагонизм в том смысле, что соли понижают разбухаемость в кислотах и щелочах. Такого антагонизма нет между неэлектролитами и кислотами и щелочами.

Изучая влияние липоидов на разбухаемость желатины, мы остановились главным образом на слабых растворах щелочей, кислот, фосфатов и карбонатов, т. е. на тех растворах, которые ближе подходят к жидкостям живого организма. Из липоидов были исследованы: кефалин, лецитин из мозга, миэлин, куорин и цереброзиды, а также ланолин, как представитель холестерина, и триолеин—как представитель нейтральных жиров. Для первых опытов были взяты очень небольшие концентрации липоидов—0,2%.

Оказалось, что такого рода малые примеси липоидов не отражаются на разбухаемости желатины в исследованных жидкостях. Смесь липоидов и желатины разбухала совершенно так же, как и чистая желатина. Увеличив концентрацию липоидов до 2%, мы получили отклонения от нормальной разбухаемости желатины.

Отклонения эти не особенно велики и характеризуются в общих чертах некоторым повышением разбухаемости в карбонатах, и значительным понижением разбухаемости в кислотах, щелочах и фосфатах. Разбирая влияние отдельных липоидов на разбухаемость желатины, мы получаем следующие данные:

Кефалин—значительно понижает разбухаемость желатины в кислотах и щелочах, а также в монофосфатах и отчасти в дифосфатах; почти не отражается на разбухаемости в карбонатах и в воде.

См. таблицы: №№ 2, 15, 19 и 1, 14, 8.

Лецитин мозга — очень незначительно понижает разбухаемость в щелочах, кислотах и фосфатах, но резко повышает разбухаемость в карбонатах.

См. таблицы: №№ 3, 10, 20 и 1, 9, 18.

Миэлин — сильно понижает разбухаемость в кислотах, щелочах и фосфатах, но резко повышает разбухаемость желатины в карбонатах.

На разбухаемости в воде почти не отражается.

См. таблицы: №№ 4, 16, 21 и 1, 14, 18.

Куорин—сильно понижает разбухаемость желатины в щелочах, но мало отражается на разбухаемости в кислотах и фосфатах.

Разбухаемость в воде куорин несколько повышает, а также значительно повышает разбухаемость в карбонатах.

См. таблицы №№ 5, 17, 22 и 1, 14, 18.

Цереброзиды—сильно понижают разбухаемость в кислотах, щелочах и фосфатах, а также и в воде; разбухаемость в бикарбонатах цереброзиды несколько повышают, оставаясь без влияния на разбухаемость в монокарбонатах.

См. таблицы: №№ 6, 11, 23 и 1, 9, 18.

Ланолин—сильно понижает разбухаемость желатины в кислотах, щелочах и воде, но мало отражается на разбухаемости в фосфатах. Разбухаемость в карбонатах ланолин также несколько понижает.

См. таблицы: №№ 7, 12, 24 и 1, 9, 18.

Триолеин—очень сильно понижает разбухаемость в щелочах но мало отражается на разбухаемости желатины в кислотах, фосфатах, карбонатах и в воде.

См. таблицы: №№ 8, 13, 25 и 1, 9, 18.

Таким образом липоиды, влияя различно на поглощение тех или других растворов, могут в некоторых случаях являться регуляторами процессов разбухания в живой клетке.

Таблица I.

Взбухание желатины с примесью липоидов в щелочах и кислотах.

Время опыта в сутках.	H <sub>2</sub> O	HCL N/20.	HCL N/40.	NaHO N/40.	NaHO N/20.
	Ж е л а т и н а (№ 1).				
1	6,4	17,4	20,0	12,9	14,8
2	8,0	23,3	27,4	18,7	21,4
4	9,6	29,6	34,4	20,8	30,8
5	10,4	31,8	36,0	20,8	раств.
Желатина + кефалин 2% (№ 2).					
1	6,4	17,5	13,8	8,3	10
2	7,8	20,5	16,5	11,2	12,3
4	8,9	22,5	18,1	12,5	13,0
5	8,9	24,2	19,2	раств.	раств.
Желатина + лецитин 2% (№ 3).					
1	5,3	18,6	13,0	14,0	13,1
2	7,8	24,0	18,0	19,0	18,1
4	10,3	29,6	22,5	19,0	22,5
5	10,3	30,6	23,3	19,0	22,5

Время опыта в сутках.	H <sub>2</sub> O	HCL N/20.	HCL N/40.	NaHO N/10.	NaHO N/20.
	Желатина + спингин 2% (№ 4).				
1	6,8	18,6	13,6	8,5	11,4
2	8,8	22,1	15,7	10,7	12,8
4	9,4	24,3	17,8	12,1	13,7
5	9,4	раств.	раств.	12,9	14,3
	Желатина + куорин 2% (№ 5).				
1	8,3	23,8	15,0	11,1	13,7
2	10,4	28,3	20,4	14,6	17,0
	Желатина + куорин 2% (№ 5).				
4	13,3	30,3	22,9	16,5	18,3
5	раств.	31,7	24,2	раств.	раств.
	Желатина + цереброзиды 2% (№ 6).				
1	3,8	13,7	10,0	8,8	8,8
2	5,1	17,1	13,4	10,7	10,7
4	6,5	22,5	18,4	11,7	14,7
5	раств.	23,7	19,4	11,7	14,7
	Желатина + ланолин 2% (№ 7).				
1	4,1	13,2	11,7	4,8	6,0
2	5,3	18,4	15,5	6,5	7,6
4	7,0	22,9	19,3	8,0	10,5
5	7,7	24,5	20,6	9,8	11,1
	Желатина + триолеин 2% (№ 8).				
1	4,8	17,7	13,4	5,8	6,7
2	6,0	23,2	17,2	7,8	8,7
4	7,5	29,0	21,4	10,6	11,6
7	8,7	30,9	23,7	раств.	12,9

Темпер.  
16—18° С.



Таблица II.

Взбухание желатины с примесью липоидов в фосфорнокислых солях.

Время опыта в сутках.	H <sub>2</sub> O	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> N <sub>1/50</sub>	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> N <sub>1/1</sub>	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> N <sub>1/50</sub>	NaHPO <sub>4</sub> N <sub>1/10</sub>	Темпер. 7—9° С.
Ж е л а т и н а (№ 9).						
1	5,0	5,0	5,0	6,4		6,2
2	6,3	6,9	6,3	9,0		7,9
4	8,0	8,3	7,9	10,1		9,5
6	9,0	8,9	8,6	12,2		10,1
Желатина + лецитин 2% (№ 10).						
1	5,3	5,5	3,0	7,6		7,3
2	7,8	7,3	4,5	10,0		9,4
4	10,3	8,4	5,2	12,5		11,3
8	10,3	8,5	5,3	раств.		11,3
Желатина + цереброзиды 2% (№ 11).						
1	3,8	4,0	2,4	4,1		4,0
2	5,1	5,3	3,2	5,6		5,4
4	6,5	6,8	4,3	7,5		8,3
6	6,5	6,8	4,4	раств.		7,3
Желатина + ланолин 2% (№ 12).						
1	4,1	4,5	4,0	5,7		5,3
2	8,3	5,5	5,6	7,1		7,3
4	7,0	7,1	7,5	9,5		9,0
6	7,7	7,7	8,7	раств.		10,0
Желатина + триолеин 2% (№ 13).						
1	4,8	5,3	5,0	6,2		4,8
2	6,0	6,7	6,4	8,1		6,0

Время опыта в сутках.	H <sub>2</sub> O	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> N/50.	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> N/1.	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> N/50.	NaHPO <sub>4</sub> N/10.
Желатина + триолеин 2% (№ 13).					Темпер. 7—9° С.
4	7,5	8,1	8,1	9,0	7,5
6	8,7	8,7	8,7	раств.	8,7
Ж е л а т и н а. (№ 14).					Темпер. 16—18° С.
1	6,4	6,4	4,8	7,7	7,6
2	8,0	8,0	6,0	10,0	9,7
4	9,6	9,6	6,8	11,9	11,0
6	10,4	10,0	6,8	раств.	11,0
Желатина + кефалин (№ 15).					
1	6,4	5,6	3,8	8,7	7,0
2	7,8	6,0	4,6	10,4	8,1
4	8,9	6,3	5,7	10,4	8,7
8	8,9	6,3	5,8	раств.	8,8
Желатина + миэлин (№ 16).					
1	6,8	5,7	3,7	8,3	6,6
2	8,8	7,1	3,9	10,0	8,2
4	9,4	7,2	4,3	10,8	8,3
6	9,4	7,2	4,3	10,8	8,3
Желатина + куорин (№ 17).					
1	8,3	6,9	4,1	8,0	7,5
2	10,4	8,9	4,8	9,1	8,7
4	13,3	10,0	5,8	10,0	9,5
6	раств.	10,0	5,8	раств.	раств.

Таблица III.

Взбухание желатины с примесью липоидов в углекислых щелочах.

Время опыта в сутках.	H <sub>2</sub> O	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> N <sub>1/50</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> N <sub>1/25</sub>	NaHCO <sub>3</sub> N <sub>1/50</sub>	NHCO <sub>3</sub> N <sub>1/25</sub>	Темпер. 20—23° С.
Ж е л а т и н а (№ 18).						
1	7,7	11,7	8,0	10,4		8,6
3	11,7	19,2	11,7	16,8		12,7
4	13,3	21,0	13,0	18,2		14,0
5	15,0	22,0	13,6	19,5		14,8
Желатина + кефалин 2% (№ 19).						
1	10,9	17,0	10,9	13,3		11,0
3	13,7	20,0	12,7	17,5		14,0
4	14,2	20,5	13,8	19,0		14,8
5	14,8	21,0	14,5	20,6		15,0
Желатина + лецитин 2% (№ 20).						
1	7,2	20,0	12,2	18,7		15,0
3	9,8	26,6	14,6	26,2		20,0
5	11,2	28,0	16,6	28,7		22,5
Желатина + миелин 2% (№ 21)						
1	10,0	11,0	24,0	12,0		15,0
3	14,0	12,0	30,0	14,0		23,0
5	16,0	14,0	31,0	17,0		29,0
Желатина + куорин 2% (№ 22).						
1	8,8	23,3	10,0	16,2		12,7
3	13,3	26,6	12,2	22,5		17,7
4	14,0	27,8	14,0	23,0		18,4
5	14,4	28,3	14,0	23,1		18,8

Время опыта в сутках.	Желатина + цереброзиды 2% (№ 23).					Темпер. 20—23° С.
	H <sub>2</sub> O	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> N <sub>50</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> N <sub>25</sub>	NaHCO <sub>3</sub> N <sub>50</sub>	NHCO <sub>3</sub> H <sub>25</sub>	
1	7,2	10,7	7,2	8,4	8,4	8,4
3	10,4	16,5	10,0	14,0	14,2	14,2
4	11,2	17,0	11,0	15,5	15,7	15,7
5	раств.	18,0	12,0	16,8	16,8	16,8
Желатина + ланолин 2% (№ 24).						
1	5,4	6,5	10,4	7,9	7,5	7,5
3	8,6	10,0	16,0	12,9	13,7	13,7
5	11,4	12,1	18,8	15,4	14,1	14,1
Желатина + триолеин 2% (№ 25).						
1	7,7	11,2	7,0	9,2	8,3	8,3
3	10,7	17,5	10,0	13,0	12,9	12,9
5	11,1	20,2	10,8	16,2	15,4	15,4

### Литература.

- H. Bechhold—Die Kolloide in Biologie & Medizin. (1912). Dresden.  
 I. Bang.—Chemie & Biochemie der Lipide. (1911). Wiesbaden.  
 M. Fischer.—Das Oedem. („Отек“ пер. Эпштейна). 1913.  
 Hamburger—Osmotischer Druck & Ionenlehre. (1904). Wiesbaden.  
 Hofmeister—Arch. f. exper. Pathol. & Pharm. 27. 395 & 28 210.  
 Korányi & Richter.—Physikalische chemie & Medizin.  
 W. Ostwald.—Grundriss der Kolloidchemie.  
 „ Pflügers Arch. 118 (1905) 568.  
 „ Arch. f. die Anat. und Physiol. 111 (1906) 581.  
 P. Overton.—„Ueber den Mechanismus der Resorption & der Sekretion“—  
 Nagels Handbuch der Physiologie des Menschen Bd. II (1907).  
 Pauli.—Ergebnisse der Physiol. 6 (1907) 121.  
 „ Pflügers Arch. 67 (1897) 219.  
 Schroeder.—„Ueber Erstarrungs & Quellungserscheinungen von Gelatine“  
 Zeit. f. physik. chemie 45 (1903) 106.  
 Spiro.—„Ueber Lösung & Quellung der kolloide Beiträge z. chem. Physiol.  
 & Pathol. 5. 276 (1904).  
 I. Traube.—Ueber Oberflächenspannung & Flockung kolloider Systeme  
 1912. Leipzig. Pflügers Arch. 140 (1911) 109.  
 Янек.—Дисперсионология. (1915).

## О влиянии алифатических алкоголей на переваривание эластина пепсином <sup>1)</sup>.

Л. К. СМОРОДИНЦЕВОЙ.

(Из Биохимического Института Московской Государственной Высшей Медицинской Школы).

(1 декабря 1921 г.).

Вопрос о влиянии алкоголей, особенно этилового спирта, на секрецию желудочного сока, многократно подвергавшийся исследованию, повидимому, выяснен в достаточной степени и решен положительно, хотя отнюдь нельзя считать алкоголь специфическим сокогонным средством для желез желудка. Литература на эту тему собрана в интересной монографии Егорова <sup>2)</sup>.

Что касается влияния алкоголей на самый процесс переваривания белков, действия их на силу фермента, то здесь существуют разногласия, в частности по вопросу о количестве действующего спирта.

По указаниям некоторых исследователей <sup>3)</sup>, лишь 20% этиловый спирт останавливает переваривание белков, при 10% его в среде процесс течет беспрепятственно; по Кликовичу и Thibault, он задерживается 5%-ным спиртом <sup>4)</sup>, Laborde <sup>5)</sup> и Schütz <sup>6)</sup> нашли, что вредит пепсину уже 2% раствор этилового и пропилового спиртов; метиловый, изобутиловый спирты и глицерин,

<sup>1)</sup> Доложено на конференции Биохимического Института 14/xi 21 г.

<sup>2)</sup> А. С. Егоров: Влияние этилового алкоголя на интенсивность выделения желудочного сока. Киев. 1912 г.

<sup>3)</sup> W. Buchner, Arch. f. klin. Med. 29, 537 (1881); Schellhaas, D. Arch. klin. Med. 36 (1885).

<sup>4)</sup> С. К. Кликович. Ежегод. клин. газ. 6, 217 (1886). Virch. Arch. 102 360 (1885); Thibault, Prepar. off. de pepsine. Thèse de Paris 1902 г.

<sup>5)</sup> E. Laborde, Soc. biol. 51, 821 (1899).

<sup>6)</sup> Schütz, Prag. med. Ws. 1885; M. Ogata, Arch. f. Hyg. 3, 204 (1885).

наоборот, ускоряют переваривание белков, по Linossier'же<sup>1)</sup>, алкоголя, содержащие свыше двух атомов углерода в частице, сильнее задерживают пепсиновое переваривание белков, чем винный спирт.

Химически спирты могут влиять на пепсин двояким образом: своими радикалами и гидроксильной группой. По способности отщеплять гидроксильные ионы в растворе и давать соединения с кислотами (в сложных эфирах), спирты соответствуют щелочам. В виду чрезвычайной чувствительности пепсина по отношению к ионам гидроксила, при чем оказалось, что катионы не имеют значения<sup>2)</sup>, мне представлялось интересным выяснить, влияют ли спирты на пепсин в силу своей „основной“ функции — тогда радикалы в эквимолекулярных растворах не должны были бы действовать, — или же сами алкогольные радикалы при этом имеют значение?

Известно ведь, что фармакологическое действие алкоголей на организм возрастает вместе с увеличением их молекулярного веса, так что пропиловый алкоголь, напр., вдвое более ядовит, чем этиловый<sup>3)</sup>; еще менее ядовит метиловый спирт: смертельной дозой для крысы является 8, 7 — 12,8 гр. метилового и 3 — 5,75 гр. этилового спирта pro kilo веса животного<sup>4)</sup>. Причина этого факта остается не совсем понятной, потому что с увеличением молекулярного веса химическая активность радикалов обычно падает, как можно судить, напр., по термическим эффектам при получении магнией—органических соединений<sup>5)</sup>.

Было бы очень желательно узнать степень диссоциации гидроксильных ионов в различных спиртах и тогда легче было бы решить, зависит ли установленное нами влияние алкоголей от гидроксидов или от радикалов.

Помимо химических свойств, следует учитывать и физическое влияние спиртов. Пепсин не растворяется в крепком спирте, который его осаждает из растворов и таким путем может инактивировать; высшие алкоголи не растворяются в воде и потому не могут

<sup>1)</sup> G. Linossier, Soc. biol. 51, 887 (1899).

<sup>2)</sup> И. А. Смородинцев, Рус. физ. ж. 4.

<sup>3)</sup> A. Heffter u. Juckenanc, Viert. ger. Med. 58, 1 (1919); B. C. 21, 478.

<sup>4)</sup> A. Loewy u. R. von der Heide, Bioch. Zs. 86, 195 (1917).

<sup>5)</sup> Срав. мои исследования совместно с проф. В. В. Челинцевым, Учен. Зап. Моск. Univ., отд. естеств.-истор. вып. 24, стр. 119 (1908) и др.

применяться в больших концентрациях. По H $\ddot{o}$ ber'у, малые дозы алкоголя благоприятствуют перевариванию белков, потому что способствуют набуханию их лучше, чем вода; большие дозы действуют как раз обратно.

Отсутствие указаний на точную дозировку и разнородность условий опытов затрудняют сравнение результатов и не позволяют с уверенностью выяснить причину и механизм влияния спиртов на пепсиновое переваривание белков по имеющимся литературным данным.

Эти противоречия в показаниях авторов относительно количества задерживающего алкоголя, несомненно, зависят от неодинаковости условий опытов и различия перевариваемых белков. При строго количественных и однородных опытах можно было надеяться на большую определенность.

С этой именно целью и было предпринято настоящее исследование.

В качестве удобного объекта для изучения был взят эдестин <sup>1)</sup>. Мы стремились получить ответ на два вопроса: 1) ускоряет или замедляет процесс переваривания белка алкоголь данной концентрации, и 2) какова минимальная концентрация алкоголя, при которой он способен действовать на переваривание белков.

Для испытания брались свежее перегнанные препараты алкоголя, почти исключительно фирмы Kahlbaum с постоянной температурой кипения.

Для ответа на первый вопрос постановка опыта была такова <sup>1)</sup>: в ряд пробирок, кроме первой, наливалось по 1 к. с. воды и затем в 1 и 2 пробирки вливалось по 1 к. с. раствора пепсина (1 гр. сухого препарата: 25 к. с.  $\frac{1}{10}$  HCl: 25 к. с. глицерина); содержимое второй пробирки тщательно перемешивалось и при помощи пипетки 1 к. с. смеси переносился в третью пробирку, из нее таким же способом в четвертую и т. д.; из последней пробирки 1 к. с. выбрасывался вон. В результате этой операции каждая следующая пробирка содержит фермента вдвое меньше, чем предшествующая. По окончании распределения фермента во все пробирки добавлялось по 1 к. с. испытуемого раствора алкоголя, а через 10 минут 2 к. с. 1% раствора эдестина в 0,1% соляной кислоте. В кон-

<sup>1)</sup> E. Fuld u. L. Levison. Bioch. Zs. 6, 473 (1907).

<sup>1)</sup> И. А. Смородинцев. Ферм. раст. и жив. цар. ч. 3, стр. 102, 1921 г.

трольный ряд пробирок вместо спирта прибавлялось по 1 к. с. воды. По истечении 30-минутного стояния при комнатной температуре во все пробирки приливалось по  $1/2$  к. с. насыщенного раствора поваренной соли. В расчет принималась первая пробирка, в которой не оказывалось мути, потому что в этой пробирке как раз именно и содержалось наименьшее количество фермента, которое способно при данных условиях переварить 2 к. с. эдестина.

Для установления минимальной задерживающей концентрации алкоголя, в ряд пробирок распределялось уменьшающееся количество алкоголя, подобно распределению пепсина, и во все пробирки добавлялось по 1 к. с. раствора пепсина в таком разведении, в котором он только что может переварить 2 к. с. эдестина, и затем, через 10 минут, приливался этот белок.

Для определения ускоряющей концентрации алкоголя, последний распределялся в ряд пробирок в уменьшающихся количествах, и всюду добавлялся пепсин в таком разведении, которое было недостаточно для переваривания двух куб. сент. эдестина (вычисляется на основании содержания пепсина в той пробирке, которая тотчас следует за содержащей наименьшее достаточное для переваривания количество фермента). Так как все эти опыты со всеми исследованными алкоголями в концентрации от 30 норм. до 0,01 норм. дали отрицательный результат, то протоколы их излишне приводить, и приходится лишь констатировать, что ни один из изученных нами спиртов при указанных условиях не ускоряет переваривания эдестина.

Подобные опыты были проделаны с глицерином, и оказалось, что ни ускоряющего, ни задерживающего влияния на переваривания эдестина он не оказывает.



Таблица I.

Метиловый спирт  $\text{CH}_3\text{OH}$ , перегнанный над натрием, темп. кипен.  $66^\circ$ .

№№ опытов.	Концентрация спирта.	Концентрация фермента.	№№ первых прозрач. пробирок.	Количество пепсиновых единиц.
1	Дестилир. вода . . .	1% Pepsinum Grüblera	7	128
2	$\frac{1}{10}$ норм. . . . .	"	7	128
3	$\frac{1}{5}$ " . . . . .	"	7	128
4	$\frac{1}{2}$ " . . . . .	"	7	128
5	$\frac{1}{2}$ " . . . . .	"	7	128
6	Дестилир. вода . . .	4% Pepsinum Rossicum	5	32
7	1 норм. . . . .	"	5	32
8	2 " . . . . .	"	5	32
9	3 " . . . . .	"	5	32
10	Дестилир. вода . . .	4% Pepsinum Kahlbaum	6	64
11	5 норм. . . . .	"	6	64
12	8 " . . . . .	"	6	64
13	10 " . . . . .	4% Pepsinum Rossicum	5	32
14	20 " . . . . .	"	5	32
15	30 " . . . . .	"	4	16
16	Абсолютный . . . .	"	4	16
17	20% водный раствор	"	5	32



Таблица II.  
Метиловый спирт.

№№ опытов.	Концентрация алкоголя.	Концентрация фермента.	№№ первых про- зрачн. про- бирок.	Количество пепсиновых единиц.
18	1/5 норм. . . . .	4 <sup>0</sup> / <sub>0</sub> Pepsinum Rossicum	5	32
19	Дестилир. вода . .	"	5	32
20	" " . . .	4 <sup>0</sup> / <sub>0</sub> Pepsinum Kahlbaum	6	64
21	1/5 норм. . . . .	"	6	64
22	1/5 " . . . . .	"	6	64
23	Норм. . . . .	8 <sup>0</sup> / <sub>0</sub> Pepsinum Rossicum	6	64
24	Дестилир. вода . .	"	6	64
25	" " . . .	0,1 <sup>0</sup> / <sub>0</sub> Pepsinum Grübler'a	4	16
26	Норм. . . . .	"	4	16
27	5 норм. . . . .	"	4	16
28	2 " . . . . .	4 <sup>0</sup> / <sub>0</sub> Pepsinum Kahlbaum	6	64
29	10 " . . . . .	"	6	64
30	20 " . . . . .	"	6	64
31	30 " . . . . .	"	5	32
32	Абсолютный . . .	"	5	32
33	20 <sup>0</sup> / <sub>0</sub> водный раств.	"	6	64

Таблица III.  
Метиловый спирт.

№№ опытов.	Концентрация алкоголя.	Концентрация фермента.	№№ первых про- зрачн. про- бирок.	Задерживающая концентрация.		
				Молекуляр- ная.	0/0 в смеси.	
34	1/10 норм. . . . .	Pepsinum Kahlbaum 1 : 32	В с е п р о з р а ч н ы.	—	—	
35	1/5 " . . . . .	"		—	—	
36	1/4 " . . . . .	"		—	—	
37	1/3 " . . . . .	Pepsinum Rossicum 1 : 16		—	—	
38	1/2 " . . . . .	"		—	—	
39	Норм. . . . .	"		—	—	
40	2 норм. . . . .	Pepsinum Grübler'a 1 : 64		—	—	
41	3 " . . . . .	"		—	—	
42	5 " . . . . .	"		—	—	
43	8 " . . . . .	Pepsinum Kahlbaum 1 : 32		—	—	
44	10 " . . . . .	"		—	—	
45	20 " . . . . .	"		—	—	
46	Абсолютный . . . .	"		2	30 н.	25
47	20% водный раств.	"		—	—	—

Таблица IV.

Этиловый спирт  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , температура кипения  $78^\circ$ .

№№ опытов.	Концентрация алкоголя.	Концентрация фермента.	№№ первых про- зрачн. про- бирок.	Количество пепсиновых единиц.
48	Дестилир. вода . .	Pepsinum Grübler'a 0,2%	4	16
49	0,08 норм. . . . .	"	4	16
50	$\frac{1}{10}$ " . . . . .	Pepsinum Kahlbaum 4%	6	64
51	Дестилир. вода . .	"	6	64
52	$\frac{1}{8}$ норм. . . . .	"	6	64
53	$\frac{1}{2}$ " . . . . .	"	6	64
54	" " . . . . .	Pepsinum Rossicum 4%	5	32
55	Дестилир. вода . .	"	5	32
56	Норм. . . . .	"	5	32
57	2 норм. . . . .	"	5	32
58	3 " . . . . .	"	4	16
59	5 " . . . . .	"	3	8
60	10 " . . . . .	"	3	8
61	" " . . . . .	Pepsinum Kahlbaum 4%	4	16

Таблица V.  
Этиловый спирт.

№№ опытов.	Концентрация алкоголя.	Концентрация фермента.	№ № первых про- зрачн. про- бирок.	Задерживающая концентрация.	
				Молекуляр- ная.	о/о % в смеси.
62	1/10 норм. . . . .	Pepsinum Kahlbaum 1 : 32	—	—	—
63	1/6 " . . . . .	"	—	—	—
64	1/4 " . . . . .	"	—	—	—
65	1/3 " . . . . .	Pepsinum Rossicum 1 : 16	—	—	—
66	1/2 " . . . . .	"	—	—	—
67	Норм. . . . .	"	—	—	—
68	" . . . . .	Pepsinum Kahlbaum 1 : 32	—	—	—
69	" . . . . .	"	—	—	—
70	2 норм. . . . .	"	—	—	—
71	3 " . . . . .	Pepsinum Rossicum 1 : 16	2	3 н.	—
72	" " . . . . .	Pepsinum Kahlbaum 1 : 32	2	3 н.	—
73	5 " . . . . .	"	3	2,5 н.	2,875
74	" " . . . . .	Pepsinum Rossicum 1 : 16	3	2,5 н.	2,875
75	50% раствор . . .	"	4	2,5 н.	2,875
76	10 норм. . . . .	"	4	2,5 н.	2,875
77	Абсолютный . . .	"	Все мутны.	—	—

Таблица VI.

Пропиловый алкоголь нормальный  $\text{CH}_3$ .  $\text{CH}_2$ .  $\text{CH}_2$  OH. температура кипения 97 — 98°.

№№ опытов.	Концентрация алкоголя.	Концентрация фермента.	№№ первых про- зрачн. про- бирок.	Количество пепсиновых единиц.
78	Дестилир. вода . .	Pepsinum Rossicum 4 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	5	32
79	1 <sup>1</sup> / <sub>10</sub> норм. . . . .	"	5	32
80	1 <sup>1</sup> / <sub>5</sub> " . . . . .	"	5	32
81	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> " . . . . .	"	5	32
82	" . . . . .	Pepsinum Kahlbaum 4 / <sub>0</sub>	6	64
83	Дестилир. вода . .	"	6	64
84	Норм. . . . .	"	6	64
85	2 норм. . . . .	"	6	64
86	3 " . . . . .	"	5	32
87	5 " . . . . .	"	5	32
88	10 " . . . . .	"	4	16
89	" . . . . .	Pepsinum Rossicum 4 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	3	8
90	" . . . . .	"	4	16

Таблица VII.

Пропиловый спирт нормальный.

№№ опытов.	Концентрация алкоголя.	Концентрация фермента.	№ № первых про- зрачн. про- бирок.	Задерживающая концентрация.		
				Молекуляр- ная.	‰ в смеси.	
91	$\frac{1}{10}$ норм. . . . .	Pepsinum Rossicum 1 : 16	Все прозрачны.	—	—	
92	$\frac{1}{6}$ " . . . . .	"		—	—	
93	$\frac{1}{4}$ " . . . . .	"		—	—	
94	$\frac{1}{2}$ " . . . . .	"		—	—	
95	Норм. . . . .	"		—	—	
96	" . . . . .	Pepsinum Kahlbaum 1 : 32		—	—	
97	2 норм. . . . .	"		—	—	
98	3 " . . . . .	"		2	3 н.	4,5
99	5 " . . . . .	"		3	2,5 н.	3,75
100	" . . . . .	Pepsinum Rossicum 1 : 16		3	2,5 н.	3,75
101	10 " . . . . .	"	4	2,5 н.	3,75	
102	" . . . . . <sup>1)</sup>	"	4	2,5 н.	3,75	
103	" . . . . .	Pepsinum Kahlbaum 1 : 32	4	2,5 н.	3,75	
104	" . . . . .	Pepsinum Grübler'a 1 : 64	4	2,5 н.	3,75	

<sup>1)</sup> Эдестин добавлен раньше пепсина.

Таблица VIII.

Изопропиловый спирт  $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$  температур. кип.  $81^\circ$ .

№№ опытов.	Концентрация алкоголя.	Концентрация фермента.	№№ первых про- зрачн. про- бирок.	Количество пепсиновых единиц.
105	Дестил. вода . . . .	Pepsinum Rossicum 4%	5	32
106	$\frac{1}{10}$ норм. . . . .	"	5	32
107	$\frac{1}{6}$ " . . . . .	"	5	32
108	" . . . . .	Pepsinum Kahlbaum 4%	6.	64
109	$\frac{1}{2}$ " . . . . .	"	6	64
110	Дестил. вода . . . .	"	6	64
111	Норм. . . . .	"	6	64
112	2 норм. . . . .	"	6	64
113	3 " . . . . .	"	5	32
114	" . . . . .	Pepsinum Rossicum 4%	4	16
115	5 " . . . . .	"	4 <sup>*</sup>	16
116	10 " <sup>1)</sup> . . . . .	"	3	8
117	" . . . . .	"	3	8
118	" . . . . .	Pepsinum Kahlbaum 4%	4	16

<sup>1)</sup> Эдестин добавлен раньше алкоголя.



Таблица IX.  
Изопропиловый спирт.

№№ опытов.	Концентрация алкоголя.	Концентрация фермента.	№ № первых про- зрачн. про- бирок.	Задерживающая концентрация.	
				Молекуляр- ная.	% <sup>0/0</sup> в смеси.
119	$\frac{1}{10}$ норм. . . .	Pepsinum Kahlbaum 1 : 32	—	—	—
120	$\frac{1}{5}$ " . . . .	"	—	—	—
121	$\frac{1}{2}$ " . . . .	"	—	—	—
122	" . . . .	Pepsinum Rossicum 1 : 16	—	—	—
123	" . . . .	"	—	—	—
124	" . . . .	"	—	—	—
125	" . . . .	"	—	—	—
126	2 " . . . .	"	—	—	—
127	3 " . . . .	"	2	3 н.	4,5
128	" . . . .	Pepsinum Kahlbaum 1 : 32	2	3 н.	4,5
129	5 " . . . .	"	3	2,5 н.	3,75
130	" . . . .	"	3	2,5 н.	3,75
131	10 " . . . .	"	4	2,5 н.	3,75
132	" <sup>1)</sup> . . . .	"	4	2,5 н.	—
133	" . . . .	Pepsinum Rossicum 1 : 16	4	2,5 н.	3,75

<sup>1)</sup> Эдестин прибавлен раньше пепсина.

Таблица X.

Бутиловый спирт нормальный  $\text{CH}_3$ .  $\text{CH}_2$ .  $\text{CH}_2$ .  $\text{CH}_2$  OH темпер. кип.  $117^\circ$ .

№№ опытов.	Концентрация алкоголя.	Концентрация фермента.	№№ первых про- зрачн. про- бирок.	Количество пепсиновых единиц.	
134	Дестил. вода . . . . .	Pepsinum Rossicum 4 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	5	32	
135	1/10 норм. . . . .	"	5	32	
136	1/2 " . . . . .	"	5	32	
137	" . . . . .	"	4	16	
138	2 норм. в 20 <sup>o</sup> / <sub>o</sub> $\text{CH}_3\text{OH}$	"	4	16	
139	"	Pepsinum Kahlbaum 4 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	5	32	
140	Дестил. вода . . . . .	"	6	64	
141	2 норм. в 20 <sup>o</sup> / <sub>o</sub> $\text{CH}_3\text{OH}$	"	5	32	

Таблица XI.

Бутиловый спирт нормальный.

№№ опытов.	Концентрация алкоголя.	Концентрация фермента.	№№ первых про- зрачн. про- бирок.	Задерживающая концентрация.	
				Молекуляр- ная.	% <sup>o</sup> / <sub>o</sub> в смеси.
142	1/10 норм. . . . .	Pepsinum Rossicum 1 : 16	—	—	—
143	1/2 " . . . . .	"	—	—	—
144	" . . . . .	"	2	н.	1,85
145	2 н. в 20 <sup>o</sup> / <sub>o</sub> $\text{CH}_3\text{OH}$	Pepsinum Grübler'a 0,1 <sup>o</sup> / <sub>o</sub> 1 : 8	3	н.	1,85
146	"	"	3	н.	1,85
147	"	Pepsinum Kahlbaum 1 : 32	3	н.	1,85

Таблица XII.

Изобутиловый спирт  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{CH. CH}_2 \text{ OH}$  темпер. кипен. 108°.

№№ опытов.	Концентрация алкоголя.	Концентрация фермента.	№№ первых про- зрачн. про- бирок.	Количество пепсиновых единиц.	
148	Дестил. вода . . . .	Pepsinum Kahlbaum 4 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	6		64
149	$\frac{1}{10}$ норм. . . . .	"	6		64
150	$\frac{1}{2}$ " . . . . .	"	6		64
151	" . . . . .	"	5		32
152	2 н. в 20 <sup>0</sup> / <sub>0</sub> CH <sub>3</sub> OH .	"	5		32
153	" . . . . .	"	5		32
154	" . . . . .	Pepsinum Rossicum 4 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	4		16
155	Дестил. вода . . . .	"	5		32

Таблица XIII.

Изобутиловый спирт.

№№ опытов.	Концентрация алкоголя.	Концентрация фермента.	№№ первых про- зрачн. про- бирок.	Задерживающая концентрация.	
				Молекуляр- ная.	$\frac{0}{0}$ / <sub>0</sub> в смеси.
156	$\frac{1}{10}$ норм. . . . .	Pepsinum Kahlbaum 1 : 32	—	—	—
157	$\frac{1}{2}$ " . . . . .	"	—	—	—
158	" . . . . .	"	2	н.	1,85
159	10 <sup>0</sup> / <sub>0</sub> (водн. насы- щенной)	"	2	н.	1,85
160	2 н. в 20 <sup>0</sup> / <sub>0</sub> CH <sub>3</sub> OH	"	2	н.	1,85
161	" . . . . .	"	2	н.	1,85
162	" . . . . .	Pepsinum Rossicum 1 : 16	2	н.	1,85

Таблица XIV.

Изоамиловый спирт  $(\text{CH}_3)_2 \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$  темпер. кип. 129 — 130°.

№№ опытов.	Концентрация алкоголя.	Концентрация фермента.	№№ первых про- зрачн. про- бирок.	Количество пепсиновых единиц.	
163	Дестил. вода . . .	Pepsinum Rossicum 4%	5		32
164	1/10 норм. 1) . . .	"	5		32
165	1/8 " . . . . .	"	5		32
166	1/5 " . . . . .	"	5		32
167	1/3 " . . . . .	"	4		16
168	" . . . . .	"	4		16

Таблица XV.

Изоамиловый спирт.

№№ опытов.	Концентрация алкоголя.	Концентрация фермента.	№№ первых про- зрачн. про- бирок.	Задерживающая концентрация.	
				Молекуляр- ная.	% % в смеси.
169	1/10 норм. . . . .	Pepsinum Rossicum 1 : 16	Все	—	—
170	1/5 " . . . . .	"	"	—	—
171	1/3 " . . . . .	"	2	1/3 н.	0,75
172	1/3 " . . . . .	"	2	1/3 н.	0,75

1) Раствор в 20% метиловом спирте.

Сравнительная таблица XVI.

Pepsinum Rossicum 1:16.

№№ опытов.	Род алкоголя.	Концентрация.	№№ первых про- зрачн. про- бирок.	Задерживающая концентрация.	
				Молекуляр- ная.	‰ в смеси.
173	Метиловый спирт .	Нормальный . . .	—	—	—
174	„ „ .	2,5 норм. . . . .	—	—	—
175	„ „ .	30 „ . . . . .	2	30 н.	25
176	Этиловый . . . .	Нормальный . . .	—	—	—
177	„ . . . . .	2,5 норм. . . . .	2	2,5 н.	2,875
178	Пропиловый нор- мальный . . .	Нормальный . . .	—	—	—
179	„ . . . . .	2,5 норм. . . . .	2	2,5 н.	3,75
180	Изопропиловый .	Нормальный . . .	—	—	—
181	„ . . . . .	2,5 норм. . . . .	2	2,5 н.	3,75
182	Бутиловый нор- мальный . . .	Нормальный . . .	2	н.	1,85
183	„ . . . . .	2 норм. . . . .	3	н.	1,85
184	Изобутиловый . .	Нормальный . . .	2	н.	1,85
185	„ . . . . .	2 норм. . . . .	3	н.	1,85
186	Изоамиловый спирт брожения . .	1/2 норм. . . . .	2	1/3 н.	0,75

### В ы в о д ы.

3) Фармакологическое правило о влиянии алкоголей на организм применимо и к пепсину: вредное действие алкоголей на пепсин возрастает вместе с увеличением числа атомов углерода в их частице.

2) Этиловый спирт представляет исключение из этого правила, превосходя по действию пропиловый и изопропиловый спирты.

3) Этиловый спирт вредит пепсину уже при 2—3% содержания его в среде.

4) Изомерия спиртов не влияет на их активность в отношении пепсина.

5) Только этиловый и оба пропиловых спирта обнаружили одинаковое действие в эквимолекулярных растворах.

6) Ядовитое влияние на организм плохо очищенной водки (самогонки) зависит, несомненно, от большей примеси в ней высших алкоголей, особенно изоамилового (амиловый спирт брожения, сивушное масло).

7) Изоамиловый спирт вчетверо более ядовит, чем этиловый, и в 30 раз ядовитее метилового.

8) При удлинении цепи на  $\text{CH}_2$  ядовитость увеличивается приблизительно в 2 раза.

9) Глицерин не оказывает ни ускоряющего, ни задерживающего влияния на переваривание эдестина пепсином.

---

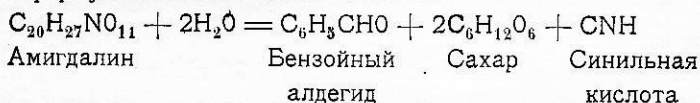
# Глюкозидаза в спинномозговой жидкости, как показатель деструктивных процессов в центральной нервной системе.

И. А. ОССОВСКОГО.

(Из лаборатории физиологической химии Петроградского Медицинского Института).

(Поступила 1 Мая 1919 г.).

При исследовании содержания мозга на ферменты <sup>1)</sup> нами было установлено присутствие в нем глюкозидазы, фермента разлагающего глюкозиды, причем с преобладанием последнего в сером веществе. Амигдалин напр. разлагается мозговою тканью на все свои составные части так же, как эмульсином, и в продуктах разложения мы находим бензойный альдегид, сахар и синильную кислоту, согласно формуле:



Факт этот представляет, как было уже указано в другой нашей работе, теоретический интерес и может представить также большой клиническо-диагностический интерес. Дело в том, что глюкозидазы, очень распространенные и легко обнаруживаемые в растительном царстве, равно и у низших животных, — у высших животных, в частности в тканях человека почти совсем не находились <sup>2)</sup>.

Литературные данные относительно присутствия интересующего нас фермента в мозгу очень скудны. В большинстве случаев мозг на глюкозидазу вовсе не исследовался, а в тех немногих случаях, где он подвергался исследованию (Wróblewski, Higuchi и нек. др.), результаты получались отрицательные. Таким образом положительных данных относительно глюкозидазы в ткани мозга вовсе не имеется.

<sup>1)</sup> И. А. Оссовский. К вопросу о ферментах мозга (I). Русский Физиологический журнал 1918 г.

<sup>2)</sup> Литература по данному вопросу приводится в указанной работе в Русск. Физиолог. Журн.

У нас глюкозидаза была обнаружена, во всех исследованных нами мозгах, без исключения. Испытывалась она действием на амигдалин и салицин, причем субстратом служила мозговая ткань душевно здоровых больных, умерших от соматических заболеваний, обычно не дающих изменений в центральной нервной системе.

Имея в виду, что при патологических процессах в центральной нервной системе, связанных с деструкцией мозговой ткани, продукты распада, а вместе с ними и ферменты всасываются лимфатическими сосудами, — представляется вероятным, что в разгаре процесса продукты разложения и ферменты должны накапливаться легче и раньше всего в церебро-спинальной жидкости, топографически наиболее близко расположенной к мозгу. С другой стороны обнаружение специфичных *resp* характерных для мозга ферментов или химических соединений косвенно указывало бы на деструкцию мозговой ткани.

Исходя из этих соображений, нами поставлен был ряд опытов, имевших целью проверку только-что указанных предпосылок, а именно производилось испытание церебро-спинальной жидкости на глюкозидазу в разных клинических случаях. Результаты этих опытов, в общем подтверждающих наше предположение, приводятся в прилагаемой таблице.

Общее количество опытов (около 20-и), равно трудности, на которые мы наталкивались при их выполнении, не дают возможности сейчас же в окончательной форме оценить значение и пределы применимости реакции, — тем не менее определенность уже полученных результатов заслуживает внимания и требует проверки их на обширном клиническом материале.

Постановка опытов у нас была следующая.

К стерильно полученной церебро-спинальной жидкости (1—3 к.с.) добавлялись 10 — 20 к.с. 1% раствора амигдалина, после чего смесь эта ставилась в термостат при  $t^{\circ}$  37° на 1, реже 2 дня. После 48-и часов смесь (церебро-спин. жидкость + раствор амигдалина) удалялась из термостата, причем 5 к.с. ее брались для реакции Фелинга. Положительная реакция, указывая на присутствие сахара в смеси, вместе с тем указывает на разложение амигдалина (см. вышеприведенную формулу), т. е. на наличность глюкозидазы в цер-спин. жидкости. На 5 к.с. мы брали обыкновенно 2 к.с. Фелингова реактива. Иногда характерный горько-миндальный запах еще до пробы на сахар указывал на расщепление амигдалина.



Одновременно с опытом ставились следующие контроли:

1) Проба с фелинговым раствором одной церебро-спин. жидкости без раствора амигдалина с целью проверить восстанавливающие свойства самой жидкости. В литературе имеются указания на то, что свежая церебро-спинальная жидкость дает реакцию восстановления, с течением времени исчезающую. Этим, вероятно, следует объяснить, что у нас церебро-спинальная жидкость давала отрицательного феллинга, так как опыты ставились не раньше 12 — 24 часов после пункции.

В одном случае (см. таблицу, оп. 4) тетануса, где пункция производилась под хлороформным наркозом, церебро-спинальная жидкость уже в самом начале дала резкую, кирпично-красную реакцию, которая сохранилась и после продержания жидкости в термостате. Здесь повидимому небольшие следы хлороформа достаточные для положительного выпада реакции. Факт этот, в связи со свойством некоторых лекарственных веществ давать реакцию восстановления, требует особой осторожности при оценке результатов опытов. Следует в каждом отдельном клиническом случае иметь сведения о приеме больным тех или других лекарств.

2) Одновременно с опытной смесью (cerebro-спин. жидкость + амигдалин) в термостатах ставились: а) инактивированная кипячением церебро-спинальная жидкость с раствором амигдалина в указанной выше пропорции и б) один раствор амигдалина без церебро-спинальной жидкости.

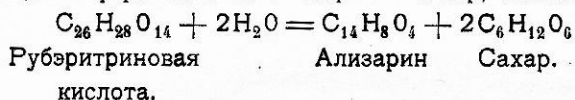
При оценке результатов опыта всегда принималось во внимание исключительно сравнение опыта с контролями и положительной (+) считали реакцию в опытной смеси при отрицательном Фелинге в контролях.

К сожалению, не всегда удавалось ставить все контроли за неимением в нашем распоряжении достаточного количества церебро-спинальной жидкости. В таких случаях отставлялся контроль с одной церебро-спинальной жидкостью: сравнение остальных контролей с опытной смесью в достаточной степени обеспечивает от ошибочных выводов.

Ограничиваясь пока приведенными данными, отмечу, что в лаборатории проф. Словцова ведутся дальнейшие исследования по затронутому здесь вопросу и будут опубликовываться, по мере накопления более обширного и в связи с клиникой материала, а также по мере технических улучшений в постановке опытов.

№	Реакция Фелинга в опытной смеси.	Краткий перечень симптомов resp. клинический диагноз.	Примечания.
1	+	Атрофия п.в. opticorum, повышенные рефлексы сухожилий, задержка мочи.	Nonne-Apelt полож. Wassermann в крови полож.
2	—	2-х - сторонний периферический паралич. Глухота.	Wasserm. в церебр.-спинжидк. положит.
3	+	Meningomyelitis. Спастическая параплегия нижних конечностей. Церебральных явл. нет.	
4	+	Tetanus.	См. объяснение в тексте.
5	+	Encephalitis. Паралич левосторонний. Афазия.	
6	—	Meningitis tuberculosa. Головные боли, рвота. Керниг. правостор. легк. парез. facialis'a.	Wassermann отрицат. Nonne-Apelt положит.
7	—	Тот же случай, по истечении нескольких дней.	
8	+	Laesio cerebri organica.	
9	+	Laesio cerebri organica.	Wassermann в крови отрицат. в ц.-с. ж. полож.
10	—	Meningitis. Повышенная t°, бессознат. состояние, вялость зрачковой реакции.	Повыш. давление ц.—с. ж. Wassermann отрицателн. Nonne-Apelt резко полож.
11	—	Тот же случай. Резкое ухудшение.	Исследование производилось с недельными промежутками.
12	—	Idem.	
13	+	Рефлекторная неподвижность зрачков. Психическое расстройство.	Wassermann положит.

В последнем отношении особый интерес представляет испытание цер.-спин. жидкости на глюкозидазу не посредством реактива Фелинга, имеющего много неудобств, а использованием глюкозидов, дающих под влиянием фермента после отщепления углевода какое-либо красящее вещество. Такие глюкозиды, как известно, встречаются довольно часто у растений. Напр. в корне марены (*Rubia tinctorum*) имеется глюкозид рубэритриновая кислота, разлагающаяся ферментом на ализарин и сахар, согласно формуле:



Также можно было бы использовать индикан (из *Indigofera tinctoria*) для получения индиго, пурпурин и др. глюкозиды.

---

## К вопросу о способе получения гистидина <sup>1)</sup>.

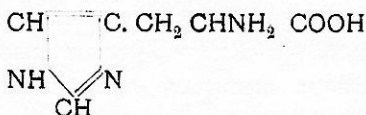
С. ДЕМЯНОВСКОГО.

(Из отделения биологической химии Российского Научно-химического Института)

(Поступила 25 Мая 1921 г.).

Гистидин представляет собою аминокислоту, производную от пропионовой так, что водород замещен амидной группой у углерода, находящегося в  $\alpha$ -положении, а в  $\beta$ -положении с углеродом связан остаток имидазола, т. е. он является  $\beta$ -имидазолин- $\alpha$ -аминопропионовой кислотой и имеет синонимы:  $\beta$ -имидазол- $\alpha$ -аминопропионовая кислота, пента-(1,3) диазидиен-(2,4) пропионовая кислота, или глиоксалин-пропионовая кислота.

Что гистидин представляет собою производное имидазола, было найдено Паули <sup>2)</sup> и окончательно доказано исследованиями Кноопа и Виндауса <sup>3)</sup> и Кноопа <sup>4)</sup>. Следовательно, структура гистидина выразится следующей формулой:



Так как у такого химического соединения один атом углерода, по счету первый от карбоксильной группы, является ассиметрическим, то, следовательно, должны существовать 3 формы гистидина: d- и l-гистидины и dl-гистидин (инактивный).

l-гистидин открыт был впервые Косселем <sup>5)</sup>, как продукт распада протамина—стурина. Одновременно он был найден Гедином <sup>6)</sup> среди продуктов распада белка при кислотном гидролизе,

<sup>1)</sup> Доложено в заседании коллегии Российского Научного Химического Института 29 декабря 1919 года.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. **42** (1904), 508.

<sup>3)</sup> Beiträge zur. Ph. u. Path. **7** (1906), 144 и **8** 1906, 406.

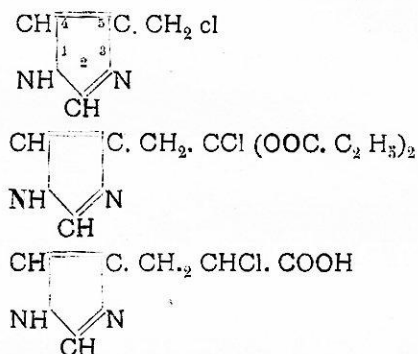
<sup>4)</sup> Там же **10** (1907), 111.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. **22** (1896—7) 176.

<sup>6)</sup> Там же 191.

далее Кучером <sup>1)</sup> среди продуктов триптического переваривания, а также и многими другими авторами <sup>2)</sup>, как продукт распада различных животных и растительных протеинов. Присутствие его доказано также в сыре (Винтерштейн и Тени <sup>3)</sup>, в проростках растений (Е. Шульце <sup>4)</sup> и в клубнях картофеля (Е. Шульце). Из белковых веществ гистидином особенно, повидимому, богат глобин (из гемоглобина лошадиной крови): Абдергальден <sup>5)</sup> нашел в нем 10,96% гистидина.

Синтетически гистидин получен Пиманом <sup>6)</sup> следующим путем:



4,5 - хлор-метил-глиоксалин дает с натрий-хлор-малоновым эфиром 4,6-глиоксалин-метилхлормалоновый эфир, который при гидролизе образует dl-α-Хлор-β-глиоксалин 4,5-пропионовую кислоту. Последняя с аммиаком превращается в неактивный dl-гистидин, который посредством виннокаменной кислоты может быть расщеплен на оптически деятельные компоненты.

Из свойств гистидина, далеко еще неполно изученных, я остановлюсь только на тех, которые имеют непосредственное отношение к задаче моей работы, т. е., главным образом, на осаждаемости его различными неорганическими солями, преимущественно ртутными, растворимости как свободного основания, так

<sup>1)</sup> Там же 25 (1898), 195.

<sup>2)</sup> Wetzel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26 (1898—9), 535; D. Lauraw, Там же, 28 (1899), 388 и Ber. d. d. chem. Gesellsch. 34; Kassel и Kutscher. Там же 31 (1901), 179; E. Hart, Там же 33, 1901), 347.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 36 (1902), 28; 41 (1904), 485.

<sup>4)</sup> Там же 28 (1899) 465; 38 (1903), 199.

<sup>5)</sup> Там же 37 (1902—3), 493.

<sup>6)</sup> Цит. по Chem. Zentralbl. 1911, 2; 760.

и его солей, и далее на тех свойствах, кои служат целям идентификации гистидина.

1-гистидин представляет собою в воде легко, а в алкоголе— мало растворимое, щелочно реагирующее соединение, которое выделяется в иглообразных и таблитчатых бесцветных кристаллах, плавящихся со вспениванием при  $253^{\circ}$ . Свободное основание вращает плоскость поляризации лучей света влево, причем  $[\alpha]_D = -39.74^{\circ}$ . Как само свободное основание, так его углекислая соль в очень разведенных растворах настолько хорошо осаждаются сулемою (Коссель <sup>1)</sup>), что Е. Шульце <sup>2)</sup> признает этот метод дающим в общем наилучшие результаты. Он, согласно Косселю <sup>3)</sup>, применим также и в целях отделения гистидина от аргинина, но, как показали исследования Косселя и Кучера <sup>4)</sup>, таким путем нельзя достигнуть полного разделения названных двух веществ. Сверх того, Паули <sup>5)</sup> указывает, что вместе с гистидином от действия сулемы всегда выпадает небольшое количество тирозина. Серноокислая окись ртути в присутствии некоторого определенного количества серной кислоты (вся жидкость должна ее содержать пять объемных процентов) является настолько хорошим осадителем для гистидина, что Коссель и Патен <sup>6)</sup> некоторое время пользовались ею в своей лаборатории; при этом они изучали отделение названного основания от аргинина и аспириновой кислоты по этому методу и высказали предположение, что при помощи серноокислой окиси ртути может быть достигнуто отделение гистидина и от других аминокислот <sup>7)</sup>. Коссель и Штейдель <sup>8)</sup> вариировали в описанном выше способе содержание серной кислоты, уменьшая количество ее до 3—4%, и оставляли осадок оставаться в течение нескольких дней. Винтерштейн <sup>9)</sup> применил метод осаждения гистидина серно-кислой окисью ртути в 5% серной кислоты для обработки маточного раствора, полу-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 22 (1896—7), 180. 25, (1898), 176.

<sup>2)</sup> Там же 47 (1906), 511.

<sup>3)</sup> Там же 26 (1898—9) 588.

<sup>4)</sup> Там же 31 (190—1, 171).

<sup>5)</sup> Там же 42 (1904), 514.

<sup>6)</sup> Там же 38 (1903), 40.

<sup>7)</sup> Там же 38 (1903), 40.

<sup>8)</sup> Там же 38. (1903), 49.

<sup>9)</sup> Там же 41 (1904) 496.

ченного при выделении хлористого гистидина, и добыл значительное количество совершенно чистого вещества. Однако названный автор <sup>1)</sup>, работая в другом случае по тому же методу, получил менее положительные результаты. Сузуки, Йошимура, Иамакави и Ири <sup>2)</sup> указали, что гистидин дает с миллионовым реактивом обильный белый осадок. Водные растворы гистидина не осаждаются азотнокислым серебром; при осторожном же добавлении аммиака или баритовой воды образуется аморфный, легко растворимый в избытке аммиака осадок (Гедин <sup>3)</sup>).

Из солей наиболее примечательны соединения с соляной кислотой:

Монохлоргидрат —  $C_6H_9O_2N_3HCl + H_2O$  — выделяется в виде прекрасных таблитчатых кристаллов (Бауер <sup>4)</sup>), ромбических, прозрачных, как стекло; кристаллы довольно легко растворяются в воде, но не растворяются в спирте и эфире. Монохлорид имеет температуру плавления  $251-252^\circ$ , вращает плоскость поляризации вправо, причем  $[\alpha]_D = +1,74^\circ$  (Коссель <sup>4)</sup>), Дихлоргидрат —  $C_6H_9N_3O_3 \cdot 2HCl$  — получается, если растворить сернокислую соль в небольшом количестве горячей концентрированной соляной кислоты, осадить алкоголем с эфиром, повторить эту операцию несколько раз, растворить в разведенной соляной кислоте и оставить раствор медленно испаряться; в этом случае дихлоргидрат выделяется в виде больших, прозрачных, как стекло, таблиц, которые плавятся при  $231-233^\circ$  с разложением и не растворяются в концентрированной соляной кислоте (Кучер <sup>5)</sup>).  $[\alpha]_D = +5,32^\circ$  (Коссель <sup>6)</sup>) Тетрахлоргидрат —  $[\alpha]_D = +4,46^\circ$  (Коссель <sup>7)</sup>).

d-гистидин Абдергальден и Вейль <sup>8)</sup> выделили из мочи кролика, которого они кормили dl-гистидином. Такая модификация на вкус сладка, как тростниковый сахар, кристаллизуется и обладает таким вращением, где  $[\alpha]_D = +40,15^\circ$  при  $15^\circ C$ .

dl — Гистидин, Коссель и Кучер <sup>9)</sup> выделили оптически инактивную солянокислую соль такого гистидина, который названные

<sup>1)</sup> Там же 45 (1905), 71.

<sup>2)</sup> Там же 62 (1909), 19.

<sup>3)</sup> Там же 22 (1896—7), 182 и 285.

<sup>4)</sup> Там же 28 (1899), 362.

<sup>5)</sup> Там же 28 (1899), 383; 29 (1900), 492.

<sup>6)</sup> Там же 77 (1912), 435.

<sup>7)</sup> Там же 31 (1901), 179.

авторы получили при расщеплении белков иодистым водородом в присутствии фосфористой кислоты. При нагревании с 20%, соляной кислоты в запаянной трубке при 160° эта соль рацемизируется (Френкель <sup>1)</sup>. Гулевич <sup>2)</sup> выделил dl-гистидин при расщеплении карнозина путем нагревания с сухим баритом в запаянных трубках.

Получение l-гистидина в больших количествах и всестороннее исследование его представляется интересным и необходимым по многим соображениям, поэтому я принял любезное предложение проф. В. С. Гулевича заняться разработкой наиболее простого метода получения гистидина в больших количествах и улучшения выхода его при гидролизе крови кислотами.

Настоящая работа была начата мною и выполнена в отделении биологической химии Российского научного химического института под непосредственным руководством заведующего отделением В. С. Гулевича, которому и здесь считаю своим приятным долгом выразить глубокую благодарность.

В моих опытах исходным материалом служила либо бычья, либо лошадиная кровь, причем она бралась частью в жидком виде, но дефибринированная, частью с фибрином, но предварительно свернутая нагреванием и после отжатия кровяной сыворотки. Так что в последнем случае гидролизу подвергались собственно только форменные элементы и фибрин. Но этот метод оказался очень кропотливым, требующим лишнего времени и по выходу не оправдывающим ожидания. В результате ряда опытов выяснилось, что лучше брать жидкую дефибринированную кровь.

Для решения вопроса о наилучшем методе гидролиза такой крови были предварительно поставлены несколько серий опытов расщепления ее как в небольшом автоклаве, где гидролиз происходил под увеличенным давлением, и в колбах при обычном атмосферном давлении. Кроме давления вариировались также как кислоты, при помощи которых производится гидролиз, так и их концентрации и продолжительность гидролиза. Что касается последнего положения, то тут представлялось важным решить вопрос: «Можно ли достичь полного гидролиза белка коротким, но сильным ударом, т. е. выполнить гидролиз в короткое время (30 мин.—1 час), но

<sup>1)</sup> Beiträge z. ch. Ph. u. Path. 8 (1906). 156.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 80.



при высоком давлении (2—3 атмосфер) или для полного гидролиза все-таки требуется сравнительно продолжительное время, при более низком (1—2 атмосферы) давлении (конечно, сверх обычного атмосферного давления)». Результаты опытов дали отрицательный ответ на первую половину и положительный на вторую половину этого вопроса, а именно: для полного гидролиза глобина лучше пользоваться сравнительно низкими давлениями (около 1—2 атмосфер), но более продолжительным временем (около 5—6 час.), потому что теория короткого, но сильного удара в данном случае не оправдала себя: результаты в этом случае получились отрицательные.

Из кислот были испробованы две: серная и соляная. После целого ряда опытов, выполненных как при обычном, так и при высоком давлении, выяснилось, что полнее и быстрее гидролиз идет в присутствии соляной кислоты. Что касается концентрации этих кислот, то они добавлялись к жидкой дефибрированной крови в такой пропорции, чтобы содержание их постепенно повышалось, начиная с 1% до 5% и выше. В результате ряда опытов оказалось, что такого количества кислоты, которое составляло 1—5% общего количества жидкости, совершенно недостаточно: вскоре после начала опыта исчезла вся свободная кислота, и гидролиз давал минимальные результаты. При повышении концентрации кислоты выходы улучшались и получались наибольшими при отношении количества соляной кислоты и дефибрированной крови 1: 2, т. е. на 2 объема соляной кислоты удельного веса 1,19. Таким образом в результате ряда опытов пришлось убедиться, что лучшим реактивом при расщеплении крови как в автоклаве, так и в колбах является соляная кислота (уд. вес 1,19), взятая в пропорции 1:2.

Что касается автоклава, то при гидролизе имеет три неоспоримых преимущества: во первых представляется возможным производить гидролиз крови, а, следовательно, и получать продукт расщепления ее 1-гистидин в большом количестве; во вторых, затрачивать на это тепловой энергии и времени вдвое меньше: 5—6 часов вместо 10 часов, потребных для расщепления глобина в колбах при обычном нормальном давлении; в третьих, получать выходы гистидина большими. Кроме того гидролизат в автоклаве получается менее окрашенным и содержащим меньшее количество смолистых веществ, чем при обычных условиях, что

сильно облегчает дальнейшую обработку его и выделение гистидина в чистом виде.

После завершения предварительных опытов, в автоклав (емкостью около 4—5 ведер) было влито 12,5 литров жидкости, заключающей в себе 2 части бычьей крови и 1 часть соляной кислоты (уд. в. 1,19), автоклав был герметически закрыт, и смесь подвергнута в нем нагреванию в течение 6 часов под давлением в 1,5 атмосфер. (выше нормального давления). Через 6 часов нагревание прекращено, автоклав сразу же открыт, и жидкость переведена из него в сосуды с расширенными верхними краями (в них удобнее производить нейтрализацию: жидкость не так пенится).

Последующая обработка гидролизата была произведена по способу Косселя<sup>1)</sup>, разработанному Кнопом<sup>1)</sup>, согласно указаниям С. Френкеля<sup>2)</sup> и Паули<sup>1)</sup>, именно: гидролизат был доведен прибавлением двухметальной соды в порошке (не надо опасаться попадания в жидкость комьев соды: они постепенно растворяются) до слабокислой на лакмус реакции. Уже после прибавления первых порций начинает выделяться окрашенный осадок, содержащий продукты распада кровяных пигментов, не дающие в спектре полос поглощения и имеющие в разведенном состоянии красивый опалесцирующий, нежный розовый цвет. При стоянии в течение суток осадок значительно увеличился и плотно слегся на дне сосудов. Через сутки он был отсосан, и к винно-желтому фильтрату добавлено углекислого натрия в горячем насыщенном растворе до ясно щелочной реакции. При этом ни тотчас, ни при недолгом стоянии не удалось наблюдать выделения нового осадка. Полученная щелочная жидкость прокипячена до прекращения выделения аммиака, что необходимо делать, так как в противном случае кристаллизующийся гистидин загрязняется хлористым аммонием. При этом выделился осадок, который после охлаждения отфильтрован, а к фильтрату, разведенному водой, была добавлена сулема в горячем насыщенном растворе до тех пор, пока от прибавления 1—2 капель холодного насыщенного раствора ее уже не образовался ни тотчас, ни при непродолжительном стоянии осадок (хотя легкая муть и могла быть), но при одном условии, что реакция смеси все время поддерживается слабощелочной. Уже после прибавления

<sup>1)</sup> Beitr. z. chem. Ph. u. Path. 10 (1907), 115.

<sup>2)</sup> Monatsch. f. Chem. 24 (1903), 229.

первых порций сулемы начинает выпадать отрубевидный осадок, не сразу сажающийся на дно, затем, при дальнейшем прибавлении сулемы, выпадает желеобразный осадок, довольно хорошо отстаивающийся. Важно отметить, что прибавление значительных количеств дистиллированной воды заставляет оседать ту часть осадка, которая, очевидно, до сих пор удерживалась в растворе сравнительно высокой концентрацией поваренной соли. Но прибавления очень больших количеств воды следует избегать, так как осадок отчасти начинает переходить в коллоидное состояние что чрезвычайно затрудняет дальнейшую обработку его. При разведении водой реакция жидкости должна оставаться слабо щелочной (что, обычно, наблюдается даже без последующего добавления соды). Не следует усиливать реакцию прибавлением новых количеств соды или добиваться таким путем прекращения образования осадка, ибо в этом случае сулемовый осадок гистидина отчасти растворяется, а вместо него (а также и независимо от этого) начинает выпадать сулемовый осадок хлористого аммония, который потом сильно загрязняет гистидин при его кристаллизации. В течение суток осадок успевает осесть вполне, и дальнейшее его стояние только усложняет дело тем, что опять-таки начинает выпадать соединение хлористого аммония.

Полученный таким путем осадок отфильтровывается, тщательно промывается водой на воронке и в ступке, затем растворяется при растирании в ступке в возможно малом количестве разведенной (приблизительно 10 — 15) соляной кислоты, причем всегда получается нерастворимая при этих условиях часть осадка, содержащая каломель, и темные еще ближе не исследованные остатки. В общем соляной кислоты к осадку добавляется при растирании в ступке столько, что получающаяся вначале слабая реакция на конго вскоре исчезает; опознательным пунктом достаточного количества кислоты служит появление стойкой долго не исчезающей, даже при растирании в ступке, очень слабой реакции на бумажку конго.

К полученному таким путем предварительно профильтрованному раствору был прибавлен осторожно, небольшими порциями, горячий насыщенный раствор двуметальной соды до слабощелочной реакции и очень небольшое количество горячего насыщенного раствора сулемы (если в этом имеется надобность). Тотчас же начал выпадать желеобразный осадок, выделение которого усили-

лось и стало полнее после прибавления избытка воды. После непродолжительного отстаивания осадок отфильтрован, очень тщательно промыт, взвешен в воде и разложен током сероводорода. Разложение сероводородом требует продолжительного времени и должно быть повторным, а осадок сернистой ртути необходимо тщательно промывать, потому что он, хотя и в небольшом количестве, но все же удерживает гистидин. Фильтрат от осадка сернистой ртути выпарен на голом огне до одной трети своего первоначального объема, а затем на водяной бане до тех пор, пока уже скоро должен был бы образоваться жидкий сироп. Реакция жидкости с самого начала была положительной на бумажку конго и при выпаривании выделялся газообразный хлористый водород. Если бы это не имело места, то надо добавить некоторое количество соляной кислоты (уд. вес 1,19). Это имеет целью перевести монохлоргидрат гистидина в дихлоргидрат, так как последний лучше кристаллизуется и труднее растворим в получающейся при этих условиях крепкой соляной кислоте.

В результате описанного выше гидролиза и приведенной здесь обработки восьми с третью литров крови удалось выделить около 90 граммов сырого продукта дихлоргидрата гистидина.

---

## Лейкоцитарная реакция крови на парентеральное введение трипсина и панкреатического сока.

Ф. И. МИГАЙ.

Из лаборатории общей и экспериментальной патологии Военно-Медицинской Академии.

(Поступила 25 Ноября 1921 года).

Несмотря на то, что вопрос об изменении лейкоцитарной картины крови при различных заболеваниях и при введении в организм различных веществ служил предметом весьма многочисленных исследований, до сих пор остались малоизученными с этой точки зрения 2 рода веществ, имеющих между тем прямое отношение к крови и ее функциям: это—липоиды и ферменты. Тесная связь липоидов с кровью и ее изменениями прочно установлена в науке (гемолиз, свертывание, антиферменты). По исследованиям, главным образом Bergel'я, принято, что из бесцветных клеточных элементов крови лимфоциты, обладающие липазой, имеют наибольшее отношение к липоидам. В недавнее время вопрос о влиянии липоидов на лейкоцитарную картину крови изучался д-м Н. В. Окуневым, в лабор. проф. Словцова; что же касается влияния на кровь ферментов, то литературных данных по этому вопросу очень мало: Gehrig (1915 г.) в сводной работе приводит лишь 4 авторов, изучавших влияние разных ферментов на кровь.

Между тем указания на сильное влияние ферментов на лейкоцитов встречаются уже давно: еще в 1899, а затем в 1901 г. Б. Словцов указал на сильное положительно химиотактическое действие на них оксидазы. В настоящее время установлено совершенно точно, что лейкоциты крови обильно снабжены различными ферментами (Черноруцкий), причем протеолитический их фермент имеет характер трипсазы и некоторыми авторами (Lochmann und Kantorowisch) считается даже идентичным трипсину панкреатического сока. Pappenheim предлагает даже при классификации

лейкоцитов руководствоваться не только их морфологическими свойствами, но и содержанием в них фермента: лейкоцитов, содержащих липазу, он считает лимфоидными элементами, а содержащих оксидазу (реакция Schultze-Loele) миелоидными.

Представлялось поэтому весьма интересным изучить влияние на лейкоцитарную картину крови близкого ей протеолитического фермента-трипсина. Прямых литературных указаний по данному вопросу удалось найти очень мало. В обширной работе Павлов, получив у своих животных после удаления *pancreas* лейкоцитоз с преобладанием лимфоцитов, приписывает его выпадению продуктов внутренней секреции железы, мимоходом отмечая, что при исключении внешней секреции он подобных изменений не видел. В том же 1914 г. проф. Болдырев опубликовал ряд сообщений, в которых он приписывал громадную роль в организме периодическому выделению кишечных пищеварительных соков, главным образом, панкреатического, вне пищеварения; по его данным в эти периоды выделения наблюдается лейкоцитоз и положительная реакция *Abderhalden*'а как результат всасывания выделяющихся ферментов. В 1916 г. его ученик д-р Соколов сообщил о наблюдаемом им периодическом лейкоцитозе, причину которого он также видит в всасывании периодически выделяемого панкреатического сока. Однако прямых опытов с панкреатическим соком он не делал. В том-же году в работе *Jobling*'а, *Pettersen*'а и *Eggstein*'а приведены кривые, из которых видно, что трипсин вызывает гиперлейкоцитоз с предварительной отрицательной фазой. *Goodpasture* отмечает также падение числа лейкоцитов вслед за введением экстракта панкреатической железы. Наконец в кратком сообщении *Loeper*'а и *Esmonet* указывается, что они наблюдали гиперлейкоцитоз после энтерального введения пепсина и трипсина.

Недостаточность имеющихся в литературе данных и побудила меня заняться изучением вопроса о влиянии трипсина на лейкоцитарную картину крови.

Исследование этого вопроса осложняется двумя обстоятельствами: до сих пор все попытки получить этот фермент в чистом виде не увенчались успехом, и приходится пользоваться или продажными препаратами (трипсин, панкреатин, панкреон), представляющими из себя экстракты *pancreas* различных животных, веществами сложного характера и непостоянными по содержанию фермента, или натуральным панкреатическим соком, жидкостью также слож-

ного состава; в обоих случаях в применяемых нами веществах содержатся белки (в панкре. сока по Бабкину от 1,624 до 4,302). Правда, количества их ничтожны, но и они могут сами по себе вызывать ту или другую лейкоцитарную реакцию в организме, который, как доказано, весьма чувствителен даже к минимальным дозам парантерально введенного белка. Поэтому, чтобы выяснить, что в получаемой при введении наших препаратов лейкоцитарной реакции относится за счет фермента, необходимы были контрольные опыты с веществами инактивированными подогреванием или неактивированными (без киназы).

Другое затруднение—это уже указанная авторами токсичность веществ, содержащих активный трипсинный фермент, для животных, к чему я еще вернусь в дальнейшем изложении. Приходится быть крайне осторожным в дозировке и затем всячески избегать возможности наступления анафилактического шока, на что мало обращалось внимания.

Методика опытов крайне проста; я пользовался трипсином Merck'a в 2% растворе на стерилизованном физиологическом растворе; каждый раз раствор трипсина приготавливался свежий, ибо он легко портится и быстро теряет свою ферментную силу (Polya), а она в общем и без того невелика; фибрин в 2% растворе переваривается в 1—1½ часа; на Меттовские-же палочки действие продажного трипсина совсем ничтожно. По своей силе он подходит в среднем к силе неактивированного киназой панкреатического сока, разве немного сильнее.

Панкреатический сок я получил от оперированной по способу Бабкина собаки, каждый раз свежий, в неактивном или малоактивном виде; сок собирался через стерилизованную канюлю и в стерилизованную посуду, и ставился сейчас-же на холод, перед употреблением он в течение 30' подогревался до 37°; активировался свежим профильтрованным кишечным соком собаки с кишечным свищем по Thiry Vella. Никаких обеззараживающих средств, могущих повлиять на ферментную силу растворов, не применялось. Впрыскивание производилось конечно при соблюдении всех асептических предосторожностей, и нагноения ни разу не наблюдалось.

Активированный киназой сок имел обычно большую протеолитическую силу: фибрин переваривался в 10—15', по Метту переваривалось 4,2—6,0 за 3 часа; этот-же сок, но без киназы, фибрин переваривал в сроки от 1½ до 3 часов.

Опыты были поставлены на кроликах, и с панкреатическим соком главным образом на собаках, ибо кролики оказались чрезвычайно чувствительными даже к небольшим дозам панкреатического сока собаки при интравенозном и подкожном его применении. До впрыскивания устанавливалась нормальная лейкоцитарная картина крови, а после него через определенные промежутки времени (20', 30', 1 ч., 2 ч., 4 ч., 6 ч. 24, 48 и т. д.) бралась кровь из ушной вены, производился подсчет лейкоцитов и окраска препаратов по способу *Parrenheim*'а, который по быстроте и простоте выполнения и по ясности получаемой картины является в настоящее время наилучшим. При классификации лейкоцитов я придерживался схемы проф. *Максимова*, как наиболее простой и рациональной, выделяя однако в отдельную группу т. наз. *überganzformen* Эрлиха, переходные клетки, по своей форме, величине, строению ядра и его виду резко отличающиеся от других базофильных моноцитов. Как известно, до сих пор вопрос о природе моноцитов не решен согласно гематологами; кроме унитаристов и дуалистов в последнее время появились еще сторонники триалистических взглядов на их происхождение: *Kiyono Aschoff* на основании данных прижизненной окраски животных литий—кармином и толуидин-блау, кроме лимфоидных и миелоидных моноцитов признают еще гистиоидные элементы в крови, обладающие способностью к отложению в себе прижизненных красок и находимые в венах внутренних органов (*v. hepatica, lienalis, porta* и т. д.).

Раствор трипсина впрыскивался в дозах 2—4 кб. с. через 3—7 дней с таким расчетом, чтобы избежать анафилаксии с одной стороны и чтобы закончилось действие предыдущего впрыскивания с другой стороны. С такими-же предосторожностями ставились опыты и с панкреатическим соком.

Так как по опытам *Безредки* и кипяченый белок может вызывать анафилаксию, то и при введении инактивированных растворов мы также были осторожны.

Переходя к рассмотрению полученных нами данных, прежде всего следует указать, что лейкоцитарная реакция на трипсин и панкреатический сок не имеет какого-либо специфического, качественно отличного от обычной реакции на белок, характера: вскоре после введения активных растворов (через 20—30') наблюдается резкое падение числа лейкоцитов, гиполейкоцитоз, длящееся 2—4 часа, а затем наступает резкий и длительный гиперлейкоцитоз.



Но сравнивая количественно действие активных и неактивных растворов, сразу можно видеть между ними резкую разницу. Эта разница особенно резко выражена в опытах с панкреатическим соком, ибо вероятно, что в растворах трипсина, обладающих слабым ферментным действием, содержание фермента невелико, и там превалирует действие находящегося в растворе белка. Если мы выразим в ‰ падение и повышение числа лейкоцитов по отношению к числу их до введения испытуемых веществ; то при введении активированного панкреатического сока в сторону повышения ‰ колебания между 47 и 153, в среднем — 98,66‰; в сторону падения — между 26,10 и 69,60, в среднем 45,47‰.

При применении кипяченого сока и сока без киназы средний ‰ повышения был 43,58, и в сторону понижения всего 17,42, да и то потому, что сок без киназы, но содержащий все-же немного активного фермента, дал довольно высокую цифру; кипяченый-же сок давал понижение всего между 10,81 и 3,02‰, при применении препаратов трипсина получается менее резкая разница между кипяченым и активным раствором: при активном—‰ повышения был в среднем 68,95 (120,08—32,51—крайние цифры), в сторону понижения—50,82‰ (между 66,09—38,9); при кипяченом растворе—средний ‰ повышения был 54,98‰, понижения—25,93‰.

Но кроме различия в числе лейкоцитов и продолжительность реакции при применении активных растворов была гораздо больше, при прочих, конечно, равных условиях; ибо при этом большое значение имеет самый способ введения испытуемых веществ: при внутривенном введении вся реакция протекает гораздо быстрее, уже через 20—30 минут наблюдается резкий гиполейкоцитоз, и не позже как через 2 часа—уже смена его гиперлейкоцитозом, скорей также наступает и возврат к норме. При подкожном-же введении реакция наступает медленнее, иногда с первых 30' наблюдается даже легкий лейкоцитоз (возбуждение и усиленные движения животного), а затем уже наступает лейкопения, длящаяся от 2 до 4 часов, сменяющаяся затем длительным гиперлейкоцитозом. В 2 случаях, когда подкожное введение активного панкреатического сока кроликам кончилось гибелью животных, наступившей после первичного гиполейкоцитоза, гиперлейкоцитоз длился короткое время, и за тем вновь наступило

резкое падение числа лейкоцитов, длившееся до самой смерти; так что здесь получились совершенно особые кривые.

При микроскопическом исследовании окрашенных по способу *Farrenheim*'а мазков крови, взятых в периоде гиполейкоцитоза, прежде всего обращает на себя внимание постоянное наличие весьма многочисленных и разнообразных форм распада, растворения полиморфных лейкоцитов (полинуклеров). Что это явление нельзя считать артефактом или случайностью, ясно из того, что 1) никогда этих явлений не приходилось видеть среди лимфоцитов и моноцитов, и 2) перед впрыскиванием или когда картина крови вновь приходит к норме, число таких форм или совершенно незначительно или даже их совсем не наблюдается. Особенно резко эти явления распада лейкоцитов были выражены у кроликов. Главных типов растворения можно отметить 2: в одном случае лейкоциты сначала меняют свою форму, очертания их делаются неправильными, неясными; затем происходит как-бы разрыв их оболочки, и через него, как из разорванного мешка, высыпается зернистость, а протоплазма рассасывается; получается кучка зерен с остатками ядра, которое впоследствии также рассасывается. В других-же случаях изменения начинаются с ядра: оно вакуолизируется, плохо воспринимает окраску и наконец рассасывается.

Явления этого распада наблюдались с такой правильностью и постоянством, что их никак нельзя считать случайными. Это заставляет меня присоединиться к тем авторам, которые считают причиной гиполейкоцитоза—первичной реакции лейкоцитов крови на введение в нее различных химических веществ—лейкоцитоллиз (*Loewit, A. Schmidt, Усков, Е. С. и С. С. Боткины, Rubinato, Helly*). Особенно полной и тщательной разработке вопрос о лейкоцитоллизе был подвергнут в работе *Манухина*, считающего его в высшей степени важным явлением в деле защиты организма от вредных токсических влияний. Однако до сих пор ни механизм происхождения лейкоцитоллиза, ни значение его не выяснены в достаточной мере, и данные авторов по этому вопросу совершенно различны: в то время как одни утверждают, что именно таким путем появляются в сыворотке крови комплементы, алексины, опсонины и другие антивещества, другие—категорически отрицают эту связь (см. работу *Сахарова и Василенко* по поводу опытов *Манухина*). В частности относительно происхождения антитри-

псина специально поставленные опыты Юргенсона отрицают связь образования их с лейкоцитарными изменениями. По данным Jobling'a и Eggstein'a в первое время после введения в кровь собакам трипсина, в периоде лейкопении, наблюдается нарастание протеазы и липазы и уменьшение антитрипсина.

Здесь-же отметим, что в первые часы после всprыскивания активных растворов наблюдалось ясное уменьшение вязкости крови, понижение ее свертываемости: кровь растекается по уху, кровотечение после укола долго не останавливается. Затем наступает период наоборот повышенной свертываемости, которая препятствует даже насасыванию крови в капилляр смесителя. Точных исследований по этому поводу много не сделано, из литературных-же данных видно, что такого рода наблюдения уже описаны: напр. Holmgren и Hallbring находят, что существует прямая пропорциональность между  $\%$  полинуклеаров в крови и ее свертываемостью; другие также замечают, что вещества, вызывающие лейкоцитоз, сначала понижают свертываемость крови, а потом повышают ее. Но в данном случае возможно еще одно объяснение: понижение свертываемости крови может здесь рассматриваться как явление анафилактоподобного шока (Modrakowski), вызываемого впрыскиванием трипсина. Изменения лейкоцитарной формулы крови, распределение лейкоцитов по сортам, также не имеет какого-либо специфического характера: в периоде гиполейкоцитоза падает  $\%$  полиморфно-ядерных зернистых форм и нарастает  $\%$  беззернистых моноцитных, более молодых, незрелых форм; при падении числа лейкоцитов вообще идет книзу кривая  $\%$ -ного содержания первых и повышается линия моноцитов. В периоде гиперлейкоцитоза идет вверх линия общего числа лейкоцитов и  $\%$  полинуклеаров, а кривая  $\%$  мононуклеаров падает. Что касается эозинофилии, то хотя резкой эозинофилии нет, но во всех опытах с активными растворами  $\%$  их ясно повышается; в 2-х случаях, где после введения панкреатического сока животного погибла, наблюдалась уже резкая эозинофилия. В виду малочисленности этих случаев и затруднительности у кроликов точной дифференциации истинных эозинофилов от обычных у них псевдоэозинофильных лейкоцитов—хотя несомненно, что такое отличие при навыке и опыте вполне возможно—я не решаюсь высказаться по этому вопросу категорически. При повторных впрыскиваниях активных растворов в крови животных появляются

и миелоциты; особенно ясно это выражено в опытах с панкреатическим соком:  $\%$  их колебался между 0,65 и 4,19. Одно явление заслуживает быть отмеченным: при общем увеличении беззернистых, мононуклеарных форм, оно обуславливается не столько повышением  $\%$  малых лимфоцитов, сколько увеличением  $\%$  моноцитов, клеток раздражения и переходных форм (Uebergangformen). Последние в некоторых опытах после повторного введения активных растворов появлялись в крови в большом  $\%$ , имели весьма крупные размеры, совершенно оригинальную и разнообразную форму; ядра их по своей величине, форме (часто бобовидной) и особой более равномерной базофильной окраске ясно отличались от обычных форм ядра лимфоцитов больших и малых. В норме до опыта или когда картина крови после окончания его восстанавливалась *in statu quo*. Число таких клеток в крови очень незначительно, иногда в препарате их и совсем не найти.

В общем очевидно, что активный трипсинный раствор и активный панкреатический сок вызывают резкую лейкоцитарную реакцию крови как в смысле изменения количества лейкоцитов в крови, так и в виде изменений распределения их по сортам. Если стать на точку зрения Pappenheim'a и считать, что изменение клеточного состава крови является лишь отражением, симптомом изменений кроветворных органов, то можно сказать, что испытываемые нами вещества имеют довольно резкое, раздражающее, возбуждающее влияние на работу кроветворных органов.

Теперь я в кратких словах коснусь вопроса о токсических свойствах веществ, содержащих трипсинный фермент. В связи с вопросом о так называемом геморрагическом панкреатите и жировом некрозе, а также с учением о влиянии ферментов на живую ткань, этот предмет имеет очень обширную литературу, из коей я приведу только наиболее важные и имеющие прямое отношение к нашей теме работы. Правильное решение задачи здесь осложнялось теми же причинами, на которые я указывал и раньше: отсутствием фермента в чистом виде и применением различными авторами препаратов различной ферментной силы, отчего и результаты исследования получались совершенно противоречивые. Из старых авторитетов Conheim, основываясь на опытах Kühne, считал, что при введении в кровь и в брюшную полость трипсин безвреден, и удивлялся, почему при подкожном его применении Kühne получал большие повреждения ткани.

Такого-же мнения о безвредности трипсина держались Fermi и Pernossi, работавшие, надо сказать, с кипячеными растворами трипсина, и Mathes, исследования которого по этому вопросу долго считались основными. Mathes работал с настоями свежей панкреат. железы и с трипсином, связанным с фибрином; на основании своих опытов он пришел к убеждению, что как пепсин, так и трипсин для неповрежденной живой ткани безвредны. Когда Graenzel, работавший с глицериновыми вытяжками из pancreas, получил другие результаты, Mathes объяснил их вредным действием самого глицерина. Однако опыты других авторов, применявших более активные растворы, скоро опровергли взгляды Mathes'a. Чепурковский (из лабор. проф. Ненцкого) работал с натуральным панкреатическим соком собаки, без киназы. При впрыскивании в вены почти половина его кроликов погибла моментально при явлениях анафилактоидного типа, при этом не было никакой связи с величиной дозы: в одних случаях животные гибли от 1—2 кбс., в других безнаказанно переносили 10 кбс. Для объяснения этого автор высказал мнение, что здесь идет дело о губительном действии находящегося в соке фибрин-фермента; но ведь и тогда малопонятно отсутствие связи между эффектом и величиной дозы. При подкожном введении панкреат. сок вызывал иногда тяжелые местные явления и гибель животных при пониженной  $t^{\circ}$ . Работа была произведена еще до открытия анафилаксии, и некоторые случаи гибели кроликов легко могут быть объяснены анафилактическим шоком. Что панкреатический сок может вызывать анафилаксию, доказывается весьма интересными опытами Nicoll'я и Rozersk'oro.

В 1901 г. Aschalme опубликовал сообщение об иммунизации морских свинок к трипсину путем повторных впрыскиваний панкреатина внутрибрюшинно; при этом кровь иммунизированных животных приобретала ясные антитриптические свойства. При впрыскивании под кожу кроликам 3—4 кб. с. 5% раствора панкреатина он наблюдал у них появление местных некрозов с последующим образованием язв. При исследовании пораженного места вскоре после впрыскивания можно было наблюдать обширный геморрагический отек ткани. Aschalme предполагает здесь наличие вазомоторных расстройств, вызываемых именно протеолитическим ферментом - трипсином. Интраперитонеальные впрыскивания переносятся более легко, и поэтому он применил этот способ для иммунизации

своих животных. Этим-же способом пользовался при иммунизации к трипсину д-р Иванов (1910 г.), получая у своих животных нарастание в крови и в органах содержания антитрипсина. Bergmann (1906 г.), работавший с трипсином фирмы Grübler'a, пришел к совершенно другим выводам, нежели Mathes: по его опытам трипсин весьма ядовит для морских свинок, кроликов и собак; смертельная его доза невелика. При подкожном применении небольших доз получается остро протекающий некроз ткани. Путем предварительной подготовки животных повышающимися дозами трипсина ему удалось предохранять их от гибели и при обычно смертельных дозах того-же трипсина, и при пересадке в брюшную полость кусочков некротизирующейся pancreas и при остром экспериментальном панкреатите. Отсюда он заключает, что действующее начало трипсина, панкреатического сока и продуктов распада самой железы одно и то-же; однако Bergman не делает категорического вывода, какое-же именно вещество является этим токсическим агентом.

Более прямой и категорический ответ на этот вопрос дает Polya (1909 г.); он нашел, что активный раствор трипсина при впрыскивании в pancreas дает геморрагии, некроз ее ткани и жировой клетчатки и приводит к быстрой гибели животных; то же получается и при введении активированного панкреатического сока; между тем кипяченый раствор трипсина и панкреатический сок без активирования не вызывают при этом никаких вредных последствий. Следовательно агентом, вызывающим эти изменения является протеолитический фермент поджелудочной железы-трипсин. Он указывает, что при подкожном применении активных препаратов также получают обширные геморрагии, отек ткани, геморрагический выпот, некрозы и образование язв; при несколько больших дозах животное погибает. Все эти изменения он считает результатом местного действия трипсина на ткань. Ссылаясь на опыты Polya Oppenheimer в своем классическом руководстве о ферментах говорит, что очевидно сопротивляемость живой ткани действию трипсина имеет известные пределы.

В 1911 г. появилась работа Kirchheim'a, которая являлась как бы началом ряда его исследований в этой области. Прежде всего он проверил опыт Mathes'a и нашел, что полученные им отрицательные результаты объясняются недостаточной ферментностью применяемого им препарата; наоборот чрезмерная токсич-

ность трипсина в опытах Bergmann'a зависит от значительного содержания в его препаратах ядовитого само по себе сернистого аммония.

При подкожном применении слабых доз трипсина он также получал отек и некроз ткани, а при больших—смерть животных. Приготовив экстракт из pancreas, предварительно подвергая железу аутолизу, Kirchheim получил весьма активные ферментно и токсически препараты: в 5% растворе такого экстракта лягушки быстро погибают при явлениях как-бы ожога покровов. Кролики при внутреннем впрыскивании<sup>1</sup> быстро погибают при явлениях резких судорог и одышки.

Он работал также и с натуральным панкреатическим соком, активируя его настоем слизистой оболочки duodeni; сам по себе этот настой и сок без него при подкожном применении не вызывали никаких повреждений, активированный-же сок давал ту-же картину, что и растворы трипсина и экстракт поджелудочной железы. Очевидно, по автору, что здесь действует одно и то-же начало, а именно активный протеолитический фермент-трипсин.

В 1912 г. Balinth и Molnar указали, что впрыскивание сока, выдавленного из железы (Pankreaspressaft), вызывает понижение кровяного давления.

В 1913 г. Lathes, изучая причины смерти при т. н. панкреатическом отравлении, пришел к выводу, что она вызывается токсическим действием протеолитического фермента, активируемого либо кишечным соком либо продуктами аутолиза самой железы, при ее повреждениях.

В 1914 г. Stuber сообщил о том, что ему удалось экспериментально получить круглую язву желудка вследствие попадания в желудок панкреатического сока, причем язвы эти считает результатом перевариваний слизистой желудка трипсином.

В 1915 г. Kirchheim опубликовал о результатах своих опытов над действием трипсина на сперматозоиды; таким путем он хотел изучить влияние фермента на отдельные клетки, но результаты получились самые неопределенные.

В том-же году Jobling, Pettersen и Eggstein сообщили, что при введении трипсина внутривенно собакам они получили у них явления шока, вполне сходного с анафилактическим пептонным; при этом повышалось содержание в сыворотке крови протеазы и липазы, уменьшалось антитрипсина. Отличие работы их в том,

что по их опытам и инактивированные растворы дают те же явления, вызывают такие-же симптомы. При этом авторы ссылаются на работу японца Исчиуаг'ы, который также наблюдал (1915 г.) токсичность инактивированного раствора трипсина и объяснял ее наличием в нем диамино-кислот (я этой работы достать не мог).

Наконец Goodpasture (1917 г.) применял свежий экстракт pancreas интравеннозно у собак; такие впрыскивания вызывают у них отравления с явлениями анафилактического характера: падение кровяного давления, числа лейкоцитов, t-ры, одышка, судороги. Но и нуклепротеиновая фракция этого экстракта, для приготовления которой экстракт кипятится (значит фермент инактивируется), дает те-же результаты. Токсическим действием обладает также белковое вещество, полученное при аутолизе pancreas. Он из своих опытов заключает, что токсическое вещество панкреатической железы повидимому белкового происхождения, термостабильно и связано с нуклеопроотеидными белками железы. Goodpasture ученик Whiple и ссылается на его работу, продолжением которой и являются его исследования.

Мои личные данные по этому вопросу — результат попутных наблюдений, производимых при исследовании основной темы.

Только в последнее время (перед докладом) мною был поставлен ряд опытов с целью изучения на лягушках токсического эффекта панкреатического сока. Но все-же я думаю, что полученные при этом факты имеют некоторый общий интерес.

При впрыскивании под кожу уха кролику 2—4 к. б. с активного 2% раствора трипсина сначала быстро получается плотный инфильтрат в окружности укола, затем на месте инфильтрата образуется сухой струп как бы от ожога, и наконец получается язва с неровными как-бы обрезанными краями и омертвевшей клетчаткой на дне; язва образуется очень быстро (3—4 дня), а заживает очень медленно, при чем на ее месте получается лишенный волос плотный рубец. При впрыскивании кипяченого трипсинного раствора появляется лишь быстро исчезающий местный отек, часа через 3 не оставляющий уже никакого следа; одному кролику одновременно было впрыснуто 4 кбс. с одной стороны активного с другой кипяченого раствора; на первом ухе образовалась язва, не заживавшая несколько недель, на втором через 3 часа никакого следа впрыскивания. При впрыскивании под кожу живота



3 кбс. активного раствора получается плотный, объемистый, долго не рассасывающийся инфильтрат (величиной в грецкий орех); после впрыскивания инактивированного раствора никакого инфильтрата не отмечается.

При впрыскивании 3—4 кбс. активного трипсинного раствора в ушную вену кроликов наблюдалось повышение  $t^{\circ}$  (с 38,2—38,5 до 40,4—40,6), одышка, отказ от пищи, вялость, но через 8—12 часов кролик оправлялся. Больших доз, опасаясь потерять животное, я не применял.

При применении активированного панкреатического сока, который по своему ферментному протеолитическому действию значительно превосходит раствор трипсина, токсический эффект, в особенности для кроликов, был весьма силен: в одном случае подкожное введение 4 кбс. активированного сока кролику, который за неделю перед тем получил такую-же дозу сока без киназы без всякого для него вреда, привело к гибели животного через сутки. В другом случае кролик сначала получил подкожное 4 кбс. инактивированного подогреванием сока, без всяких вредных последствий; через 5 дней было впрыснуто 3 кбс. активированного сока, и животное также погибло на вторые сутки. Наблюдающиеся при этом явления весьма сходны с медленно протекающим анафилактическим шоком: падение  $t^{\circ}$  (с 39,5 до 35,6), гиполейкоцитоз, не большая, но ясная эозинофилия, одышка, понижение кровяного давления; не было только судорог. На вскрытии были найдены обширные геморрагии на месте впрыскивания и по ходу распространения впрыснутой жидкости, желеобразный обильный геморрагический выпот, размягчение и некроз подлежащей ткани. В селезенке ничего ненормального, легкия растянуты, полнокровны, на легочной плевре мелкие экхимозы; правое сердце растянуто; бактерий при микроскопическом исследовании не обнаружено ни в выпоте, ни в ткани.

У собак подкожное введение активированного панкреатического сока вызывает ту-же реакцию, что и активный трипсинный раствор у кроликов; отек и инфильтрацию ткани, образование некротического струпа и затем долго не заживающей язвы; не активированный (без киназы) и кипяченый сок, а также кишечный сок сами по себе этих явлений никогда не дают. При введении собаке в ушную вену наших обычных доз (3,5 кбс.) активного сока общая реакция получается слабая; вялость, отказ от пищи, учащение дыхания;

через несколько часов животное возвращается к норме. Очевидно такие дозы для собак недостаточны.

Затем я проделал ряд опытов на лягушках. Оказывается, что активированный панкреатический сок, введенный им под кожу, убивает их в дозах от 0,25 гм. в различные сроки в зависимости от дозы и от ферментной протеолитической силы сока;

1	кбс.	убивает в	4—6	часов
0,5	"	"	10—12	"
0,25	"	"	20—24	"

Но при этом сок следует вводить в подогретом виде (не выше 37°) и лягушек держать в воде с  $t$  20—25°, если сок впрыснуть холодным и лягушек держать в холодной воде, то действие активированного фермента ослабляется и доза в 1 кбс. убивает только через 20—24 ч. 1 и 2 кбс. сока с киназой, но прокипяченного до или после прибавления киназы переносятся лягушками безнаказанно. Панкреатический сок без киназы действует соответственно открытой части протеолитического фермента: он может остаться совершенно безвредным или в дозах 1—2 кбс. привести ее к гибели через 20—24 часа.

Если опустить лягушку в сосуд с активированным панкреатическим соком, а этот сосуд держать в воде 20—25  $t^{\circ}$ , то лягушка гибнет через 2—4 часа; сок приобретает при этом темно-зеленую окраску, а лягушка наоборот как-бы линяет, делается беловатой с красным оттенком вследствие расширения мелких кожных сосудов; эпителии местами слущиваются; расширение сосудов яснее всего заметно на плавательных перепонках, на покровах задних ножек (особенно на их внутренней поверхности, на сгибах) появляются мелкие кровоизлияния, а иногда и изъязвления—признаки некроза эпителиального покрова. В кипяченом или неактивированном соке лягушка при тех-же условиях может жить сутки и более.

Таким образом все полученные мною данные приводят к выводу, что токсическое действие вводимого парентерально трипсина и панкреатического сока идет совершенно параллельно с силой заключающегося в них протеолитического фермента; все условия, способствующие усилению действия этого фермента, повышают и токсический его эффект. Инактивированные растворы в наших опытах совершенно не оказывали заметного вредного действия

ни местного на ткани, ни общего. В этом отношении приведенные наблюдения сходятся с данными немецких исследователей (Bergmann, Polya, Jattes, Kirchheim) и противоречат взглядам Jobling'a, Petterson'a и Eggstein'a, а также Ischiwar'ы. Приходится заключить, что активным токсическим агентом в применявшихся растворах трипсина в панкреатическом соке является именно протеолитический фермент.

Но дальше вполне естественно поставить вопрос, действует ли токсически фермент сам по себе, или тем, что, попадая в кровь он, быть может, вызывает там распад белка, а продукты этого распада и являются настоящими токсическими веществами. В самом деле за последние годы доказано, что многие белковые вещества, продукты распада сложных белков, при введении парентерально в организм, дают картину интоксикации, настолько напоминающую явления анафилаксии, что понадобились весьма детальные исследования (Loewit, Modrakowski, Pfeifer, Weichardt) для точного разграничения их; таково действие пептона (Biedl и Kraius), протеинов аминного ряда этилмина (Dahl), триптофана, гуанидина (Heyde и Voigt); повидимому и действие пептона объясняется образованием дальнейших продуктов распада (Knaffl-Lenz). По данным Гартоха и Сыренского продукты трипсинного переваривания самих по себе неядовитых белковых делаются ядовитыми.

Мы видим, что перечисленные нами весьма ядовитые для организма протеиновые амины являются продуктами переваривания сложных белков—полипептидовтрипсином (Pfeifer, Бабкин).

Поэтому предположение, что интоксикация при введении парантерально протеолитического активного фермента зависит от вызываемых этим продуктов распада белковых веществ, является довольно вероятным, тем более, что и картина явлений интоксикации вполне сходна с картиной, полученной при парантеральном введении белков, и вполне напоминает также симптомы анафилактического шока. К этому предположению приходит в своей последней работе и Kirchheim, много поработавший по этому вопросу.

Конечно, нужны еще дальнейшие исследования, чтобы прийти к обоснованному решению этой задачи.

Таблица № 1.

Опыт № 1а.

Кролик, под кожу спины впрыснуто 4 кб. с. панкреатического сока без киназы.

Время.	Общее число лейкоц.	$\frac{\%}{\circ}$ лимфоцит.	$\frac{\%}{\circ}$ моноцит.	$\frac{\%}{\circ}$ полиморфн. лейкоцит.	$\frac{\%}{\circ}$ эозинофилов.	$\frac{\%}{\circ}$ базофилов.	$\frac{\%}{\circ}$ ubergangform.	$\frac{\%}{\circ}$ миелоцитов.	Примечание.
$\frac{\%}{\circ}$ впрыск. .	10.506	28	14	46,5	2,5	5	4	—	Кролик здоров; местной реакции нет.
Через 1 ч. .	7.228	—	—	—	—	—	—	—	
2 час. . . .	6.352	41,5	21,5	27	1,25	5,5	2,75	1,25	
3 час. . . .	6.308	34,55	10,9	43,63	2,72	4,54	3,12	—	
6 час. . . .	16.939	37,38	8,47	45,76	3,4	3,4	1,8	—	
24 часа . .	10.546	27,8	15,6	42,4	2	7,2	5	—	

Опыт № 2.

Тот-же кролик. Под кожу спины 4 кб. с. активированного киназой панкреатического сока.

Время.	Число лейкоцитов.	$\frac{\%}{\circ}$ лимфоцитов.	$\frac{\%}{\circ}$ моноцитов.	$\frac{\%}{\circ}$ полиморфн. лейкоцитов.	$\frac{\%}{\circ}$ эозинофилов.	$\frac{\%}{\circ}$ базофилов.	$\frac{\%}{\circ}$ ubergangform.	$\frac{\%}{\circ}$ миелоцитв.	Примечание.
$\frac{\%}{\circ}$ впрыск. .	11.678	27,8	15,6	42,4	2	7,2	5	—	Через 26 часов кролик погиб.
Через 1 ч. .	5.172	—	—	—	—	—	—	—	
2 часа . . .	25.694	29	11,2	41,6	6,4	4,0	5,6	2,4	
4 часа . . .	23.962	—	—	—	—	—	—	—	
24 часа . .	5.428	—	—	—	—	—	—	—	

Таблица № 2.

Опыт № 6а.

Кролик, под кожу спины 3 куб. с. панкреатического сока, активированного киназой.

Время.	Число лейкоцитов.	$\frac{0}{0}$ лимфоцит.	$\frac{0}{0}$ моноцит.	$\frac{0}{0}$ полиморфн. лейкоцит.	$\frac{0}{0}$ эозинофилов.	$\frac{0}{0}$ базофилов.	$\frac{0}{0}$ ubergang-form.	$\frac{0}{0}$ миелоцитов.	Примечание.
$\frac{0}{0}$ впрыск. .	7.880	32,8	9,42	50,1	2,38	4,06	1,69	—	Кролик погиб через 28 час.
$\frac{1}{2}$ часа . .	5.742	—	—	—	—	—	—	—	
$1\frac{1}{2}$ часа . .	6.536	29,16	18,33	40	11,66	1,66	4,06	—	
3 часа . . .	8.470	—	—	—	—	—	—	—	
5 часов . .	11.876	28,08	10,52	38,60	8,02	6,02	9,05	—	
24 часа . .	4.092	42	10,8	30,5	9,2	3	4,5	—	

Таблица № 3.

Опыт № 13а.

Собака, в ушную вену 4 куб. с. активированного киназой панкреатического сока.

Время.	Число лейкоцит.	$\frac{0}{0}$ лимфоцитов.	$\frac{0}{0}$ моноцитов.	$\frac{0}{0}$ полиморфн. лейкоцит.	$\frac{0}{0}$ эозинофилов.	$\frac{0}{0}$ базофилов.	$\frac{0}{0}$ ubergang-form.	$\frac{0}{0}$ миелоцитов.	Примечание.
$\frac{0}{0}$ впрыск. .	8.736	17,8	8,4	63	3,6	3,6	2,12	—	Собака первые 8—10 часов была вялая, отказывалась от пищи.
Через $\frac{1}{2}$ ч. .	5.273	—	—	—	—	—	—	—	
$1\frac{1}{2}$ часа . .	9.732	16	10,66	56,66	5,32	2,65	6,66	2	
3 часа . . .	18.406	10,76	10	60	4,61	3,08	6,92	4,61	
6 часов . .	19.198	—	—	—	—	—	—	—	
24 часа . .	13.316	12	9,5	62,5	3,5	3	6	3,5	
48 часов . .	8.226	23,23	9,68	50,32	7,09	2,6	5,2	1,8	

Таблица № 3.

Опыт № 4а.

Собака—4 кб. с. панкреатического активир. сока под кожу.

Время.	Число лейкоцитов.	% лимфоцитов.	% моноцитов.	% полиморфн. лейкоцитов.	% эозинофилов.	% базофилов.	% <i>ubergangform.</i>	% миелоцитов.	Примечание.
0% впрыск. .	11.976	26	8	61,33	2	2,66	—	—	В окружности впрыскивания образовалась долго не заживавшая язва.
Через 1/2 ч. .	4.784	—	—	—	—	—	—	—	
1 час . . .	3.644	29,3	8,8	52,18	8,07	4,35	3,28	—	
2 часа . . .	9.152	—	—	—	—	—	—	—	
4 часа . . .	18.312	20	12	53,66	2	2,11	10	—	
24 часа . .	14.650	22,61	10	52	4,61	4	5,55	1,33	
48 часов . .	14.986	—	—	—	—	—	—	—	
72 часа . .	12.218	—	—	—	—	—	—	—	

Опыт № 11 а.

Та же собака, под кожу уха 4 кб. с. кипяченного панкреат. сока, с прибавлением киназы и щелочи.

Время.	% впрыск.	Через 30'	Через 1 ч. 30'	Через 3 часа.	Через 6 час.	Через 24 час.	Через 48 час.
Число лейкоцит.	9.162	8.652	8.225	10.546	12.236	10.586	10.246

Т а б л и ц а № 4.

Опыт № 8.

Кролик, 2 кб. с. 2% раствора трипсина в ушную вену.

Время.	% впрыск.	30'	1 ч. 30'	4 часа.	6 час.	24 час.	48 час.	72 час.
Число лейкоцитов .	10.740	11.360	3.980	8.340	18.642	23.380	16.800	9.876

Таблица № 4.

Опыт № 9.

Тот-же кролик, 2 кб. с. трипсина 2<sup>0</sup>/<sub>0</sub> подь кожу уха.

Время.	% впрыск.	1 час.	2 часа.	3 часа.	6 час.	42 час.	48 час.	72 час.
Число лей- коцитов.	7.248	5.132	4.370	7.972	9.336	12.538	10.438	10.256

Опыт № 10.

Тот-же кролик, в ушную вену 3 кб. с. 2<sup>0</sup>/<sub>0</sub> кипяченого раствора трипсина.

Время.	% впрыск.	45'	1 ч. 30'	3 часа.	6 час.	24 час.	48 час.	72 час.
Число лей- коцитов	7.180	6.902	4.784	5.136	7.126	13.642	8.640	8.324

Таблица № 5.

Опыт № 2. Кролик, в ушную вену 1 кб. с. 1<sup>0</sup>/<sub>0</sub> трипсина, активного.

Время.	Число лейкоцитов.	% лимфоцитов.	% моноцитов.	% полиморфн. лейкоцитов.	% эозинофилов.	% базофилов.	% uberganz- form.	% миелоцитов.	Примечание.
До вливания	8.800	39,5	5,5	45,5	5	4,5	—	—	
Через 30'	4.367	56	12	24	6	2	—	—	
1 ч. 30'	4.320	—	—	—	—	—	—	—	
3 ч. . . . .	3.685	—	—	—	—	—	—	—	
8 ч. . . . .	11.280	40,2	7,8	44,5	8,2	2	1,5	—	
24 ч. . . . .	13.244	54	8	28	3,5	5,5	2	—	
48 ч. . . . .	9.260	40,8	12,5	36,2	4,8	3,7	2	—	

Таблица № 5.

Опыт № 7. Кролик, в ушную вену введено 2 кб. с. 1<sup>0</sup>/<sub>0</sub> кипяченого раствора трипсина.

Время.	Число лейкоцитов.	0/0 лимфоцитов.	0/0 моноцитов.	0/0 полиморфн. лейкоцитов.	0/0 эозинофилов.	0/0 базофилов.	0/0 uberganzform.	0/0 миелоцитов.	Примечание.
До вливания	9,448	48,75	6,25	30	1,25	13,2	0,62	—	
1 ч. . . . .	6,380	54,2	15,3	22,4	3	5,1	—	—	
2 ч. 30' . . .	5,570	—	—	—	—	—	—	—	
4 ч. . . . .	14,742	32,3	10,3	34,6	8,2	8,2	6,4	—	
6 ч. . . . .	16,664	—	—	—	—	—	—	—	
24 ч. . . . .	10,526	44,5	8,5	36	2,5	6,5	2	—	

## Литература.

- 1) Aschalme. — Annal. de l'Institut Pasteur (1901) № 10.
- 2) Ahl und Schittenhelm. — Zeitschr. fur gesamte experimentelle Medicin (1913 г.).
- 3) Aschoff und Kiyono. — Fol. Haematolog. 65 (1913). 3.
- 4) Бабкин. — Внешняя секреция пищевар. желез. 1915 г.
- 5) Болдырев. — Р. Врач. 1914 г.
- 6) Bergmann. — Zeitschr. fur Experim. Pathologie und Therapie. Bd. 2 (1906).
- 7) Balint und Molnar. — Zeitschr. fur experim. Pathologie und Therapie, 2, (1912).
- 8) Bergel. — Ibidem. 1920 г.
- 9) Воткин, Е. С. — Virschovs Archiv. Bd. 201.
- 10) Безредко. — Annal de l'Institut Pasteur, 1908 г.
- 11) Heyde und Voigt Zeitsch. f. gesamte experim. Medicin. Bd. I, 1913.
- 12) Herzfeld. — Biochemische Zeitschrift. 1915. Bd. 68.
- 13) Holmgren. — Deuts. Medicin. Wochenschr. 1913 г. № 5.
- 14) Hulbring. — prof. Fol. haematolog. т. XVI. 1913 г.
- 15) Гладин. — Изв. В.-Мед. Академии. 1904 г.
- 16) Gartoch und Ssrensky, Zeitschr. fur Immunitetsforschung 7 (1910) †.
- 17) Goodpasture. Studies from the Rockefeller Institut, 22 (1917).
- 18) Gehrig-Zeitsch. f. exper. Pathol. und Therapie, т. 17 (1915).



- 19) Fermi und Pernossi. — Цит. по диск. Чепурковск. 1898 г. Петерб.
- 20) Jochmann und Kontorowisch. — Zeitsch. fur Klinische Medicine 1908. Bd. 66.
- 21) Jobling, Petterson und Egstein. — Journal of Experiment. Medicin. 1915. T. 22.
- 22) Он-же. — Zeitschr. fur Immunitforschung. — 1916 г.
- 23) Kongeim. — Курс общей паталогии.
- 24) Kiyono. — Vitali Karminspeicherung. 1914.
- 25) Он-же. — Fol. Haematologica, Bd. 17, 1914.
- 26) Kirchheim Archiv fur Experiment. — Parthologie und Pharmacologie, Bd. 66. 1911.
- 27) Он-же. — Ibidem, Bd. 78. 1915 г.
- 28) Knaffl-Lenz. — Ibidem, Bd. 71. 1913 г.
- 29) Lattes-Virchow's Archiv, Bd. 211, 1913 г.
- 30) Loewit-Archiv fur Experim. — Pathologie und Pharmakologie, Bd. 73. 1913 г.
- 31) Loepernet Esmonet. — C. rend. de Soc. de Biologie, т. 64.
- 32) Лепский. — Диссерс. Казань. 1914 г.
- 33) Лихачева. — Диссерт. С.-Петербург. 1915 г.
- 34) Манухин. — Диссерт. С.-Петербург. 1910 г.
- 35) Matthes. — Ziegler's Beitrag, Bd. 13.
- 36) Максимов. — Курс гистологии, изд. 1918 г.
- 37) Modrakowski. — Arch. fur exper. Pathologie und Pharmacologic, Bd. 69. 1912 г.
- 38) Николаев. — Диссерт. С.-Петербург. 1910 г.
- 39) Niccolle et Pozerski. — C. r. de Soc. M. Biologie, 1910 г.
- 40) Oppenheimer. — Die Fermente und ihre Wirkungen. 1910 г.
- 41) Pappenheim — Fol. Haemathologica. 1912 г. Bd. 121.
- 42) Он-же. — Ibidem. 1914 г. Bd. 18.
- 43) Он-же и Fukuschi. — Ibidem. Bd. 17. 1914 г.
- 44) Павлов. — Диссерт. 1914 г. Харьков.
- 45) Он-же. — Харьковский Мед. Журн. 1914 г.
- 46) Polya. — Phluger's Archiv fur der Phiojsiologie, 121 Bd. 1908 г.
- 47) Словцов. — Диесерт. С.-Петербург. 1899 г.
- 48) Он-же. — Труды Общ. Р. врачей в СПбурге. 1901 г.
- 49) Соколов. — Р. Врач. 1916 г. № 42.
- 50) Сахаров и Василенко. — Р. Врач. 1914 г. №№ 38—42.
- 51) Ставраки. — Диесерт. СПбург. 1914 г.
- 52) Schithenhelm, Weihardt und Groshaner. — Zeitsch. fur Experim. Patholog. und Therapie, Bd. X, 1912 г.
- 53) Schlecht und Schenker.
- 54) Stuber-Zeitsch. — f. experim. Pathol. und. Therapie, Bd. 16. 1914 г.
- 55) Черноруцкий. — Biochemische Zeitschr, 1911 г. Bd. 75.
- 56) Чепурковский. — Диесерт. СПбург. 1898 г.
- 57) Юргенсон. — Диесерт. СПбург. 1910 г.

# **О самостоятельных ритмических сокращениях артерий и о реакции сосудов на местное раздражение по опытам на изолированных пальцах человека.**

**С. В. АНИЧКОВ.**

(Из фармакологической лаборатории Военно-Медицинской Академии).

(Поступила 15 Марта 1922 г.).

Произведенные мною опыты с действием ядов на сосуды пальца, методика которых изложена в этом журнале <sup>1)</sup>, доказывают, что изолированный палец является вполне пригодным объектом для исследования деятельности периферических сосудов человека.

Эти опыты показали, что в действии типичных сосудодвигательных ядов на сосуды уха кролика и на сосуды пальца человека нет заметной разницы.

Оказалось, что сосуды изолированного пальца человека проявили тонкую чувствительность к пропускаемым ядам.

Факты эти дали мысль исследовать на том же объекте иные физиологические явления, наблюдаемые на сосудах изолированного уха кролика.

Настоящая статья посвящена наблюдениям над явлениями двух родов.

Во-первых, в ней приводятся опыты с так называемым самостоятельным ритмизмом артерий, во вторых, я останавливаюсь на ответе сосудов на наносимое на кожу изолированного пальца раздражение.

---

Существование самостоятельных, независимых от центральной нервной системы, сокращений артерий, совершающихся ритмически, является теперь фактом, твердо установленным.

Впервые наблюдал эти сокращения Schiff на ухе живого кролика.

Исследователи, работавшие на вырезках артерий по Frey-Meyer'у, наблюдали ритмические сокращения артериальной стенки, возникавшие под влиянием различных веществ (питуитрин, иохимбин, сыворотка). В условиях чистой жидкости Рингер-Локка им не удавалось видеть этих явлений. (Müller <sup>2</sup>), Bonis u. Susanna <sup>3</sup>), Meyer <sup>4</sup>), Full <sup>5</sup>), Günther <sup>6</sup>), Caw <sup>7</sup>).

Вопрос о ритмических сокращениях сосудов получил твердую основу со времени применения для его разрешения методики изолированного уха кролика. Н. П. Кравковым было предложено особое видоизменение этой методики, описанное Соловейчиком <sup>8</sup>), которое позволяло наблюдать с особой отчетливостью ритмизм артерий. По этой методике канюля вставляется также в артерию отрезанного уха, как и в обычном способе изолированного уха, но для того, чтобы изменения в скорости протекания, зависящие от игры артериальной мускулатуры, не сглаживались во время протекания жидкости по капиллярам и венам, эти последние перевязываются, а конец уха обрезывается, чем создается свободный отток жидкости через периферический обрезанный конец артерии.

В последние годы опубликованы работы Aritz <sup>9</sup>) и Степанова <sup>10</sup>) <sup>11</sup>), посвященные самостоятельным сокращениям артерий при различных условиях. Они работали на вырезках из артерий, второй, кроме того, наблюдал эти явления на артериях плавательной перепонки лягушки.

Ритмические сокращения артерий человека до сих пор никем не были наблюдаемы. При моих опытах с изолированными пальцами я не раз наблюдал, как во время протекания чистой жидкости Локка происходят колебания в частоте падающих капель. Эти колебания во время опытов с изолированными пальцами, даже без всяких видоизменений методики, бросаются в глаза резче, чем на ухе кролика. Существование их доказывает, что просвет сосудов колеблется, что происходят самостоятельные ритмические сокращения сосудов.

Как велики бывают иногда колебания в скорости протекания можно видеть из следующего опыта:

Опыт № 1. 23/IV—20 г.

Большой палец ноги, ампутированной 26/IV, по поводу перелома бедра и остеомиелита костей таза.

Канюля вставлена в одну артерию.

Время.	Число капель в минуту.	Время.	Число капель в минуту.
1 ч. 41 м.	81	2 ч. 4 м.	79
" 42 "	78	" 5 "	78
" 43 "	70	" 6 "	75
" 44 "	66	" 7 "	76
" 45 "	72	" 8 "	78
" 46 "	72	" 9 "	83
" 47 "	75	" 10 "	89
" 48 "	79	" 11 "	86
" 49 "	82	" 12 "	86
" 50 "	86	" 13 "	87
" 51 "	83	" 14 "	80
" 52 "	82	" 15 "	77
" 53 "	80	" 16 "	77
" 54 "	80	" 17 "	80
" 55 "	88	" 18 "	78
" 56 "	92	" 19 "	77
" 57 "	85	" 20 "	87
" 58 "	82	" 21 "	101
" 59 "	84	" 22 "	105
2 ч. 0 м.	80	" 23 "	97
" 1 "	82	" 24 "	96
" 2 "	82	" 25 "	91
" 3 "	80		



Для того чтобы получить более правильную картину ритмической деятельности, я прибег к видоизменению методики, соответственно с видоизменением методики на ухе, каким пользовался Соловейчик. Чтобы устранить сглаживающее влияние вен, кончик пальца был обрезан так, чтобы разрез открывал свободный отток из периферического конца *a. digitalis*. Канюлька вставлялась лишь в одну артерию. Лигатурой, подведенной под эту артерию, перевязывался *en masse* палец у основания, дабы устранить возможность оттеkania через вены и через центральные концы других артерий. Таким образом жидкость вся вытекала из обрезанного конца артерии и ее ветвей; все изменения в скорости протекания зависели исключительно от сокращения этой артерии и, наоборот, все изменения ее просвета сказывались непосредственно на скорости протекания. Палец, как и в прочих опытах, укрепляется на пятиугольную стеклянную пластинку, но уже концом своим не кверху, а к низу.

Как показали исследования Соловейчика, самым сильным средством, вызывающим правильные ритмические сокращения, является адреналин, который сначала, как известно, дает сужение, затем при длительном пропускании вызывает ритмизм артерий. — Это средство было использовано мною для обнаруживания ритмических сокращений артерий человека.

Привожу один из произведенных опытов:

Опыт № 2. 27/IV—20 г.

Палец ноги, ампутированной накануне (26 апр.) в 2 ч. дня по поводу перелома бедра и остеомиелита.

Кончик пальца обрезан. Канюлька вставлена в одну артерию.

Время.	Число капель в минуту.	Время.	Число капель в минуту.
8 ч. 45 м.	43	8 ч. 51 м.	45
" 46 "	43	" 52 "	46
" 47 "	43	" 53 "	44
" 48 "	44		Адреналин
" 49 "	43	" 54 "	32 1; 200.000
" 50 "	43	" 55 "	4

Время.	Число ка- пель в ми- нуту.	Время.	Число ка- пель в ми- нуту.
8 ч. 56 м.	2	9 ч. 33 м.	16
" 57 "	1	" 34 "	17
" 58 "	1	" 35 "	16
" 59 "	1	" 36 "	17
9 ч. 0 "	0	" 37 "	18
" 1 "	1	" 38 "	17
" 2 "	1	" 39 "	19
" 3 "	4	" 40 "	20
" 4 "	5	" 41 "	20
" 5 "	4	" 42 "	20
" 6 "	5	" 43 "	21
" 7 "	4	" 44 "	20
" 8 "	5	" 45 "	20
" 9 "	4	" 46 "	20
" 10 "	5	" 47 "	22
" 11 "	4	" 48 "	22
" 12 "	5	" 49 "	21
" 13 "	6	" 50 "	21
" 14 "	5	" 51 "	21
" 15 "	8	" 52 "	20
" 16 "	8	" 53 "	19
" 17 "	9	" 54 "	19
" 18 "	12	" 55 "	18
" 19 "	11	" 56 "	16
" 20 "	12	" 57 "	15
" 21 "	12	" 58 "	15
" 22 "	12	" 59 "	15
" 23 "	13	10 ч. 0 м.	17
" 24 "	13	" 1 "	17
" 25 "	14	" 2 "	18
" 26 "	14	" 3 "	20
" 27 "	15	" 4 "	20
" 28 "	14	" 5 "	20
" 29 "	15	" 6 "	21
" 30 "	15	" 7 "	22
" 31 "	15	" 8 "	21
" 32 "	16	" 9 "	20

Время.		Число ка- пель в ми- нуту.	Время.		Число ка- пель в ми- нуту.
10 ч.	10 м.	19	10 ч.	47 м.	19
"	11 "	19	"	48 "	20
"	12 "	19	"	49 "	21
"	13 "	17	"	50 "	20
"	14 "	18	"	51 "	20
"	15 "	18	"	52 "	21
"	16 "	19	"	53 "	21
"	17 "	20	"	54 "	20
"	18 "	20	"	55 "	19
"	19 "	20	"	56 "	18
"	20 "	22	"	57 "	18
"	21 "	21	"	58 "	18
"	22 "	20	"	59 "	17
"	23 "	22	11 ч.	0 м.	17
"	24 "	23	"	1 "	18
"	25 "	21	"	2 "	19
"	26 "	20	"	3 "	19
"	27 "	20	"	4 "	21
"	28 "	19	"	5 "	40
"	29 "	18	"	6 "	20
"	30 "	18	"	7 "	21
"	31 "	18	"	8 "	21
"	32 "	19	"	9 "	21
"	33 "	20	"	10 "	20
"	34 "	21	"	11 "	20
"	35 "	21	"	12 "	21
"	36 "	21	"	13 "	20
"	37 "	21	"	14 "	20
"	38 "	21	"	15 "	19
"	39 "	20	"	16 "	19
"	40 "	19	"	17 "	19
"	41 "	18	"	18 "	19
"	42 "	16	"	19 "	18
"	43 "	17	"	20 "	19
"	44 "	18	"	21 "	20
"	45 "	18	"	22 "	20
"	46 "	19	"	23 "	20



Время.	Число капель в минуте.	Время.	Число капель в минуте.
11 ч. 24 м.	21	11 ч. 41 м.	22
„ 25 „	20	„ 42 „	22
„ 26 „	21	„ 43 „	22
„ 27 „	22	„ 44 „	23
„ 28 „	23	„ 45 „	22
„ 29 „	22	„ 46 „	24
„ 30 „	23	„ 47 „	24
„ 31 „	23	„ 48 „	25
„ 32 „	22	„ 49 „	25
„ 33 „	22	„ 50 „	26
„ 34 „	21	„ 51 „	27
„ 35 „	21	„ 52 „	27
„ 36 „	20	„ 53 „	27
„ 37 „	20	„ 54 „	28
„ 38 „	21 Норма	„ 55 „	29
„ 39 „	21	„ 56 „	30
„ 40 „	21	„ 57 „	30

Из протокола опыта видно, что после обычного, вызванного действующим началом надпочечников, полного сужения артерии, сосуд при дальнейшем пропускании яда стал постепенно расширяться, но дойдя до известного максимума, вновь стал суживаться, чтобы опять через некоторой промежуток времени дать новую волну расширения.

Как видно из опыта, каждая волна занимала от 15 до 20 минут. Следовательно, сокращения, производимые артерией, носят чрезвычайно медленный характер. За время пропускания адреналина (2 $\frac{1}{2}$  ч.) произошло 7 ритмических сокращений.

Привожу опыт с другим пальцем, давшим приблизительно ту же картину.

Опыт № 3. 20/IV—21 г.

Палец ноги девушки; ампутация по поводу саркомы в 11 ч. утра.

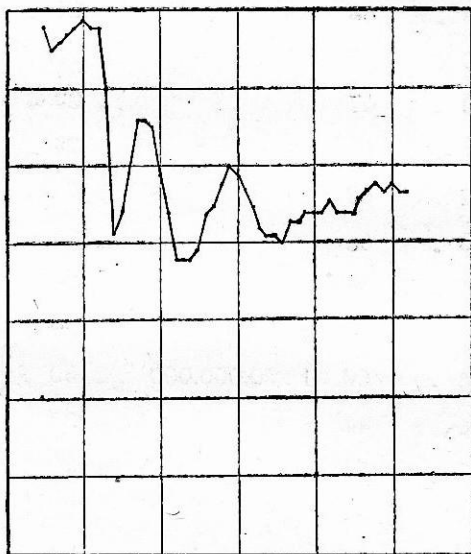
Кончик пальца отрезан. Канюля вставлена в одну артерию.

Время.	Число капель в минуту.		Время.	Число капель в минуту.
7 ч. 57 м.	68		8 ч. 20 м.	48
„ 58 „	65		„ 21 „	50
„ 59 „	66		„ 22 „	49
8 ч. 0 „	67		„ 23 „	47
„ 1 „	68		„ 24 „	45
„ 2 „	69		„ 25 „	42
„ 3 „	68		„ 26 „	41
„ 4 „	68		„ 28 „	40
		Адреналин	„ 29 „	43
„ 5 „	60	1 : 20.000.000	„ 30 „	43
„ 6 „	41		„ 31 „	44
„ 7 „	44		„ 32 „	44
„ 8 „	50		„ 33 „	44
„ 9 „	56		„ 34 „	45
„ 10 „	56		„ 35 „	44
„ 11 „	55		„ 36 „	44
„ 12 „	49		„ 37 „	44
„ 13 „	44		„ 38 „	46
„ 14 „	38		„ 39 „	47
„ 15 „	38		„ 40 „	48
„ 16 „	38		„ 41 „	47
„ 17 „	39		„ 42 „	48
„ 18 „	44		„ 43 „	47
„ 19 „	45		„ 44 „	47

Во время сорока минут пропускания адреналина три сокращения. Эти ритмические сокращения особенно рельефно видны на прилагаемой к опыту кривой (Кр. № 2).

Приведенные опыты с несомненностью доказывают, что артерии изолированного пальца человека производят самостоятельные сокращения ритмического характера.

Ритмические сокращения делаются сильнее и правильнее при длительном пропускании адреналина.



Кривая № 2.

Ритмические сокращения артерий изолированного пальца, как и артерий изолированного уха кролика, являются чрезвычайно медленными; длительность каждого сокращения занимает от 10 до 20 минут.

В опытах, произведенных на ухе кролика, проф. Н. П. Кравков доказал интереснейший факт, что сосуды изолированного органа отвечают определенной реакцией на раздражение, наносимое на кожу.

На сбритуую поверхность кроличьего уха он наносил раздражение различными раздражителями (кртоновое масло, кантаридная

настойка, крапива, и т. д.). В зависимости от силы раздражения сосуда отвечали более или менее длительным расширением.

То же явление можно наблюдать на изолированном пальце человека.

Т. к. кожа пальца сравнительно груба, для нанесения раздражения я предварительно делал небольшую поверхностную ссадину. Ссадина раздражалась помазыванием ее кротонным маслом, кантаридной настойкой или раствором кантаридина.

При этом строго наблюдалось, чтобы наносимая капля не стекала на пластинку в общий ток жидкости и, влияя на поверхностное натяжение ее, механически не увеличивала число падающих капель, уменьшая их размер.

Опыты с нанесением раздражения сделаны были на пяти нормальных пальцах. Все они дали приблизительно одинаковые результаты.

Привожу протокол одного из опытов, где раздражение наносилось смазыванием ссадины кротонным маслом:

#### Опыт № 4. 21/III—21 г.

Большой палец ноги красноармейца 19-ти лет. Ампутация 20 марта по поводу ранения 18-го числа.

Предварительно на подошвенной поверхности пальца сделана ссадина.

Время.	Число капель в минуту.		Время.	Число капель в минуту.
6 ч. 45 м.	80		6 ч. 54 м.	97
" 46 "	80		" 55 "	96
" 47 "	78		" 56 "	106
" 48 "	84	— Ссадина смазана кротон. маслом.	" 57 "	103
			" 58 "	104
			" 59 "	104
" 49 "	96		7 ч. 0 "	106 — расширение на 32%.
" 50 "	89			
" 51 "	92		" 1 "	104
" 52 "	89		" 2 "	104
" 53 "	92		" 3 "	103

Время.	Число капель в минуту.	Время.	Число капель в минуту.
7 ч. 4 м.	104	7 ч. 19 м.	85
" 5 "	103	" 20 "	86
" 6 "	95	" 21 "	83
" 7 "	96	" 22 "	83
" 8 "	92		перерыв счета
" 9 "	86	" 38 "	78
" 10 "	87	" 39 "	78
" 11 "	88	" 40 "	77
" 12 "	88	" 41 "	75
" 13 "	86	" 42 "	75
" 14 "	84	" 43 "	74 — Ссадина смазана 3-й раз.
" 15 "	85		
" 16 "	82	" 44 "	74
" 17 "	83 — Ссадина смазана снова.	" 45 "	72
		" 46 "	73
" 18 "	86	" 47 "	72

Первое смазывание ссадины дало значительное расширение, доходившее до 32% и длившееся 25 минут.

Второе смазывание оказало лишь еле заметное расширение.

Третье смазывание осталось вовсе без действия.

Бросается в глаза уменьшение получаемого эффекта при повторном смазывании; создается как бы притупление чувствительности пальца при нанесении последовательно ряда раздражений.

Для создания большого раздражения сосудов, дающего картину воспалительного процесса, я не ограничивался смазыванием ссадины, а впрыскивал раздражающее вещество под кожу пальца.

Здесь мне служило то же кротоновое масло, t-ra Cantharidum, а также бактериальные яды, как напр. Туберкулин.

Привожу протокол одного из опытов с впрыскиванием под кожу двух капель кротонового масла, где сосуды показали длительное расширение, закончившееся, наоборот, полным прекращением протекания жидкости.

Опыт № 5. 19/xi—20 г.

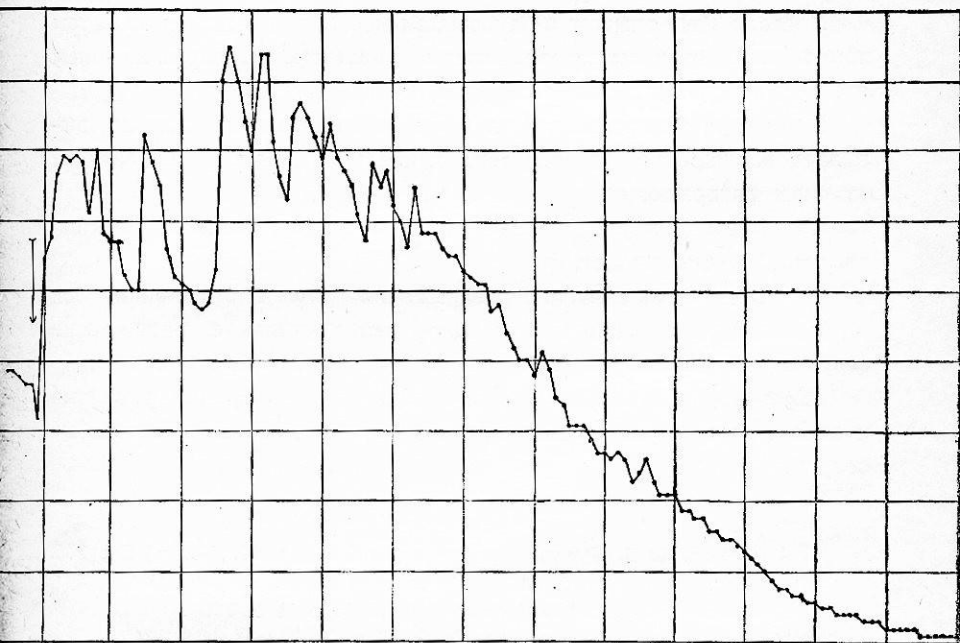
Палец руки молодой женщины, ампутированной утром по поводу саркомы.

Время.	Число капель в минуту.	Время.	Число капель в минуту.
7 ч. 0 м.	38	7 ч. 34 м.	80
" 1 "	37	" 35 "	74
" 2 "	36	" 36 "	70
" 3 "	36	" 37 "	84
" 4 "	31—впрыснуто крот. масло.	" 38 "	84
" 5 "	54	" 39 "	71
" 6 "	57	" 40 "	66
" 7 "	66	" 41 "	63
" 8 "	69	" 42 "	75
" 9 "	68	" 43 "	77
" 10 "	69	" 44 "	75
" 11 "	68	" 45 "	72
" 12 "	61	" 46 "	69
" 13 "	70	" 47 "	74
" 14 "	58	" 48 "	69
" 15 "	57	" 49 "	67
" 16 "	57	" 50 "	65
" 17 "	52	" 51 "	61
" 18 "	50	" 52 "	57
" 19 "	50	" 53 "	68
" 20 "	72	" 54 "	65
" 21 "	68	" 55 "	67
" 22 "	65	" 56 "	62
" 23 "	56	" 57 "	60
" 24 "	52	" 58 "	56
" 25 "	51	" 59 "	65
" 26 "	50	8 ч. 0 "	58
" 27 "	50	" 1 "	58
" 28 "	48	" 2 "	58
" 29 "	47	" 3 "	56
" 30 "	48	" 4 "	55
" 31 "	53	" 5 "	55
" 32 "	80	" 6 "	53
" 33 "	85	" 7 "	52
		" 8 "	51

Опыт № 5 (продолжение).

Время.	Число ка- пель в ми- нуту.	Время.	Число ка- пель в ми- нуту.
8 ч. 9 м.	51	8 ч. 43 м.	16
" 10 "	47	" 44 "	15
" 11 "	48	" 45 "	15
" 12 "	44		перерыв счета
" 13 "	42	8 ч. 50 м.	10
" 14 "	40	" 51 "	9
" 15 "	40	" 52 "	8
" 16 "	38	" 53 "	8
" 17 "	41	" 54 "	7
" 18 "	39	" 55 "	7
" 19 "	35	" 56 "	6
" 20 "	34	" 57 "	6
" 21 "	31	" 58 "	5
" 22 "	31	" 59 "	5
" 23 "	31	9 ч. 0 м.	4
" 24 "	29	" 1 "	4
" 25 "	27	" 2 "	4
" 26 "	27	" 3 "	4
" 27 "	26	" 4 "	3
" 28 "	26	" 5 "	3
" 29 "	27	" 6 "	3
" 30 "	26	" 7 "	2
" 31 "	23	" 8 "	2
" 32 "	24	" 9 "	2
" 33 "	26	" 10 "	2
" 34 "	23	" 11 "	2
" 35 "	21	" 12 "	1
" 36 "	21	" 13 "	1
" 37 "	21	" 14 "	1
" 38 "	19	" 15 "	1
" 39 "	19	" 16 "	1
" 40 "	18	" 17 "	1
" 41 "	18	" 18 "	1
" 42 "	16		

На прилагаемой к опыту кривой Кр. № 3 видна характерная картина реакции сосудов на длительное местное раздражение. Непосредственно вслед за впрыскиванием наступает обыкновенно сужение сосудов, но столь кратковременное, что оно еле сказывается на числе капель в минуту. Вслед за сужением происходит сильное и длительное расширение сосудов. В приводимом опыте увеличение количества падающих капель, вследствие расширения сосудов, доходило до 127%. Расширение длилось более часа.



Кривая № 3.

Реакция сосудов на впрыскивание под кожу кроктонового масла.

Стрелка означает момент впрыскивания.

Замечательно, что расширение это не держалось все время на одном уровне, а давало большие колебания, т. е. на фоне расширения сосудов наблюдались изменения их просвета, наблюдались ритмические сокращения.

Несомненно, что раздражение в первой стадии своего действия вызывает чрезвычайное усиление ритмической деятельности сосудов. Как видно на кривой, волны ритмических сокращений



с течением времени ослабевают и, наконец, вовсе прекращаются. Это прекращение ритмизма совпадает с началом постепенного уменьшения скорости протекания жидкости. Количество падающих капель с каждой минутой становится меньше и меньше. Появляется сильный отек, и наконец наступает полный стаз, почти с полным прекращением протекания жидкости.

Во всех опытах с впрыскиванием под кожу изолированного пальца раздражающих веществ наблюдается в период расширения сосудов чрезвычайное усиление ритмической их деятельности.

Подводя итог опытам с нанесением местного раздражения путем помазывания ссадины раздражающим веществом, или впрыскиванием его под кожу, приходим к следующим выводам:

Нанесение раздражения на кожу изолированного пальца вызывает расширение его сосудов, длительность которого зависит от силы раздражения.

При повторном раздражении одной и той же ссадины реакция сосудов заметно падает.

При нанесении сильного раздражения путем впрыскивания под кожу раздражающего вещества наступает длительное расширение сосудов с большим усилением ритмического их сокращения.

За стадией расширения следует период прекращения ритмизма и вместе с ним уменьшение протекания количества жидкости по сосудам.

#### Литература.

- 1) Аничков, С. В. Русский Физиологический Журнал 3. (1921 г.) Стр. 206.
- 2) Müller. Archiv f. Anatomie u. Physiologie Suppl. Bd. (1906).
- 3) Bonis u. Susanna. Zentralblatt f. Physiologie № 6. 1909.
- 4) Meyer. Zeitschrift f. Biologie 61. (1913).
- 5) Full. Zeitschrift f. Biologie 61. (1913).
- 6) Günther. Zeitschrift f. Biologie 65. (1915).
- 7) Saw. Journal of Physiology 42. (1911).
- 8) Соловейчик. Диссертация. Петр. 1917 г.
- 9) Aritz. Arch. f. Exper. Pathologie u. Pharmakologie 1920. 85.
- 10) Степанов. Известия В.-Мед. Академии 30. (1917 г.).
- 11) Степанов. Русский Физиологический Журнал. 2. (1918 г.).

## Прекращение и восстановление деятельности нерва при высокой температуре.

Н. П. РЕЗВЯКОВ.

(Из физиологической лаборатории Петроградского университета).

(Поступило 16 Января 1922 г.).

Как известно, достаточно высокая температура быстро вызывает в нерве падение раздражительности и проводимости.

Одни авторы видят главную причину прекращения деятельности нерва в тепловой коагуляции тканевых белков. Так по Halliburton в экстракте, полученном из нервной ткани лягушки, опалесценция начинается уже при  $36^{\circ}\text{C}$ ; образование хлопьевидного осадка происходит при  $40^{\circ}\text{C}$ ; при этих же температурах прекращается и раздражительность нерва. Последняя исчезает тем скорее, чем выше температура. По данным указанного автора при  $t^{\circ}44^{\circ}\text{C}$  нерв перестает работать чрез несколько секунд; при  $40^{\circ}$ —чрез 13 минут; при  $38,8^{\circ}$ —чрез 33 минуты и при  $36,5^{\circ}$ —чрез 73 минуты. По устранении означенных температур нерву, будто бы, никогда не возвращаются его функциональные свойства. Miram утверждает, что смерть нерва наступает около  $46^{\circ}$ — $47^{\circ}\text{C}$  и повидимому не находится в связи с коагуляцией первых протеинов. Нужно заметить, что у различных авторов цифры, обозначающие верхнюю критическую температуру нерва, сильно отличаются между собою. Повидимому, это объясняется разнообразием методов исследования и тех условий, при которых производятся подобного рода определения.

Другие авторы полагают, что прекращение деятельности нерва происходит раньше тепловой коагуляции белков и зависит от расстройства обмена веществ. Именно, вследствие недостаточности кислородного обмена возникает в нерве состояние *Wärmelähmung*. По Sanders достаточное количество кислорода может отсрочить наступление указанного состояния. Поэтому можно думать, что прекращение деятельности нерва при высокой  $t^{\circ}$  происходит как бы от задушения. По мнению Thörner с повышением  $t^{\circ}$  увеличивается в ткани количество азот-содержащих веществ вследствие их незначительной способности к диффузии. Накопление их и вызывает задушение. Между прочим этот же автор указывает, что при

соблюдении некоторых условий нагревания, нерв приобретает способность противостоять действию высоких температур. Повышается, так сказать, его жаростойкость. В связи с этим наблюдается и то, что при медленном нагревании функциональные свойства нерва исчезают при более высоких температурах, чем при быстром повышении последних. В первом случае нерв успевает как бы несколько приспособиться к тем условиям, в которые он ставится экспериментатором.

Не касаясь тех физико-химических изменений, которые возникают в нерве при действии высокой  $t^{\circ}$ , проф. Введенский считает, что временное прекращение деятельности нерва зависит от особого состояния раздражительности. С помощью телефона он наблюдал, что вызванные в верхнем нормальном участке нерва, волны возбуждения претерпевают при прохождении чрез нагретый участок своеобразное видоизменение. Именно, в телефоне, соединенном с нижней частью нерва, теперь можно слышать вместо тона, соответствующего определенной частоте раздражения, несколько иной тон. Введенский полагает, что в измененном участке происходит как бы своего рода интерференция между нормальными волнами возбуждения, приходящими с верхней части нерва и собственным возбуждением нагретого участка. Приходящие волны возбуждения подвергаются здесь в конце концов полному торможению исключительно вследствие того, что собственное возбуждение измененного участка является, по мнению автора, „стойким неколеблущимся“. Такое состояние нерва обозначено Введенским словом „парабиоз“ на том основании, что при ослаблении действия агента, нерв снова становится способным проводить возбуждение, а при усилении парабиотического воздействия, наоборот, он может окончательно начать отмирать.

Разнообразие приведенных мнений красноречиво показывает, насколько при данном парабиозе сложна картина разыгрывающихся в нерве процессов. Трудно сказать, являются ли приведенные взгляды исключаящими друг друга, или по существу дела они могут дополнять один другой, требуя для этого новых фактов и разъяснений. Одно несомненно, что в этом направлении необходимы дальнейшие исследования.

Моя задача заключалась в том, чтобы при действии высокой  $t^{\circ}$  найти такие признаки или изменения, которые проливали бы свет на сущность внутреннего состояния нерва.

Методика опытов заключалась в следующем. N. ischiadicus лягушки прикасался известною своею частью к стеклянной трубке, чрез которую шла вода желаемой температуры. Выше этого места, у позвоночника прикладывалось пробное индукционное раздражение. Определялись только пороги проводимости по сокращению.

Прежде всего меня интересовал вопрос, почему различные авторы дают столь несогласные между собою цифры для верхней критической  $t^{\circ}$  нерва. Основываясь на опытах Popielski (с кокаинизацией нерва) мне представлялось необходимым вариировать длину нагреваемого участка. Оказалось, чем длиннее нагреваемый участок, тем ниже требуется температура для быстрого развития в нем непроводимости. Опыт был поставлен таким образом, что нерв в известной части обхватывал кругом нагреваемую стеклянную трубку. В момент потери проводимости он развевывался так, что некоторая часть нагретого участка продолжала лежать на нагретой трубке, в то время, как другая его часть освобождалась теперь от действия высокой  $t^{\circ}$ . При выполнении указанных условий, уменьшая длину согреваемого участка при самом парабиозе, всякий раз можно наблюдать восстановление проводимости, как это показано в протоколе № 1.

### Протокол № 1.

Время.	$t^{\circ}$ .	Порог провод.	Примечания.
2 ч. 20 м.	$14^{\circ}$	34	Нормальный порог проводимости при тетаниз. (20).
" " 21 "	40	—	Нагревается участок нерва в 1,5 ст. длины.
" " 22 "	"	0	Парабиоз.
" " 22,5 "	$14^{\circ}$	34	Восстановление.
" " 26 "	40	0	Парабиоз; сразу уменьшаем длину нагретого участка до 8 мм., получаем восстановление.
" " 26,5 "	"	34	
" " 55 "	$14^{\circ}$	32	Нормальный порог провод. при тетан. (20).
" " 56 "	41	33	Нагревается участок в 8 мм. длины.
" " 56,5 "	"	34	Нагревается участок в 1,5 ст.; сразу исчезает проводимость.
" " 57 "	"	0	
" " 57,5 "	"	31	Уменьшаем длину нагреваемого участка; сразу получается восстановление проводимости.

Из приведенного протокола видно, что для участка нерва в 6—8 мм. длины верхней критической температурой является не 40°C, а иная температура. В некоторых случаях необходимо применять для такой длины участка t°47 и даже t°49, если желательно сразу вызвать прекращение деятельности нерва. Необходимо заметить, что на нервах поработавших (несвежих) легко вызывается парабиоз при такой температуре, которая на свежем препарате ни в коем случае не может так быстро развить это состояние.

В следующей серии опытов был поставлен вопрос: можно ли временно устранить тепловой парабиоз, если несколько будет понижена температура, причем последняя будет оставаться в пределах коагулирующих температур, установленных Halliburton (36,5°—44°C).

Действительно, если функциональные свойства нерва исчезают вследствие коагуляции белков, то восстановление этих свойств не должно иметь место при переходе к такой температуре, при которой коагуляция белков еще продолжает происходить. И в этом случае оказалось, что при развитии теплового парабиоза достаточно лишь несколько понизить температуру и нерву снова возвращаются его свойства. Пример такого опыта приведен в протоколе № 2.

### Протокол № 2.

Время.	t°.	Порог провод.	Примечания.
3 ч. 50 м.	—	—	Лягушка убита.
4 " 7 "	20°	33	Нормальный порог проводимости при тет. (100).
" " 8 "	42	0	Парабиоз.
" " 8,5 "	38	30,5	Восстановление.
" " 10 "	"	32,5	
" " 28 "	14	33,5	

Следует заметить, что если t° недостаточно понижена, то нерв может и не восстановиться. Повидимому, в этом случае мы имеем нечто аналогичное тому, что наблюдается напр. при действии силь-

ного постоянного тока, когда под влиянием последнего возникает в нерве, так называемая, катодическая депрессия. При некотором ослаблении постоянного тока катодическая депрессия может еще оставаться и только при несколько более значительном ослаблении тока она исчезает и нерв снова начинает работать, несмотря на то, что постоянный ток, хотя и ослабленный, но продолжает еще проходить чрез нерв.

Опыты, приведенные в протоколах №№ 1 и 2, с несомненностью показывают, что прекращение деятельности нерва при высокой  $t^{\circ}$  может не стоять в прямой зависимости от коагуляции белков, от изменения структуры нерва. Парабиоз развивается прежде чем происходят нарушения в структуре. Возникновение парабиотического состояния, повидимому, следует рассматривать в связи с чисто физиологическими процессами, протекающими в нерве. Эта мысль напрашивается сама собою, когда производятся опыты на несвежих нервах. Здесь тепловой парабиоз иногда вызывается температурой  $34^{\circ}$ — $35^{\circ}\text{C}$ . Последний случай можно объяснять или определенным состоянием раздражительности такого нерва или некоторым нарушением в нем обмена веществ. Однако едва ли можно отделять состояние раздражительности от состояния обмена веществ в ткани. Очевидно тут должна быть функциональная зависимость одного от другого.

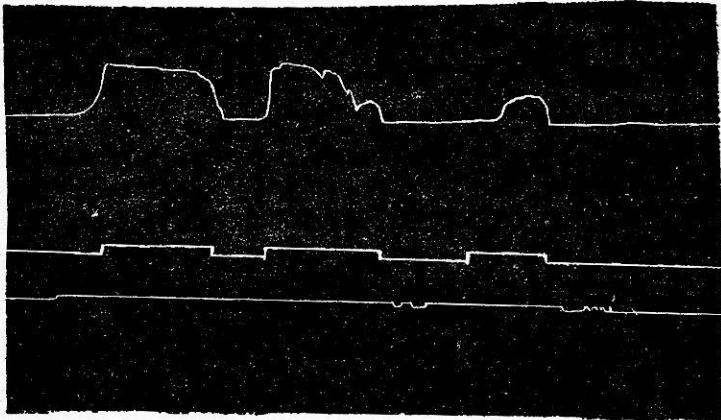
В последней части опытов мною применено было влияние на нагретый парабиотический участок с анода постоянного тока. Виноградов впервые наблюдал, что анод, приложенный к парабиотическому участку, оказывает восстанавливающее действие. Нерву возвращаются его основные свойства раздражительность и проводимость.

Трудно сказать, в чем заключается сущность такого восстанавливающего влияния анода. Если принять во внимание, что в области анода на нормальном нерве мы имеем понижение раздражительности (анэлектротон), то можно допустить, что и при парабиозе в области анода происходит понижение или ослабление парабиотического стойкого и неколеблущегося возбуждения; вследствие чего нерв и становится способным к проведению обычных волн возбуждения. С этой точки зрения стойкое и неколеблущееся возбуждение можно считать, как высшую степень раздражения (перераздражение).

Представлялось интересным установить, способен ли нерв при тепловом парабиозе реагировать на действие анода, или при

высокой  $t^{\circ}$  он вовсе теряет чувствительность ко всякого рода внешним воздействиям. Положительный результат мог нам указывать и на то, что прекращение проводимости в нагретом участке непосредственно зависит не от коагуляции белков и не от полного расстройтва обмена веществ, а от каких то иных причин.

Чтобы успех опыта был гарантирован, необходимо брать участок для нагревания не более 6 мм., соответственно распространению наибольшего влияния анода. Центральная часть участка соединена была с неполяризующимся глиняным электродом (анодом) при помощи толстой шерстяной нити, смоченной физиологическим раствором.



Миограмма. (Читать следует справа налево).

На прилагаемой миограмме поднятием нижней черты обозначаются моменты раздражения нерва в верхней его части тетанизирующим индукционным током. Поднятием второй черты отмечается момент приложения к парабитическому участку анода постоянного тока. На миограмме видно, что при непрерывном раздражении верхнего участка нерва, волны возбуждения начинают проходить через парабитический участок к мышце только при условии пропускания постоянного тока. Достаточно последний разомкнуть, как индукционное раздражение остается без эффекта на мышце.

Не только последнее наблюдение указывает нам, что в парабитическом участке нерва остается еще способность реагировать на внешнее воздействие, но и другие факты, о которых мною сообщалось в 1921 г., также свидетельствуют о возможности

изменения в физиологическом состоянии парабиотического участка под влиянием напр. перемены температуры. Так парабиоз, вызванный действием химического агента или действием катода постоянного тока (катодическая депрессия), может быть временно устранен путем одной лишь перемены температуры. Одним словом есть полное основание полагать, что в парабиотическом участке остается еще некоторая чувствительность к действию агентов. Будет ли это анод постоянного тока или температура, или какой либо другой агент, принципиально это не имеет никакого значения. Таким образом признавая чувствительность парабиотического участка сохраненною, а проводимость исчезнушею, мы очевидно можем создать некоторую новую схему для толкования изучаемых явлений. Именно, проводимость исчезает не вследствие потери раздражительности, а вследствие установления внутри нерва определенных функциональных соотношений (корреляций). Изменяя эти соотношения путем ли перемены  $t^{\circ}$ , или путем приложения анода постоянного тока или еще каким либо образом, как сразу же парабиотический участок становится способным проводить волны возбуждения. И обратно, если изменяемый нами участок еще проводит возбуждение, то определенная температура, или катод постоянного тока, или какое либо иное воздействие в состоянии создать такие соотношения между процессами, протекающими в нерве, что последний сразу же отказывается проводить возбуждение.

Что же тогда представляет собою стойкое неколеблущееся возбуждение парабиотического участка, предполагаемое Введенским, и какое отношение имеет это возбуждение к обычному возбуждению колеблющемуся?

При анализе раздражительности можно усматривать две стороны процесса или две фазы. Первая фаза совпадает с тем моментом, когда внешний агент производит соответствующее изменение в статике того или другого живого субстрата. Эта фаза сопровождается установлением определенных функциональных соотношений между процессами, происходящими в живой ткани. Эту фазу можно назвать статическою фазою раздражительности. За этой фазой должна следовать динамическая фаза, при которой выделяется энергия, необходимая для передачи раздражения на соседние участки. Возможно, что при парабиозе возникают такие функциональные соотношения, при которых динамическая фаза должна выпадать или настолько ослабляться, что передача



волн возбуждения чрез парабиотический участок становится невозможной, тогда как статическая фаза продолжает обнаруживаться. Видоизменяя известным способом физико-химические условия, можно достигнуть вновь появления или усиления динамической фазы возбуждения, вследствие чего приходящие волны возбуждения будут снова передаваться чрез измененный участок. С этой точки зрения стойкое неколеблущееся возбуждение в последнем, допускаемое Введенским, можно считать за проявление одной статической фазы раздражительности, тогда как обычные колеблющиеся волны возбуждения являются таковыми благодаря возникновению или усилению динамической фазы.

Возможно, что и в нервных клетках при торможении происходит нечто аналогичное тому, что мы допускаем при парабиозе нерва. Именно, при торможении имеет место только статическая фаза раздражительности, а динамическая выпадает или ослабляется настолько, что возбуждение не в состоянии передаваться дальше. Изменяя внутренние и внешние функциональные соотношения в нервном центре, можно вновь создать условия для возникновения динамической фазы или ее усиления (растормаживание).

До тех пор, пока остается неизвестным, какие физико-химические процессы составляют сложный процесс возбуждения, нет никакой возможности понять ни сущности торможения, ни природы парабиотического состояния нерва. Приводимые нами схемы имеют лишь временное руководящее значение в намеченных нами работах.

### Литература.

- 1) Halliburton. The death temperature of nerve. Quart. Journ. Experimen. Physiol. V. 29 (1915) № 2.
- 2) Miram. Archiv f. (Anat. u) Physiol (1906).
- 3) Sanders. Untersuchungen über die Wärmelähmung der Kaltblüternerven. Dissert. Bonn (1914).
- 4) Thörner. Über den Einfluss der Temperatur auf die Erregbarkeit Erstickbarkeit und Ermüdbarkeit des Kaltblüternerven. Zeitsch. f. all. Physiol 3 13. (1912). Н. 3.
- 5) Введенский. Возбуждение торможение и наркоз. С. Петерб. 1901.
- 6) Popielski. Über Veränderungen der Zeitungsfähigkeit und Erregbarkeit der Nerven unter dem Einflusse von Cocain. Zentralb. f. Physiol. (1896).
- 7) Виноградов. Извращенное влияние электротона на проводимость и раздражительность нерва, выпадающего в парабиоз. Работ. Физиол. Лабор. Петроград. Университ.
- 8) Резвяков. Влияние  $t^{\circ}$  при действии на нерв химических агентов. Русский Физиол. журнал. им. Сеченова.

## Условные рефлексы высоких порядков и их изучение на душевно-больных <sup>1)</sup>.

А. К. ЛЕНИЦ.

(Из клиники душевных болезней В. М. Академии).

(Поступила 5 декабря 1921 г.).

С тех пор, как академиком И. П. Павловым <sup>1-5</sup> и его школой выдвинуто на арену науки учение об условных рефлексах, прошло около 20-ти лет.

За этот период времени новая доктрина завоевала себе прочную позицию, сделала зримым многое незримое до тех пор и проникла в умы широких медицинских масс вплоть до Нового Света включительно. Что касается психиатрической клиники, то у нас здесь академиком В. М. Бехтеревым <sup>6-9</sup> и его учениками (С. Д. Владычко <sup>10</sup>, В. П. Протопопов <sup>11</sup> и др.) был поставлен ряд исследований по сочетательным resp. условным рефлексам. Однако, условные рефлексы еще не вошли в самый клинический обиход, хотя именно психиатрам естественно было бы воспользоваться всеми преимуществами нового метода.

Подобная аномалия имеет ряд причин. Здесь играет роль, может быть, некоторая трудность усвоения новых понятий, выступивших наряду с ходячими психологическими терминами; отчасти имеют значение особенности экспериментальной методики, употреблявшейся до сих пор, легко применимой к животным и более трудно к человеку; иметь в виду надо и сложность исследуемой области явлений — высшей нервной (психической) деятельности.

Но главная причина состоит в том, что работавшие над условными рефлексамми пока не подходили вплотную к тем сложным условным рефлексам, которыми являются высшие нервные процессы, изучаемые психологами и психиатрами.

<sup>1)</sup> Доклад в заседании Общества психиатров в Петрограде 15 мая 1921 г.

В этой статье мы все время будем стоять на точке зрения теории условных рефлексов И. П. Павлова (рефлексологии, по В. М. Бехтереву, науки о поведении американцев).

Человек есть «рефлекторная машина», в которой мы различаем устойчивые, филогенетически фиксированные, рефлекторные части (наследственные, безусловные, врожденные рефлексы) и временные, приобретенные части (условные сочетательные рефлексы).

Основой для условных рефлексов служит тот или иной безусловный рефлекс. Если какой нибудь раздражитель (например, звонок) совпадает по времени или близок к совпадению с раздражителем, вызывающим безусловный рефлекс (например с пищей, вызывающей рефлекс отделения слюны, желудочного сока и т. п.), то первый раздражитель имеет шансы стать самостоятельным возбудителем данного рефлекса. Таково действие звонка в курортном пансионе, даваемого перед обедом, стука посуды или ножей и вилок при накрывании на стол, вид изящно убранного стола, запах кушанья и т. п.

Лабораторная методика обыкновенно сводится к выработке того или иного условного рефлекса — слюноотделительного, сокоотделительного, двигательного, причем на образованном рефлексе, путем изменений в постановке опыта изучаются все основные свойства условных рефлексов: их угасание, оживление, торможение, растормаживание и др. Главное отличие условных рефлексов («временных связей», как иногда их называет И. П. Павлов) от безусловных состоит в том, что они с течением времени «угасают», т. е. условный раздражитель перестает давать тот эффект, который давал раньше. Для восстановления их силы требуется вновь соединить условный раздражитель с тем раздражителем, который давал безусловный рефлекс, т. е. с «безусловным раздражителем», например с пищей). Таким путем «угасший» — было условный рефлекс опять обретает силу, «подкрепляется».

Перенесемся теперь от лабораторного животного (собаки, человека) с выработанными у него условными и прирожденными ему безусловными рефлексами к человеку в его нормальной жизненной обстановке. С момента пробуждения до момента засыпания он проделывает ряд рефлекторных комбинаций самой различной сложности — от кашлянья, чиханья до разрешения, быть может, мировых проблем. Проснувшись, мы взглядываем на часы, и этот зрительный раздражитель вызывает рефлекс — вставание.

Мы выходим из дому — и вид подходящего трамвая влечет новый двигательный эффект — мы бежим. Чтобы не утонуть в этом море рефлексов, я задамся только одним вопросом: часто ли приходится нам «подкреплять» свои условные рефлексy, часто ли приходится прибегать к безусловным раздражителям, чтобы с возможной быстротой и четкостью реагировать на различные изменения обстановки.

Если мы возьмем основную группу безусловных рефлексов: самоохрительный, пищевой и половой, то сейчас же можно будет ответить, что непосредственное соприкосновение с безусловными раздражителями соответственных трех категорий, за некоторыми исключениями (голодавшие, новобрачные, раненные) происходит редко и занимает короткий промежуток времени, а большая часть дня проходит не в «подкреплениях», а наоборот в действиях, стоящих в некотором отдалении от основных пружин человеческого поведения — безусловных рефлексов. Даже в наше время, когда почти все условные рефлексy поляризуются вокруг пищевых рефлексов, когда почти всякое наше действие есть добывание пищи, все же наше поведение в значительно большей своей части состоит из условных рефлексов, которые непосредственно пищей не подкрепляются.

Возьмем далее, служебные обязанности. Сейчас, конечно, многие виды службы метафорически могут быть названы условным пищевым рефлексом, но не нужно подробного анализа, чтобы увидеть, что даже в том случае, если служба не возбуждает, выражаясь суб'ективно, никаких интересов, кроме материального, пищевой акт стоит лишь в качестве последнего звена в цепи условно-рефлекторных наслоений, составляющих служебные отправления.

Возьмем научные занятия. Связь с безусловными раздражителями еще дальше, чем в службе, хотя в основе — самоохрительный рефлекс.

Но может быть так обстоит дело только у взрослого: достаточно для опровержения такого предположения взглянуть на детей, часами ревящихся и играющих. И здесь безусловные раздражители стоят далеко.

Вот почему обычная лабораторная постановка исследований мало дает при непосредственном ее перенесении в психиатрическую клинику. Она слишком далека от картины обычных проявлений нормальной человеческой личности и поэтому же далека и от проявлений душевно-больного. В этом я и вижу главную

причину того обстоятельства, почему условные рефлексы еще не вошли в клинику душевных болезней.

Мне будет очень жаль, если меня заподозрят в том, что я желаю уронить научное значение опытов, вырабатывающих условные рефлексы на безусловном. Здесь — главная и основная работа, здесь — эмбриология науки о поведении.

Безусловные рефлексы суть корни всякой высшей нервной функции, всякого условного рефлекса. Эти корни должны изучаться специалистами физиологами. Непосредственной же задачей психиатра должно быть изучение нервных функций во всей их жизненной сложности, в здоровом и патологическом состоянии. Поэтому я предлагаю, оставаясь все время в связи с основными положениями физиологии высшей нервной деятельности, сделать шаг далее и перейти в область условных рефлексов высоких порядков, т. е. условных рефлексов, основанных на условных.

Поясню терминологию. Условный рефлекс, устанавливаемый на безусловном, является условным рефлексом 1-го порядка.

Условный рефлекс, устанавливаемый на условном 1-го порядка, надо назвать условным рефлексом 2-го порядка и т. д.

Условный рефлекс, устанавливаемый на условном рефл.  $n$ -го порядка называется условн. рефлекс.  $n + 1$ -го порядка.

Начиная с условных рефлексов 2-го порядка, я назову условные рефлексы — условными рефлексами высоких порядков или для краткости суперрефлексами.

Терминология эта подобна математической <sup>1)</sup>; имеет ли она под собою реальную почву?

Возможно ли, скажем сначала, установить условный рефлекс на условном рефлексе 1-го порядка.

Школа Павлова давно решила этот вопрос утвердительно: у собак впервые Васильев <sup>12</sup> и Миштовт <sup>13</sup> устанавливали рефлексы 2-го порядка и пришли к следующим заключениям. По Васильеву процесс выработки условного рефлекса на уже установившийся условный рефлекс протекает в следующие три фазы: 1) сначала новый раздражитель угнетает прежний рефлекс, 2) затем он становится безразличным — комбинированное раздражение действует, как один условный раздражитель, 3) наконец новый

<sup>1)</sup> См. дифференциальное исчисление — учение о производных, учение о бесконечно-малых величинах.

раздражитель тормозит рефлекс — комбинация не дает слюногонного эффекта. В других случаях, при слабом добавочном раздражителе (свет лампочки) первая фаза отсутствовала. В этих случаях комбинация действовала, как один условный раздражитель, а затем постепенно развивалась полная задержка рефлекса.

У Миштовта получились несколько иные результаты; в первой фазе он получал превышение эффекта, что он объяснял «хаотическим» состоянием, когда собака реагирует слюноотделением на всякое внешнее раздражение. Во второй фазе — действие комбинации равнялось действию одного условного раздражителя. В третьей фазе наблюдалось торможение слюнного рефлекса. В качестве добавочного раздражителя Миштовт применял охлаждение в  $4-5^{\circ} R$ , чесание, нагревание до  $50^{\circ} C$ , освещение и охлаждение от  $0-1^{\circ} R$ , причем последними четырьмя раздражителями достиг в разное время полного торможения, охлаждением же от  $4-5^{\circ} R$  не мог достигнуть полного торможения после 145 опытов. Само собою разумеется, что в опытах Васильева и Миштовта комбинация прежнего раздражителя (вызывавшего условный рефлекс) с новым не подкрепляется безусловным раздражителем.

Из этих опытов мы видим, что рефлекс новый условный раздражитель, хотя и возвращается на почве прежнего, но является нестойким и, при этом, не только постепенно угасает сам, но ведет к торможению и свою matrix — прежде существовавший условный рефлекс.

Опыты Зеленого<sup>14</sup> показали однако, что при соблюдении некоторых условий, новый условный раздражитель, присоединяемый к прежнему, становился затем самостоятельным возбудителем слюнной железы. Разница постановки Зеленого и предыдущих исследователей заключалась в том, что «вторичный» раздражитель действовал не одновременно со старым возбудителем условного рефлекса, а непосредственно перед ним. Такой постановкой достигалось прежде всего устранение явления гаснущего тормоза, которое резко выражено только при совпадении раздражителей во времени. Затем при этом устранялось вредное действие изолированного испытания раздражителя, к которому необходимо было бы прибегнуть при способе одновременного сочетания раздражителей. Особенность опытов Зеленого состояла еще в том, что он брал собак со старыми прочными условными рефлексам. В результате автор приходит к заключению, что образовать рефлекс на

какой нибудь раздражитель путем сочетания его с условным рефлексом вполне возможно. Образуется он несколько не медленнее, если не скорее, чем обыкновенный условный рефлекс на почве безусловного. Образованный таким путем рефлекс слабее условного рефлекса, на почве которого он возник. Угасание такого рефлекса имеет такой же характер, что и обыкновенного рефлекса.

В настоящее время, на основании последующих работ, И. П. Павлов <sup>1)</sup> дает для действия раздражителя, прививаемого к установившемуся условному рефлексу, следующую схему:

1-ая фаза. Новое раздражение, как и всякое другое, дает прежде всего ориентировочную реакцию и этим тормозит условный рефлекс.

2-ая фаза. Новое раздражение вызывает условный рефлекс второго порядка.

3-я фаза. Условный раздражитель 2-го порядка становится индифферентным.

4-ая фаза. Условный раздражитель 2-го порядка начинает тормозить условный рефлекс, к которому он был приставлен и ведет к его заторможению, полному или неполному.

Кашерининова <sup>15</sup> установила у одной собаки условный рефлекс на условный и рассматривала эту особенность данной собаки, как патологическое явление, состоящее в ослаблении тормозящего аппарата а.

Нужно, однако, сказать, что всем собакам свойственны рефлексы, образованные на уже установившихся условных рефлексах. Самая дрессировка собак и других животных представляет из себя выработку рефлексов высоких порядков.

Прежде чем приучить животных к повиновению, мы сочетаем свой вид, голос, жесты с даванием пищи и таким образом устанавливаем условные рефлексы 1-го порядка. Иногда употребляются, наоборот, приемы разрушительного характера, как побои, прищипывание и т. п. Постепенно устанавливается и путем повторения укрепляется рефлекс повиновения, и тогда мы уже можем приступить к выработке рефлексов более высоких порядков. Конечно, время от времени происходит сочетание новых сигналов с кормлением или другим безусловным раздражителем. Но в дальнейшем достаточно известного числа повторений нового сигнала с приказом, чтобы желаемый эффект стал вызываться при одном новом

<sup>1)</sup> Из личных бесед.

условном раздражителе. Например, когда мы учим собаку «служить», ставя ее к стенке и придавая ей специфическую позу «служения», мы базируемся уже на рефлексе повиновения; и если мы неоднократно будем сочетать наше приказание «служи» с определенной, приданной нами, позой собаки, то наконец, достаточно будет нам сказать «служи», как у собаки будет вызван соответственный двигательный рефлекс. У «дрессированной» охотничьей собаки, «выезженной» лошади мы пользуемся рефлексом высоких порядков, уже не прибегая непосредственно к подкреплению их безусловными; однако же обычно мы держим безусловный раздражитель про запас (плетка, хлыст, кнут, шпоры).

Те же явления мы встречаем и у человека.

Обычно для изучения условных или сочетательных рефлексов у человека выбирались рефлексы 1-го порядка, основанные на безусловных (см. работы из клиники В. М. Бехтерева, например диссертации Грекера <sup>16</sup>, Молоткова <sup>17</sup> и др.). Д-р Израэльсон <sup>18</sup> воспользовался тем обстоятельством, что на составное (тактильное и тепловое) раздражение рефлекс у человека получался весьма прочным. Он сочетал новый раздражитель — звонок — с тактильным и тепловым раздражением и выработал таким путем «вторичный» рефлекс после 420 сочетаний. Рефлекс обладал меньшей прочностью, чем первичный рефлекс.

Н. И. Добротворская <sup>19</sup> ставила опыты с «заранее условленными личными движениями» у людей. Испытуемые помещались в темной комнате. Основным раздражением, на которое объект должен был отвечать нажатием пальца на баллон, был электрический звонок, сочетательным же раздражением был взят свет электрической лампочки, помещаемой на уровне глаз испытуемого. После ряда сочетаний одного раздражения с другим, из которых на одно раздражение условлена ответная двигательная реакция, последняя начинает обнаруживаться и по отношению к другому раздражителю. Эта «сочетательная реакция» без подкрепления с помощью основного раздражения имеет склонность к угасанию. Для оживления угасшей сочетательно-двигательной реакции необходимо подкрепление сочетанием с основным раздражением. На образование и прочность сочетательно-двигательной реакции существенное влияние имеют личные свойства испытуемого.

Не трудно убедиться в том, что «сочетательно-двигательная» реакция в опытах Добротворской есть условный рефлекс высо-



кого порядка. Когда автор опытов улавливался о том, что на звонок объект произведет нажатие баллона, то тем самым он устанавливал на приказательном раздражении («нажмите баллон») рефлекс следующего порядка.

Пользуясь руководящими указаниями И. П. Павлова и советами В. П. Осипова, я разработал простую систему условных рефлексов, основанных на условных же рефлексах, представляющих из себя выполнение приказа. (Двигательный рефлекс на сложный словесный раздражитель).

Опишу эти рефлексy в том виде, как они установились у моих больных. Рефлексy выработывались по следующей схеме:

1) Условный раздражитель: трехкратное тактильное раздражение моим пальцем кожи ладони объекта, при чем кисть объекта находится в положении супинации.

Приказ: повернуть руку (в положение пронации).

2) Условный раздражитель: трехкратное пощелкивание пальцами.

Приказ: открыть рот, высунуть язык.

3) Условный раздражитель: показывание ладони.

Приказ: назвать фамилию.

Итак, в первом случае мы имеем кожный (тактильный) раздражитель, рефлекс — моторный;

во втором — раздражитель звуковой, рефлекс — моторный;

в третьем — раздражитель зрительный, рефлекс — моторный (речевой).

Перейдем теперь к демонстрации <sup>1)</sup>.

1. Больной М—в. Начальная стадия прогрессивного паралича. Предлагается б-ому подать мне правую руку. После трехкратного прикосновения к коже ладони, объект поворачивает кисть в положение пронации (из супинации). Секундомером отмечаю скрытый период рефлекса, пуская секундомер в ход в момент окончания условного раздражителя и останавливая стрелки в момент выполнения рефлекса. Для удобства записи реакций б-ого, введем сокращенные обозначения: к — кожный раздражитель, зв — звуковой раздражитель, зр — зрительный раздражитель, т — к — комбинация условного кожного раздражителя с условным тормозом, роль которого в моих опытах играет издаваемый мною перед кожным раздражителем свист. Выработка действия условного тормоза состояла в том, что объекту приказывалось НЕ поворачивать кисти, если

<sup>1)</sup> Соответственные больные (М—в, К—в, В—в, П—в, К—в) и здоровый ребенок И. Л—ц были показаны в заседании Общества Психиатров 15 мая 1921 года.

кожному раздражителю предшествует свист. Результаты опытов отмечаются следующим образом:  $\div$  обозначает правильно выполненный рефлекс, — невыполненный рефлекс. Описываются особенности неправильно выполненных рефлексов и вообще все особенности данного опыта.

Результаты опыта с 6-ым М—вым представляются в след. виде:

М—в. 15 — V — 21 г.	Время скр. пер.	Рефлекс.
K	1,0 сек.	$\div$
K	0,6 "	$\div$
K	0,6 "	$\div$
K	0,6 "	$\div$
K	0,6 "	$\div$
T $\div$ K		—
T $\div$ K		—
T $\div$ K		—
T $\div$ K		—
T $\div$ K		—
K	1,0 "	$\div$
K	0,8 "	$\div$
ЗВ	0,6 "	$\div$
ЗВ	0,4 "	$\div$
ЗВ	0,4 "	$\div$
ЗВ	0,4 "	$\div$
ЗВ	0,4 "	$\div$
ЗР	1,0 "	$\div$
ЗР	0,6 "	$\div$
ЗР	0,6 "	$\div$
ЗР	0,6 "	$\div$
ЗР	0,6 "	$\div$

Б-ой; как мы видим, дает на все раздражения адекватные (соответствующие заданию) рефлексы. Минусы соответствуют тормозной комбинации, т. е. тем случаям, когда именно не должно было быть рефлекса.

2. Б-ой К—ов Paralysis progressiva, период ремиссии (подробности см. ниже). Бредовые идеи религиозного содержания. Результаты опыта сходны с 1-ым б-ым: получаются адекватные рефлексы на все 3 вида раздражений и торможение при применении комбинации кожного раздражителя с условным тормозом (свист). Время скрытого периода рефлексов в среднем больше, чем у М—ва.

3. Б-ой В—в. Paralysis progressiva. Дементная форма, стадия глубокого слабоумия. На приветствие б-ой не реагирует. На вопросы по большей части ничего не отвечает. Приступаем к исследованию условных рефлексов по обычной схеме.

В — в 15 — V — 21 г.

Раздражитель.	Скрытый пер.	Рефлекс.
K	10,0"	—
K	8,4	(б-ой говорит:) „30 лет“.
K	1,6	„30 лет“.

Мы видим, что на кожный раздражитель или вовсе не дается рефлекс или дается несоответственный рефлекс: вместо поворачивания руки, б-ой говорит „30 лет“. Назовем это явление — парарефлексией, отметим его и разберем далее, а сейчас попробуем выяснить, возможно ли восстановление у б-ого угасшего у него адекватного рефлекса (поворачивание кисти в ответ на трехкратное кожное раздражение). Для этого подкрепим рефлекс приказом: „Когда я 3 раза дотронусь до вашей руки (при этом я касаюсь ладони б-ого), поверните руку“ (при этом пассивно перевожу кисть б-ого из супинации в пронацию). После этого подкрепления один раз я получаю на кожное раздражение адекватный эффект, но на 2-ой раз он реагирует словами „то же самое“; затем говорит „тридцать лет“:

К	1,8	+
К	2,8	„то же самое“.
К	1,4	„тридцать лет“.

Переходим к звуковому раздражителю:

ЗВ	0,8	+
ЗВ	1,0	+
ЗВ	2,4	„В—в“ (произносит свою фамилию).

Здесь первые 2 раза мы получили правильный рефлекс, который очевидно базируется на следах раздражений прошлого опыта. Но и этот рефлекс оказывается нестойким — и 3-ья проба дает парарефлексию — название фамилии. После подкрепления соответственным приказом б-ой 2 раза реагирует правильно, а затем рефлекс угасает и вытесняется посторонними реакциями „тридцать лет“, „то же самое“. Подобная же картина получается и с зрительным раздражителем.

Что касается установки условного тормоза, то она оказывается невозможной у этого б-ого; он продолжает на тормозную комбинацию реагировать тем или иным двигательным эффектом.

4. Б-ой П — ов. Paralysis progressiva. Ажитированная форма. Умеренное двигательное и речевое возбуждение; эйфория.

К	0,8	÷
К	0,6	÷
К	0,6	÷
К	0,8	÷
К	0,8	÷
T ÷ K	1,4	открывает рот, высовывает язык.
T ÷ K	1,2	„ „ „ „
T ÷ K	1,0	„ „ „ „

Мы видим, что на кожный раздражитель рефлекс является стойким. При применении тормозной комбинации вместо задержки рефлекса получается тот эффект, который приурочивается к звуковому раздражителю. Подкрепляем

приказом: „когда я свисну и потом 3 раза дотронуся до Вашей руки, не надо поворачивать руки“. Проследим результат:

T ÷ K 4,0 ÷ (поворачивает руку и добавляет:  
„ах виноват“).

T ÷ K —

Рефлексы на звуковой раздражитель получались адекватные, а на зрительный удается установить только после подкрепления.

5. Б-ой К-ов, Paralysis progressiva. Ажитированная форма. Резкое двигательное возбуждение: вскакивает, потирает руки, хлопает ладонями по бедрам. Приводим данные исследования рефлексов в таблице:

K	—	—
K	—	—
K	—	—
<sup>1)</sup> K	0,8	÷
K	0,6	÷
T ÷ K	0,6	÷
T ÷ K	0,4	÷
<sup>1)</sup> T ÷ K	0,4	÷
T ÷ K	1,0	÷
T ÷ K	0,4	÷
ЗВ	—	—
ЗВ	—	—
ЗВ	—	—
<sup>1)</sup> ЗВ	0,2	÷
ЗВ	0,2	÷
ЗР	0,4	повернул руку и высунул язык.
ЗР	0,4	„ „ „ „ „
ЗР	0,4	„ „ „ „ „
<sup>1)</sup> ЗР	1,2	÷ (многократно повторяет фамилию).
ЗР	1,2	÷ „ „ „

У данного б-ого, как видно из таблицы, рефлексы устанавливаются лишь при подкреплении соответственным приказом. Тормозная комбинация совершенно не прививается, несмотря на соответственное объяснение (= подкрепление). При пробе зрительного раздражителя получается суммированный неадекватный аффект. После подкрепления получается рефлекс в виде многократного повторения фамилии („рефлексоклония“).

Прежде чем заняться анализом и выяснением онтогенеза указанных рефлексов, а также описанием изменений, которые они претерпевают в течение болезненного процесса (в данном случае — прогрессивного паралича), я скажу несколько слов о характере этих рефлексов у здоровых-взрослых и детей. У взрослых здоро-

<sup>1)</sup> Подкрепление.

вых людей (мои объекты—здоровые дамы 26 и 29 лет)—рефлексы устанавливаются сразу, после одного объяснения и затем держатся без изменения в течение ряда месяцев, не подкрепляемые приказом. Если выражать течение рефлексов кривой, то у здорового эта кривая обращается в прямую, лежащую на уровне 100%.

У ребенка 3½ лет рефлексы установились в первый же день; установился быстро и условный тормоз; с самыми незначительными отклонениями, обусловливаемыми влиянием внешних раздражителей, рефлексы стоят в общем на столь же высоком уровне, как и у взрослых.

У ребенка 2-х лет, служившего мне объектом, реакция также установилась быстро и держалась прочно с тем крупным различием, что условный тормоз вначале совершенно не прививался; впервые условный тормоз стал действовать приблизительно через три месяца почти ежедневных опытов, и то действие его было не постоянным. Кроме того, время от времени приходилось подкреплять рефлексы приказом, главным образом для установления ориентировочной реакции (рефлекса внимания).

Нужно добавить, что у детей при этом поведение напоминало поведение при игре; рефлексы давались с задорным смехом, и все исследование проходило с веселой мимикой.

Таким образом мы видим, что задача, задаваемая нами душевно-больным, есть почти в буквальном смысле детская забава, настолько она пустячна и легка для взрослого здорового.

Для душевно-больных исследованной мною категории эта задача, напротив того, весьма серьезна и не все они с ней справляются, как это мы и видели из описания.

Ясно, что если мы подойдем к больному или здоровому и без всякого предварительного уговора коснемся троекратно его ладони или сделаем две других манипуляции, то желаемого рефлекса мы не получим, а получим реакцию недоумения, иногда с речевым добавлением в виде вопроса. Для успешного вызывания описанных искусственных рефлексов необходимо их сочетать с приказом: 1) „когда я три раза постучу, переверните руку“, 2) „когда пощелкаю пальцами — откройте рот и высуньте язык“, 3) „когда покажу ладонь, назовите вашу фамилию“.

Базируясь на приказе, выполнение которого есть тоже условный рефлекс высокого порядка, наши рефлексы представляют из себя условные рефлексы следующего порядка. Если выполнение

приказа есть рефлекс  $n$ -го порядка, то наши рефлексy будут  $n-1$ -го порядка.

Условный рефлекс, состоящий в выполнении тех или иных движений по словесному (или вообще звуковому) приказу, имеет свою филогенетическую сторону. Romanes<sup>20)</sup> различает понимание слова, как такового, независимо от сопровождающей его интонации, и те случаи, где животное „слушается приказаний“, „идет на зов“, и т. п. По его мнению, понимание слов без помощи интонации встречается лишь у немногих высших млекопитающих, а у детей начинается проявляться только на втором году, тогда как понимание (?) интонаций человеческого голоса доступно по меньшей мере всем позвоночным и обнаруживается у детей, имеющих всего несколько недель от роду.

Bingley (цит. по Romanes)<sup>21)</sup> приводит пример пчеловода Wildman'a, который рассаживал целый улей пчел на голове, плечах и теле. Затем он играл с ними в войну, размещая их на столе в батальоны и отряды, и как только сигнал к бою вылетал из его рта, вся масса набрасывалась друг на друга. Наконец он внушал (?) им правила „вежливости“, состоящие в том, чтобы не кусать зрителей, посещавших сеансы.

Lacérède<sup>22)</sup> указывает, что в Тюильри рыбы были приучены выходить из бассейна на зов по их именам.

Не разбираясь в неразрешимой проблеме „понимания“ слов и интонаций пчелами и рыбами, мы должны признать поскольку достоверны данные факты, что рыбы, а может быть и насекомые, обладают условными рефлексами, и в частности, рефлексами высокого порядка, приказа — повиновения.

Рефлекс приказа — повиновения играет огромную роль в жизни человека. Образуется он уже на первом году жизни. По Прейеру<sup>23)</sup>, на седьмом месяце ребенок начинает выполнять („понимает“) простые приказания, например: „давай“, „сюда“, „ручку“, „пст“, „спокойно“. Если все первоначальные рефлексy ребенка на мать относить к условным пищевым рефлексам, то и рефлекс на материнский приказ, как на звук, исходящий от матери, мог бы быть сочтен за условный рефлекс 1-го порядка. Но, если проследить напр., воспитание рефлекса на „иди ко мне“, то нельзя не отметить, что правильному выполнению его предшествует многократное взятие ребенка на руки, сопровождаемое указанными или соответственными словами и жестами. К этому присоединяется притяги-

вание ребенка к себе. В дальнейшем двигательная реакция проявляется уже при одном приказе „иди ко мне“ без иных добавочных моментов. Таким образом рефлекс представляет из себя условный рефлекс, воспитываемый на условный (см. выше о дрессировке животн.). С развитием ребенка все меньше и меньше требуется подкрепления приказа пищей или другим безусловным раздражителем. Приказ с другой стороны, принимается не только от матери, но и от других лиц, осложняясь также по содержанию. По форме он может быть словесным — устным (команда), или письменным, — жестикуляторным (поманить, подмигнуть, грозить кулаком); иногда одно появление человека, напр., немецкого шущмана, символизирует и осуществляет приказ о восстановлении порядка. До наибольшего совершенства рефлекс на приказ доходит у военных, и здесь он редко, и чем цивилизованнее народ, тем реже, сопровождается подкреплением, напр., разрушительными или другими безусловными раздражениями; чаще подкрепления бывают в виде наград, напр. орденов, и такая символическая награда далеко отстоит от основных наследственных, безусловных рефлексов. Впрочем, корень рефлекса выполнения военного приказа все же состоит в том или ином безусловном раздражении, что и в прежние времена ясно обнаруживалось в щедро рассыпавшихся при военном обучении потылицах, оплеухах, подзатыльниках, прогонке сквозь строй, шпицрутенах, и всегда обнаруживается в виде большей строгости военного кодекса, доходящей в своем высшем пределе до постоянной угрозы растрелом.

Таким образом, рефлекс на приказ в виде повиновения нужно рассматривать, как сложный, составной, высокого порядка условный рефлекс. Порядок его образования различен, и чем выше нервная структура индивидуума, тем выше этот порядок и тем дальше отстоит данный рефлекс от безусловного. При старых методах обучения у мало способных лиц успех иногда достигался лишь „вбиванием“ (разрушительный раздражитель) в голову или иные места тела. Наоборот у более способных успешный результат получается единственно путем объяснения, т. е. путем условных речевых раздражителей, вызывающих соответственные действия.

Остановимся теперь немного на врачебном приказе и способе образования надлежащей реакции на него.

Для моих испытуемых мое появление, присаживание, обращение, взгляда, взятие руки больного в мою руку, секундомер — все это

компоненты сложного условного раздражителя, к которому в первый раз и затем в моменты „подкрепления“ присоединяется мой приказ. Приказ выражается в словах и иллюстрируется соответственным пассивным движением (для первого вида рефлексов) — пронацией кисти испытуемого. Я, как врач, очевидно принадлежу к категории тех раздражителей, которые вызывают рефлекс повиновения. Кому приходилось болеть, лечиться у врача и выздороветь, у того комплекс раздражителей „врач“ сначала мог сочетаться с болезненными, разрушительными раздражителями, а затем — при восстановлении функций организма — с положительной реакцией. У детей это особенно ясно. Рефлекс ребенка на врача чаще всего выражается плачем: прежде всего, это — „чужой дядя“, который лезет в рот, трогает, стучает и т. д.; чтобы подсластить этот рефлекс, родители расхваливают врача, обещают награду, а иногда и сам врач, чтобы облегчить осмотр, дает конфетку. Так делал, например, суровый с виду и „страшный“ для детей Петр Францевич Лесгафт.

К разряду быстро устанавливающихся рефлексов на врача относится открывание рта и высовывание языка, протягивание руки для ощупывания пульса и т. п.; этими рефlekсами, плюс еще рефлекс называния фамилии, я и воспользовался для данного исследования.

Словом ясно, что рефлекс больного на то или иное проявление врача есть сложный, высокого порядка, развившийся с детства, условный рефлекс, прошедший сверх того различную степень дифференцировки. Обыкновенно приказ, т. е. сложный словесный раздражитель, идущий от врача, имеет у взрослых больных большую реактивную силу и вызывает стойкий условный рефлекс, на котором мы еще можем построить рефлекс следующего порядка. Как мы, однако, видели на больных, по мере хода вперед болезненного процесса, эта способность образования нового условного рефлекса теряется. У больного В — ва мой приказ: „поверните руку“, „откройте рот“, „высуньте язык“, „назовите фамилию“, осуществляется; однако воспитанный на этом рефлексе новый условный рефлекс оказывается угасшим.

Психологи-эксперименталисты, разумеется, видят, что применяемая мною постановка опытов есть не что иное, как всем знакомая „простая реакция“. Binet<sup>24)</sup> определяет простую реакцию, как реакция на ощущение. Приведем далее слова автора: „достаточно взять,



в виде примера, один лишь анализ простой реакции, чтобы показать нам, какие трудности ожидают нас на этом пути. Мы настолько мало знаем то, что происходит в нашей душе во время совершения простого акта, заключающегося в возможно быстрой реакции на сигнал, что могут существовать на этот счет самые противоречивые теории. В то время, как одни вместе с Вундтом считают, что этот акт есть ряд сложных процессов, содержащий в себе перцепцию, апперцепцию и развитие импульса воли, другие, к числу которых мы причисляем и себя, видят в простой реакции лишь заученный мозговой рефлекс" (стр. 112).

В этом признании Binet заключается верное объяснение причин неуспеха многих психолого-экспериментальных приемов. Остается всегда неизвестным, с какими основными психическими слагаемыми имеешь дело. С другой стороны многолетняя работа многих поколений психологов не могла, конечно, пропасть даром. Поэтому для меня нет сомнений в том, что на новом пути исследования высших нервных процессов мы будем встречать много старых знакомых. Но отношение наше к ним будет иным. Мы всегда будем видеть в них рефлексы и, будучи таковыми, они не будут для нас полумистическими иксами, но наоборот явятся высшими звеньями основного эволюционного процесса, процесса усложнения рефлекса.

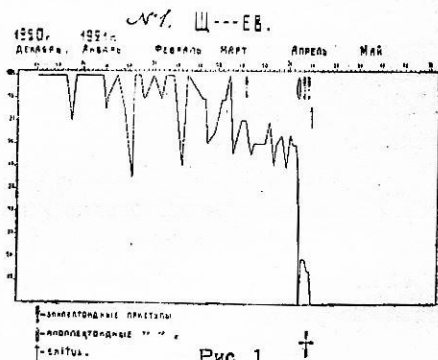
К описанным мною условным рефлексам высоких порядков применимы все, общие другим рефлексам, законы. Подобно тому, как крупные и мелкие кристаллы одного и того же минерала стремятся к одним и тем же формам, условные рефлексы высоких порядков во всех основных чертах сходны с хорошо изученными в настоящее время условными рефlekсами 1-го порядка, непосредственно примыкающими к безусловным. Есть конечно и отличия, чисто количественного характера; о некоторых из них я скажу далее.

Эти рефлексы, как условные, воспитанные на условных, образуются при сочетании их с условным раздражителем предшествующего порядка (или со следами этого раздражителя). Без подкрепления они угасают: у нормальных людей рефлексы эти отличаются замечательной прочностью и выпадают частично лишь при действии экстра-раздражителей. Ясно, что жизненная обстановка содержит в себе моменты, подкрепляющие эти рефлексы. Выражаясь фигурально, у здоровых рефлекс высокого порядка,

однажды возникший, горит ровным светом: у душевно-больных он все время мерцает и часто угасает.

Взглянем теперь на кривые, изображающие состояние условных рефлексов высоких порядков в течение хода болезненного процесса. (Рис. 1.)

На ординатах наносится число удачных рефлекторных реакций, вычисленное в процентах к общему числу проб, входящих в программу опыта (index). Обычно за один сеанс я производил двадцать проб для установления рефлекторного index'a для данного дня. Я давал сначала кожное раздражение пять раз (каждый раз по три прикосновения); если были неправильности в числе первых трех раз, я подкреплял рефлекс надлежащим объяснением и давал еще две пробы (по три прикосновения каждая); затем по такому же шаблону я давал пять раз кожное раздражение, сочетая его с условным тормазом (свист), и подкреплял его объяснением после первых трех опытов с данной комбинацией, если были ошибки: затем шло пятикратное испытание рефлекса на звук (пощелкивание) и пятикратное на зрительное раздражение (показывание ладони). Далее я уже производил вне программы ряд опытов в интересовавших меня направлениях, причем результаты этих опытов в index не входили.



Разбирая первую кривую (больной Щ-ев), мы видим, что рефлекс установился после первого же дня, и с небольшими мерцаниями держался на уровне 100% в течение приблизительно месяца (с 11 декабря до 9 января). С 10 января начинается мерцание рефлекса. 15-го опять норма, но затем пациент делает ряд ошибок, давая 21-го января лишь 55% правильных реакций. Далее кривая опять два раза стоит на 100%, но в следующие дни снова падает и в дальнейшем течении болезни достигает 100% лишь спорадически. Кроме нового глубокого падения (до 60%) заслуживает быть отмеченным период от 21 февраля до 4 марта, где ряд ошибок уже становится правилом. За последним повы-

шением кривой до 100% (5 марта) идет быстрое падение до 65% (6 марта), 11 марта наступает резкий перелом состояния больного, бредовые идеи, окрашенные до тех пор в эйфорические тона, сразу приобретают характер бреда преследования, с обильными галлюцинациями и двигательным возбуждением. Больной переводится в беспокойное отделение. Следует отметить к концу этого дня эпилептоидный приступ. В этот день кривая стоит на 80, в ближайшие дни как будто начинает выправляться, доходит 22-го марта до 83. Однако, наблюдаемое далее низкое стояние кривой заставляет опять думать о грозящем ногем ухудшении. 4 апреля у больного происходит сильный апоплектоидный инсульт, с левосторонним парезом лица и верхней конечности; больной находится в коматозном состоянии и в этот день рефлексы равны нулю. Уже на другой день при общем слабом status'e появляются отдельные рефлексы (на звук) и до 8 апреля имеются еще остатки отдельных рефлексов. 9 апреля новый инсульт обрывает жизнь больного.

Мы видим, таким образом, что появление перебоев в рефлекторной работе предшествовало определившемуся ухудшению процесса и как бы предвещало его. Если мы проникнем глубже в самые детали намечающегося расстройства рефлекторного аппарата, то увидим следующее. Прежде всего начинает хромать тормозной процесс. Уже 26 декабря первые ошибки касаются тормозной комбинации: условный тормоз оказался недействующим; кроме того, после восстановления тормоза, при переходе к каждому раздражению (без тормоза) наблюдалось последовательное торможение, которое по моим исследованиям для данных рефлексов у человека отсутствует совершенно, проявляясь иногда лишь в небольшом удлинении скрытого периода рефлекса, вызываемого применением условного раздражителя непосредственно вслед за тормозной комбинацией. Такого же рода ошибки встречаются 10 и 11 января. С 18 января начинают выпадать и отдельные условные рефлексы. 21 января рефлекс с кожи оказался заторможенным с места, но через три сочетания восстановился сам без подкрепления. 26 января выступают явления парарефлексии: при зрительном раздражении больной реагирует не своей фамилией, а фамилией своего родственника «В-й», и опять дает последовательное торможение. 27 января выпадает тормоз. 12 февраля при применении тормозной комбинации дает парарефлексию,

и кроме того выпадают некоторые рефлексы. 22 февраля последовательное торможение. 24 февраля тормазная комбинация оказывается недействительной; после подкрепления торможение получается, и за ним следует последовательное торможение. То же повторяется с некоторыми видоизменениями и в следующие дни. При резком падении кривой со 100 на 65 (за несколько дней перед инсультом) резко слабеет тормозная функция: после подкрепления снова через две-три пробы наступает растормаживание. Та же картина и перед самым инсультом (10 марта), при чем, здесь рефлексы получились правильными, а тормоз быстро растормаживался, несмотря на подкрепления. 12 марта, в день, следующий за инсультом, замечалось выпадение тормоза, последовательное торможение и один раз парарефлексия. Таким образом рефлексы восстановились раньше тормоза (тормоз восстановился 13 марта); отдельные выпадения рефлексов продолжают наблюдаться. 15-го опять выпадение тормоза. В дальнейшем ряд выпадений как рефлексов, так и тормоза, гораздо резче выраженных в отношении тормоза.

Разбираясь в этих данных, мы видим, что у данного больного расстройство в сфере условных рефлексов протекает по той же схеме, как и у оперированных собак при развитии у них рубцового процесса после частичной экстирпации мозгового вещества: сначала выпадает тормаз, затем гаснут выработанные прежде рефлексы, и далее следует эпилептоидный приступ; при процессе заживления сначала восстанавливаются утраченные рефлексы затем тормозные процессы.

В общем, кривая больного Щ-ва идет к убыванию. (Рис. 1).

Обратный случай мы имеем у больного К-ва. Рефлексы вначале отличались крайней непрочностью и быстро угасали. В это время состояние больного было чрезвычайно тяжелым: полная дезориентировка, маразм, пролежни, неопрятность—казалось, дело шло к концу. Как условный рефлекс, так и тормоз держались

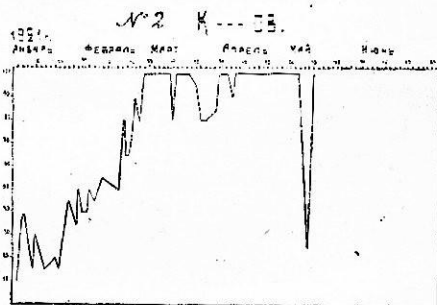


Рис 2.

непрочно и постоянно требовали подкрепления. Затем, еще до явного изменения физического и психического состояния, начинается небольшое повышение рефлекторной кривой. 12 февраля кривая делает скачек до 80 м. после небольших колебаний к концу февраля доходит до 100; таким образом лишь через 2 месяца удалось установить прочные рефлексы. Хромает, еще иногда тормазная функция (11, 22, 29, 30 марта). В период 24—30—III больной немного вял; 30-го рефлексы, прежде выработанные, восстановились целиком, и ошибки всецело сводятся к слабости тормозного процесса.

С конца февраля у больного выступает на сцену ремиссия: как по волшебству, пролежни заживают; больной начинает ориентироваться во времени и пространстве; улучшается ассоциативный процесс, суждение и умозаключение; значительно повышается запоминание. Период ремиссии тянется до сих пор. И здесь, как в предыдущем случае, условные рефлексы изменились в своем течении до перелома болезни.

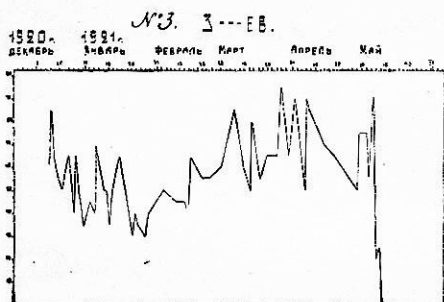


Рис. 3.

Результаты в отдельных опытах относительно разнородных рефлексов неодинаковы, но в ряде опытов заметна разница в стойкости рефлексов с различных анализаторов (органов чувства); наиболее прочны рефлексы на звук. У Ц-ва, напр., я их получил уже на другой день после инсульта, в полукоматозном состоянии. Далее идут рефлексы на зрительное раздражение; слабее всего в смысле устойчивости тактильнокожные рефлексы, и еще слабее, как уж было сказано, тормозная комбинация: кожный раздражитель, свист. Может быть, это различие стойкости зависит от различия абсолютной силы раздражителей.

Чрезвычайно важный факт, который я считаю нужным подчеркнуть, состоит в том, что рефлексы могут быть выработаны даже у глубоко дементных больных, у которых не только какое либо психологическое исследование, но и простой разговор абсолютно невозможны. Это мы видели у К-ва, а также и следующих демонстрируемых кривыми больных З-ва и В-ва. (Рис. 3).

З-цев: Болен 1½ года. Прodelал период возбуждения, носившего, впрочем, прерывистый характер и скоро перешедший в дементность, медленно нарастающую без ремиссий. Больной по большей части был неподвижен, мало разговорчив, умеренно неопрятен, отличался упорной склонностью к воровству. С середины апреля у больного стала быстро нарастать сердечная слабость; появились отеки всего тела. 8 мая больной скончался. Здесь на кривой мы уже не видим ни разу вполне нормальной рефлекторной реакции (100%). Процесс ослабумливания течет в этом случае весьма медленно. К началу весны больной стал подвижнее и несколько крепче. Ремиссия обнаружилась не в столь резкой степени, как у предыдущего.

Надо отметить, что и здесь постепенное улучшение в ходе рефлекторного процесса предшествовало ремиссии, и след., как бы предсказывало ее.

У больного замечались при реакциях многие интересные явления, как то остановка рефлекторного движения на полпути к его

полному осуществлению и некоторые другие особенности, которых я в этой работе касаться не буду, т. к. они войдут в другую работу, специально посвященную условным рефлексам при прогрессивном параличе.

Кривая следующего больного, В-ва (Рис. 4), тоже касается случая с медленным течением. Больного я начал исследовать после того, как он провел у нас в клинике почти 2 года, проделав длинный период возбужденного состояния и перейдя из него в состоянии глубокого слабоумия, с полной дезориентированностью, неподвижностью и проч. Мы уже видели, как быстро гаснут у него условные рефлексы. Тормозный процесс исчез почти совершенно. Matrix моих условных рефлексов—рефлекс приказа-повиновения еще сохранился, но построить на нем что-либо прочное оказывается невозможным. Кривая, в общем, имеет тенденцию к убыванию, сначала быстрому, затем более медленному.

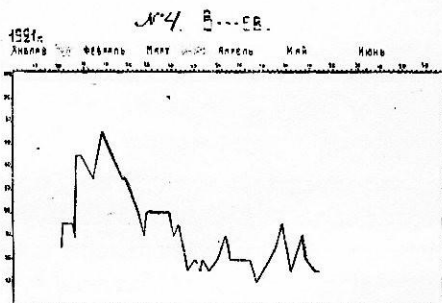


Рис. 4.

Перейдем теперь к кривым, воспроизводящим течение рефлексов в ажитированной форме *paralysis progressiva* у больных нашего 5-го отделения.

Разница заключается в заметно более низкой цифре правильных рефлексов. Объясняется это тем, что вследствие постоянного

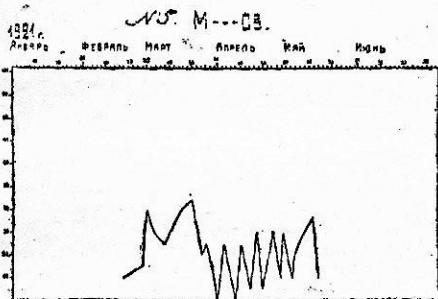


Рис. 5.

двигательного и речевого возбуждения этих больных у них с трудом получается ориентировочная реакция, необходимая для установления основного рефлекса приказа-повиновения. Вполне понятна в таком случае и нестойкость новых условных рефлексов, базирующихся на нестойком условном рефлексе. Тем не менее, у всех троих представителей этой формы удастся получить время от времени те или иные условные рефлексы, удастся вставить новую временную связь экспериментального раздражения с соответственным двигательным эффектом.

И в этих случаях имеет место та же законность относительно сравнительно трудной выработки условного тормоза по сравнению с условными рефлексами.

Кроме того, здесь ясно вырисовывается обратная пропорциональность между степенью ажитированности и стойкостью рефлексов. По степени ажитированности больные располагаются так: М-ов > К-ов > П-ов. По высоте и равномерности кривой: П-ов > К-ов > М-ов. У последнего ни разу не

удавалось достичь выполнения половины установленной программы 50%.

Всего мною исследованы условные рефлексы высоких порядков у 19-ти душевно-больных, из них 15 *paralysis progressiva*, 4 *lues cerebri*.

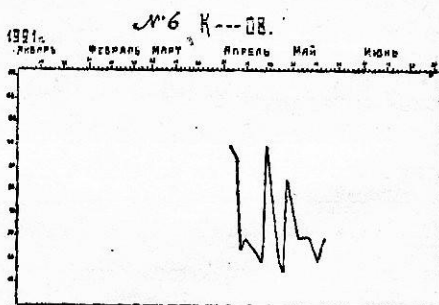


Рис. 6.

Уже при самом распознавании болезни метод условных рефлексов высоких порядков приносит существенную пользу, и по тому, как рефлексы устанавливаются, можно уже судить о стадии болезни (начальной, развитой, ремиссии) и о ее форме (ажитированной, дементной). Все главные, описанные выше особенности рефлексов наблюдались и продолжают наблюдаться у др. больных, кроме описанных и иллюстрированных кривыми. В видах экономии места и особенно в виду того, что все получаемые мною данные послужат материалом для более крупной работы, на них я пока не останавливаюсь, тем более, что некоторые из больных наблюдались сравнительно недолгое время.

Особое значение, как я уже подчеркивал, имеют у больных процессы торможения. Почти все опыты ставились мною с условным торможением (небольшое число опытов с дифференцировочным).

Кроме непрочности тормозного процесса я должен еще остановиться на явлении т. наз. последовательного торможения. Исследование этого явления у больных, и затем у здоровых (взрослом и ребенке) привело меня к результатам, поразившим меня своей неожиданностью.

По целому ряду работ из лаб. И. П. Павлова (Миштовт, Красногорский, Беляков, Чеботарева, Павлова, Анрепи и др.) мы привыкли, на основании данных, получаемых на собаках, к тому, что выработанный тормоз претерпевает сначала фазу иррадиации, причем захватывается не только область полушария, занимаемая „первично тормозимым“ анализатором, но и другими анализаторами. Во время иррадиации тормозятся все условные рефлексы, вызываемые вслед за применением тормоза. Затем освобождаются от тормоза сначала другие анализаторы, а затем и первично-тормозимый. Таким образом рефлексы других анализаторов как бы просыпаются сначала, а затем уже восстанавливаются все условные рефлексы. Вся эта 2-ая фаза носит название фазы концентрации тормозного процесса. Несмотря на различие в длительности всего процесса (иррадиация + концентрация), зависящее от свежести тормоза, от рода торможения, индивидуальности животного и пр., в опытах с собаками, как правило, получается в первые минуты после применения тормозной комбинации полное отсутствие рефлекса с тормозимого анализатора. Это полное отсутствие держится иногда до 15 мин. и более.



Первоначально я ставил опыты с последовательным торможением у больных, у которых рефлексы и тормоз устанавливались сразу (начальная стадия). К моему удивлению, я при этих условиях ни разу не получил полного отсутствия рефлекса, вызываемого непосредственно после тормозной комбинации — через 2—3'. Последовательное торможение, в том виде, как оно проявляется у собаки, совершенно отсутствовало у людей. Иногда существовал намек на него, в виде незначительного удлинения скрытого периода рефлекса; иногда секундомер и этого удлинения не мог отметить. В особенности, это выступало у моих нормальных объектов. После применения мною суммации тормоза (по Чеботаревой), состоящей в том, что комбинация условного раздражителя с тормозом давалась несколько раз подряд (по б. ч. 5 раз), число случаев замедления скрытого периода, следующего за тормозной комбинацией условного рефлекса, несколько увеличилось, но абсолютного выпадения рефлекса не получилось ни разу. Продолжая свои опыты, я поставил их с хроноскопом у здорового взрослого субъекта, и хотя опытов в этом направлении пока у меня немного (опыты будут продолжены), но они показали мне, что даже при суммации свежего условного тормоза скрытый период удлиняется на несколько (1—2) десятых или даже сотых секунды. Разница с собакой, т. обр., разительная. В дальнейших моих опытах я эпизодически стал получать выпадение условного рефлекса после тормозной комбинации у 2 больных с наиболее тяжелым течением процесса. Но это были исключения.

В большинстве же случаев секундомер или вовсе не отмечал разницы в скрытом периоде соответственного рефлекса до и после тормозной комбинации или давал ее в виде нескольких десятых долей секунды.

Вопрос в том, есть ли данное явление—особенность применяемых мною рефлексов высокого порядка по сравнению с обычными лабораторными рефлексами (1-го порядка), или же это—особенность человека по сравнению с собакой. Данных в литературе, к сожалению, не имеется, чтобы принять или отвергнуть 1-ое предположение. Но считая вообще, что для полного теоретического объяснения того или иного клинического явления лабораторный эксперимент должен быть призван, как решающий судья, я лично склоняюсь ко 2-му предположению, и вот на основании каких соображений. В исследуемых мною рефлексах высоких порядков

вообще не замечается никакого принципиального, качественного различия с условными рефлексами 1-го порядка. Они обладают всеми основными свойствами последних. Они устанавливаются путем связывания их с другим установившимся рефлексом; они поддерживаются не только наличным условным раздражителем, но и его следами; они угасают, оживляются, испытывают влияние экстрараздражителей, тормозятся, растормаживаются, дифференцируются, генерализируются, суммируются. Количественная разница у них, напротив того, обозначена ясно. Устанавливаются они быстро, у здоровых гаснут с трудом. Они вообще более совершенны. Рефлексы высоких порядков есть причина возвышения человека, его гордость. Их механизм несомненно должен быть тоньше механизма низших условных рефлексов, и у высшего животного — тоньше, чем у низших. Задумываясь над принципом совершенного тормоза, мы должны прийти к заключению, что такой тормоз должен обладать следующими двумя основными качествами: он должен быстро проявлять свое действие и быстро снимать его. Так именно и устроены тормоза напр. у автомобилей, электрических трамваев и т. п.

Этим двум заданиям вполне удовлетворяет тормозной процесс у человека в области рефлексов высоких порядков так, как он вырисовывается в моих опытах с последовательным торможением. Последовательное торможение—эта инерция тормозного процесса—у человека стремится к нулю, и этим обеспечивается быстрое приспособление к изменяющимся условиям среды.

У больных с проявляющимся последовательным торможением (6-ые Ще-ов, К-ов) оно служит признаком регресса и, выражаясь для наглядности несколько грубо, приближает человека к собаке, или к уровню низших рефлексов, что одно и то же.

В связи с процессом торможения я хочу еще описать наблюдавшиеся мною в ряде опытов у больных и частью у детей особенности условных рефлексов. При описании 6-ого В-ва мы видели, что на условное раздражение он дает по большей части совершенно неподходящий эффект: при тактильном раздражении ладони, вместо пронации кисти, он дает речевой рефлекс „тридцать лет“, „наша мама“, „Наташа“, „В-ев“ или высовывает язык. Та же путаница наблюдается у него и при др. раздражениях; иногда реакции нет вовсе; начав, после подкрепления, реагировать правильно, он затем возвращается к этим неправильностям, при-

чем характер этого процесса, как угасательного или тормозного, сказывается в постепенном удлинении времени скрытого периода рефлекса.

Очевидно в этих случаях рефлекс слаб и быстро заглушается посторонними раздражителями, идущими то извне, от наличных раздражителей или от следовых раздражителей, или наконец от очагов возбуждения, возникающих в коре в связи с болезненным процессом. Это свойство — слабость вызываемого рефлекса и его полное или частичное вытеснение другим рефлексом (парарефлексия) — встречается эпизодически и в более сложных формах в нормальной жизни. Приведу 2 примера, один из Гоголя, другой из Freud'a <sup>25</sup>. Чуб („Ночь перед Рождеством“), вылезши только что из мешка, в который его запрятала Солоха, видит, что из другого мешка вылезает сам „голова“. Заинтересованный этим, он хочет спросить его: „как ты, голова, залез в мешок?“, но вместо этого спросил „чем ты смазываешь сапоги, смальцем или дегтем“. Здесь следовой рефлекс (назовем его для краткости рефлексом вежливости) полностью вытеснил зарождавшийся рефлекс любопытства.

Пример Freud'a: одна дама пришла к другой, и та ей показывает самодельную шляпу. Дама хотела сказать: „неужели вы сами сделали эту шляпу“, но вместо этого у нее вышла фраза: „неужели вы сами напялили эту шляпу“. Freud объясняет это выявлением скрытого желания. С точки зрения условных рефлексов здесь слабый рефлекс вежливости частично заглушен другим рефлексом порицания, зародившимся при созерцания безобразной шляпы.

Получился мозаичный, переплетный рефлекс.

Мною был подмечен еще ряд других признаков угасания условных рефлексов у многих больных и детей. Известен факт, что насытившиеся дети начинают шалить ложкой, стучать по тарелке и т. п. Здесь опять таки угасающий рефлекс сменяется новыми рефлексами, вызываемыми внешними раздражителями. Шутливая реакция, связанная с ослаблением рефлекса, встречалась при моих опытах у моих объектов — детей не раз. Такими же признаками ослабления рефлекса является вопросительная реакция, когда объект спрашивает, что надо делать; суммарная реакция, когда объект, напр., перевертывает руку и одновременно высовывает язык; оторопелая реакция, когда быстро делается то одно, то дру-

гое движение, наконец шопотная реакция, когда фамилия произносится шопотом.

Подробное выяснение механизма этих реакций будет предметом моих дальнейших изысканий.

Здесь же попутно позволю высказать мнение, что успех Freud'овского учения и работ Цюрихской школы объясняется в значительной мере тем, что эти ученые, стоя как будто на почве субъективной психологии, на деле главным образом применяют объективный метод (Jung'овский метод ассоциаций<sup>26</sup>), сводящийся в своем существе к изучению условных рефлексов высших порядков, именно словесных рефлексов на слова-раздражители. Само отыскивание „комплексов“ есть в конце концов установление тех условных тормозов, которые вызвали замедление словесного условного рефлекса на данное слово-раздражитель.

В заключение укажу, что в нашей ежедневной жизни мы постоянно встречаем типичные условные рефлексы высоких порядков, которые при их анализе, несмотря на свою сложную структуру, обнаруживают как свои корни—безусловные рефлексы, так и свои свойства, общие условным рефлексам, изученным Павловым. Возьмем, напр., „хвостовой“ рефлекс, всем русским знакомый: отправляясь за получением „пайка“, т. е. в конечном итоге—пищи, и получив зрительное раздражение от вереницы людей, тянущихся к продовольственной лавке, мы не нуждаемся в разъяснениях, чтобы составить последнее звено этого „хвоста“; это высокого порядка условный рефлекс, построенный на безусловном пищевом рефлексе, как на исходном корне. Изменяются обстоятельства, и рефлекс этот угаснет. Другой пример—насколько эти житейские условные рефлексы в деталях сходны с лабораторными условными, я наблюдал на себе. После отмены платы в трамваях, я часто ловил себя при входе в трамвай на движении, направленном на вынимание кошелька. Рефлекс этот вскоре угас. Затем был перерыв, когда мне не приходилось ездить в трамвае. В ближайший раз, когда я сел в трамвай—рука снова потянулась за кошельком. Угасший—было рефлекс растормозился под влиянием одного лишь промежутка времени—явление, обычное в опытах с условными рефlekсами, которое я наблюдал нередко и на моих испытуемых.

Все вышеуказанное говорит за необходимость и важность изучения условных рефлексов высоких порядков. Их можно изучать

на любых так-наз. привычных реакциях. Но особенно удобен для этого рефлекс приказа — повиновения, имеющий вдобавок универсальное значение в нашей жизни. Именно этот то рефлекс является основой (базой новых условных рефлексов) воспитания, образования, обучения всякого рода труду. Он имеет особое значение в юриспруденции, в частности — государственном и уголовном праве. Угроза наказанием есть типичный условный тормоз. Конечно, не вполне настало время для разработки всей системы рефлексов, служащих основой права. Проблема права принадлежит к сложнейшим, и ее решение может наступить только после разъяснения природы более простых форм человеческого поведения.

В медицине, и в частности психиатрии — введение условных рефлексов в обиход клиники есть задача настоящего момента.

Новый шаг, который я предлагаю сделать, состоит в исследовании на человеке условных рефлексов, основанных на условных же. За основу экспериментально устанавливаемых рефлексов может быть взят любой из прочных условных рефлексов высокого порядка, напр. рефлекс приказа — повиновения, взятый в естественной клинической обстановке. Образовав на этом условном рефлексе первого порядка систему новых условных  $n+1$ -го порядка, мы можем наблюдать эти новые рефлексы *in statu nascendi* и затем следить за процессом жизни этих рефлексов при самой разнообразной ситуации — у нормальных взрослых, у нормальных детей, у соматических больных, у душевно-больных всякого возраста и всех категорий. Мною выбраны больные прогрессивным параличом, как болезнью, имеющей определенную патолого-анатомическую подкладку, а также и по ряду других соображений, вытекающих из целей, связанных с другими задуманными мною работами. Само собой разумеется, что постановка эксперимента должна модифицироваться сообразно той или иной категории объектов.

Надо твердо стать на ту точку зрения, что все наше поведение состоит из бесконечно-разнообразных условных рефлексов, как на наличные изменения внешнего мира, так и на прошлые раздражения, оставляющие следы в нашей центральной нервной системе. Изучать эти рефлексы необходимо для каждого, желающего проникнуть в сущность человеческой личности. Никакая сложность явлений не должна пугать, раз известна природа тех основных динамических элементов, из которых состоит данная

комбинация явлений. Эти элементы нам теперь понятны; мы их сами создаем, с ними экспериментируем.

Это — условные рефлексы. Ближайшая задача исследования состоит теперь в том, чтобы двинуть работу вглубь, в область рефлексов высоких порядков, и вширь — в область всех различных проявлений здоровой и больной личности. В частности, пора ввести условные рефлексы в обиход психиатрических клиник. Кривая условных рефлексов должна стать такой же неперменной принадлежностью клиники душевных болезней, как температурная кривая — терапевтической клиники. И если мой доклад возбудит у некоторых слушателей охоту продолжать и углублять работу по исследованию условных рефлексов высоких порядков, то цель настоящего моего выступления я буду считать достигнутой.

### Литература.

1. Павлов, И. П. Экспериментальная психология и психопатология на животных. Известия И. В. Мед. Академ. окт. 1903 г.
2. Его-же. Лекция о новых успехах науки в связи с медициной и хирургией. Известия И. В. М. Академ. 1907 г.
3. Его-же. Некоторые наиболее общие пункты механики высших отделов центральной нервной системы, выясняющиеся из изучения условных рефлексов. Труды Общ. Р. Врач. в СПб. 1908 г.
4. Его-же. Естествознание и мозг. Сб. „Памяти Дарвина“. Москва 1910 г.
5. Его-же. „Настоящая физиология“ головного мозга. Природа, Янв. 1917 г.
6. Бехтерев, В. М. Объективное исследование нервно-психической деятельности. Обзор. Психиатрии, Неврол. и эксп. пс. 1917 г. № 9.
7. Его-же. Объективное исследование душевно-больных. Обзор. Пс. 1907 г. №№ 10, 11, 12.
8. Его-же. О применении сочетательно-двигательных рефлексов, как объективных приемов исследования в Клинике нервных и душевных болезней. Обзор. Псих. 1910 г. № 8.
9. Его-же. Общие основания рефлексологии. Петроград. 1918 г.
10. Бехтерев, В. М. и С. Д. Владычко. Материалы к методике объективного исследования душевно-больных. СПб. 1910 г.
11. В. П. Протопопов. О сочетательно-двигательной реакции на звуковые раздражения. Дисс. 1909 г.
12. Васильев, П. Н. Влияние постороннего раздражения на образовавшийся условный рефлекс. Труды Общ. Русск. врачей в СПб. 1906 г. т. 73, стр. 389.
13. Г. В. Миштовт. Выработанное торможение искусственного условного рефлекса (звукового) на слюнные железы. Дисс. 1907 г.

14. Г. П. Зеленый. Особый вид условных рефлексов. Архив. Биологических наук, XIV. 1909, стр. 458.
  15. Н. А. Кашерининова. Материалы к изучению условных слюнных рефлексов на механическое раздражение кожи у собаки. Дисс. 1908, стр. 76.
  16. А. Грекер. Реакция на прикосновение у кататоников по методу сочетательно-двигательных рефлексов. Дисс. 1911 г.
  17. А. Молотков. Воспитание сочетательно-двигательных рефлексов на световые раздражения у человека. Дисс. 1910 г.
  18. Ж. И. Израэльсон. О вторичном сочетательно-двигательном рефлексе у собаки и человека. Обзор. Псих. 1910 г. № 9, стр. 569.
  19. Н. И. Добротворская. Вестник Психологии. 1910 г.
  20. Романес. Духовная эволюция человека. Москва 1905 г.
  21. Romanes. L'intelligence des animaux. Paris. Alcan. 1887 г.
  22. Lacépède. Histoire des poissons CXXX.
  23. Прейер. Душа ребенка. СПб. 1912 г.
  24. Бине, Анри, Куртье, Филипп. Введение в экспериментальную психологию. СПб. 1903 г.
  25. Фрейд. Психопатология обыденной жизни.
  26. Jung. Diagnostische Assoziationsstudien т. I, Leipzig, 1906 г.
-

## Азотистые экстрактивные вещества селезенки.

### Аминокислоты.

С. Л. ДЕМЯНОВСКИЙ.

(Из лаборатории медицинской химии Московского Университета).

(Поступило 20 Мая 1921 г.).

Исследуя фильтрат от фосфорновольфрамового осадка при обработке пятой порции (15 бычьих селезенки), я после соответствующих манипуляций получил осадок от сернокислой окиси ртути, в котором мне удалось доказать присутствие триптофана. Насколько мне известно, последний не был до того найден в качестве составной части нормальных органов животных. Я не говорю о белках разных органов, при расщеплении которых триптофан найден уже сравнительно давно, как напр. Cathcart среди продуктов белкового распада в селезенке, как органе в целом, или Dakin'ом, повидимому, между продуктами распада белков почечной ткани, или Фазалем, в которых автор говорит о содержании триптофана в печени и других органах.

Несколько позднее того, как мною обнаружен триптофан в селезенке, появилась в Zeitschr f. Physiol. Chemie (т. 88, 1913 г., стр. 480) статья Abderhalden'a, где сообщено, что названному автору удалось доказать присутствие этой аминокислоты в нормальной крови животных.

Начата и почти закончена мною эта работа была уже давно (1913—14 г.), но, по независящим от меня условиям, мне только в последнее время (1910—20 г.) удалось ее завершить, а в 1921 г. опубликовать.

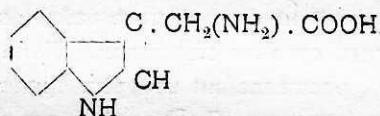
Первые сведения о триптофанае, который тогда еще не имел названия, можно усмотреть у Tiedeman'a и Gmelin'a, так, названные авторы в 1826 г. показали, что при прибавлении к содержимому тонких кишек по каплям хлорной воды появляется розово-или персиково-красное окрашивание, исчезающее в случае избытка



хлора. Способность давать такую реакцию эти авторы приписывали веществу, содержащемуся в панкреатическом соке. Вещество это они ни разу не находили ни в желудке нормального животного, ни в его экскрементах. Kühne в 1875 г. вместо хлорной воды применил более сильную—бромную. Окраска в этом случае получается более фиолетовая, и эта реакция считается собственно реакцией на триптофан.

Что касается изолирования триптофана, то это долго не удавалось, хотя хромогенную группу в белках мыслили и E. Salkowski и Nencki, который нашел ее в качестве продукта расщепления альбуминоидов при гниении. Neumeister назвал дающее описанную реакцию с бромной водой вещество триптофаном, и название это удержалось по сей день, хотя несколько позже Stadelman предложил называть его протеинохромогеном. Выделить триптофан в чистом виде удалось Hopkins'у и Koll'e, которые дали ему формулу строения, вполне подтвержденную Ellinger'ом.

Формула имеет такой вид:



## ЧАСТЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ.

### Обработка первой порции.

16 шт. селезенок от только что убитых здоровых быков отделены от капсулы и трабекул и селезеночная пульпа тщательно выжата из петель. Полученная кашка, весившая 9242 грамма, сразу же обдана кипящей водой, которой и экстрагировалась. Экстрагирование производилось на водяной бане так, что температура экстракта в середине котла была 55°, а у стенок 75°. Продолжительность экстрагирования—один—полтора часа (всех вытяжек было три). После третьей вытяжки селезеночная пульпа отжата под прессом. Все вытяжки в тот же день нагреты до кипения с последующим добавлением ортофосфорной кислоты для полноты осаждения белков. После остужения весь фильтрат выпарен до объема в 4—5 литров, а остаток отжат под прессом и промыт. Фильтрат испытан на присутствие белка, которого были следы,

не поддающиеся удалению путем нового нагревания в пробирке части фильтрата для кипения.

Ко всей жидкости, выпаренной до небольшого объема, прибавлен крепкий раствор фосфорновольфрамовой кислоты. Получился фосфорновольфрамовый осадок и фильтрат от фосфорновольфрамового осадка.

Из фильтрата фосфорновольфрамовая кислота удалена едким баритом, и барий удален серной кислотой. Фильтрат от осадка сернокислого бария подкислен серной кислотой, до содержания последней в 5% по объему, и к смеси добавлен 10%-ный раствор сернокислой окиси ртути в 5%-ной серной кислоте. Сразу же, после добавления реактива, стал скудно выпадать хлопчатый осадок, частью опускавшийся на дно, частью всплывавший на поверхность жидкости. Через 5—10 минут, при частом помешивании, осадок выпадал несколько обильней, но такой же хлопчатый, рыхлый и легкий. Через сутки количество осадка увеличилось приблизительно вдвое, но он остался все таким же легким и хлопчатым. Цвет осадка желтоватый, как глина. Через сутки осадок отфильтрован, промыт 5%-ным раствором серной кислоты до тех пор, пока перестал давать реакцию Миллона, взвешен в воде и разложен током сероводорода при частом взбалтывании и подогревании выше 25—35°. Сернистая ртуть отфильтрована и через фильтрат пропущен ток воздуха до тех пор, пока не был удален весь сероводород. Имевшаяся в фильтрате серная кислота количественно удалена едким баритом. Сернокислый барий отфильтрован и фильтрат выпарен в вакууме при температуре водяной бани в 40° и давлении в 10—12 милл. Полученный в остатке в небольшом количестве жидкий сироп давал все характерные для триптофана реакции, как-то: с бромной водой получалось красное до краснофиолетового окрашивание, и при стоянии выпадал осадок; после прибавления амилового алкоголя окраска переходила в этот слой. Реакция Адамкевича и Либермана была положительной; тот же результат давала и реакция с глиоксиловой кислотой. При ксантопротеиновой пробе получалось ясное желтое окрашивание, а при реакции с Миллоновым реактивом — красное. С паради-метиламинобензальдегидом и кр. соляной кислотой получалась красивая краснофиолетовая окраска, принимающая спустя некоторое время темнофиолетовый тон; в случае же действия большого количества конц. серной кислоты окраска становилась грязнозеленою.

Таким образом, в первой порции экстракта из нормальной селезенки свежеебитых быков удалось качественно доказать присутствие триптофана. После этого я задался целью получить это вещество в чистом виде, чтобы его идентифицировать. Для этого мною была обработана вторая порция также бычьих селезенки.

### Обработка второй порции.

10 шт. бычьих селезенки, взятых от только что убитых животных, очищены обычно (вес пульпы 5 килограммов) и извлечены водой. Особое внимание было обращено при этом на то, чтобы исключить действие селезеночных ферментов, брожения и бактерий. Всех вытяжек было три. Извлечение производилось при той же температуре, что и в случае первой порции. Белки были удалены кипячением с последующим добавлением фосфорной кислоты. Всего водного экстракта получилось около 20 литров. Ко всему этому количеству жидкости без предварительного выпаривания, после подкисления серной кислотой до содержания последней в 5% по объему, прибавлен 10% раствор сернокислой окиси ртути в 5% серной кислоты до полноты осаждения.

Через сутки осадок отфильтрован, тщательно промыт 5%-ной серной кислотой до отрицательной пробы с реактивом Миллона, взвешен в воде и разложен током сероводорода: первый раз на холоду, а второй и третий—при нагревании. Все жидкости собраны вместе, подкислены серной кислотой и смешаны с реактивом. Сразу же выпал буровато-желтый осадок, который через полчаса отфильтрован и промыт, а к фильтрату с промывными водами добавлено новое количество реактива до полного осаждения. Вся смесь оставлена на сутки.

Чтобы подойти к решению вопроса о составе выпадающего ртутного осадка при фракционированном осаждении реактивом Гопкинса было произведено несколько проб осаждения названным реактивом могущих в этом случае быть веществ, именно: аргинина, карнозина, тирозина, триптофана и цистина. Все названные вещества растворялись в возможно меньшем количестве пятипроцентной, по объему, серной кислоты и осаждались десятипроцентным раствором сернокислой окиси ртути в пятипроцентной, по объему, серной кислоте. При этом оказалось:

Аргинин. Постепенно выпадает хлопчатый (хлопья мягкие, как мокрый снег), взвешенный, полно, но медленно опускающийся на дно осадок, который не растворяется ни в 5<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-ной, ни в 20<sup>0</sup>/<sub>0</sub> серной кислоте.

Карнозин осаждается довольно хорошо, но лучше будучи растворим в воде, а не в 5<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-ной серной кислоте, в случае избытка которой уже полученный осадок при стоянии в течении 10 мин. растворяется с образованием небольшого желтого осадка. В 20<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-ной серной кислоте начальный осадок карнозина растворяется при стоянии вполне; из такого раствора не переходит в осадок даже при большом разведении водой.

Тирозин. После прибавления реактива сразу жидкость остается совершенно прозрачной, при стоянии же, минут через 10—30, выпадает белый кристаллический осадок, не растворяющийся в 5<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-ной серной кислоте; избыток последней способствует лучшему выделению осадка и делает его красивым кристаллическим (картина очень ясная). Осадок этот так плотно пристает к стенкам пробирки, что его трудно отмыть; но он совершенно в течение двух-трех минут растворяется в 20<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-ной серной кислоте.

Триптофан. Реактив сразу же по добавлении дает очень объемистый, красивый зеленовато-желтый, рыхлый осадок, не растворяющийся ни в 5<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-ной, ни в 20<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-ной серной кислоте.

Цистин. Сразу по добавлении реактива выпадают крупные хлопья, быстро опускающиеся на дно пробирки; кроме того, появляется равномерная муть, очень медленно оседающая. В 5<sup>0</sup>/<sub>0</sub> серной кислоте осадок не растворяется, не растворяется и в 20<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-ной кислоте, но хлопья становятся мельче, и осадок как бы принимает порошкообразный вид.

После этих предварительных опытов с осаждаемостью реактивом Гопкинса различных соединений, осадок, полученный в результате фракционирования упомянутого ранее раствора, через сутки отфильтрован, тщательно промыт, взвешен в воде и разложен током сероводорода. После разложения получился коллоидный раствор, который нельзя было фильтровать, поэтому к нему был добавлен углекислый барий для нейтрализации серной кислоты, и пропущен ток углекислоты до тех пор, пока перестал ощущаться запах сероводорода. Реакция обработанной таким образом жидкости, бывшая в начале почти нейтральной (замечалось слабое уклонение в сторону щелочности), при стоянии перешла в ясно щелочную на лак-

мус. Осадок, состоящий из сернистой ртути, сернокислого и углекислого бария, отфильтрован и хорошо промыт водой. Фильтрат вместе с промывными водами, имевший ясно щелочную реакцию, выпарен в вакууме при температуре водяной бани в  $40^{\circ}$  и давлении в 10—12 милл. Когда дистилляция подходила к концу, в колбе выпал небольшой осадок.

Полученный осадок № 1, отфильтрованный, промытый водой и высушенный на воздухе, весил один грамм. Состоял он из органических веществ с небольшою примесью неорганических соединений.

После удаления осадка № 1, маточный раствор выпарен дальше в вакууме при вышесказанных условиях до-суха, и сухой остаток извлечен 50%-ным кипящим алкоголем до тех пор, пока извлечение перестало давать реакцию на триптофан с глиоксиловой кислотой. Полученные алкогольные вытяжки профильтрованы в нагревательной воронке; и через некоторое время в фильтрате стал выпадать осадок. Это осадок № 2. Вес его, после высушивания на воздухе, равнялся 0,5 гр. Осадок отфильтрован и промыт.

Фильтрат № 2 вместе с промывными водами выпарен при указанных выше условиях в вакууме досуха. Дистиллят в приемнике на этот раз, как и в предыдущий, был желтовато-зеленый; реакция у него на триптофан отрицательная. Полученный в колбе для отгонки сухой остаток извлечен 60%-ным кипящим алкоголем, и спиртовые вытяжки профильтрованы через нагревательную воронку. При стоянии на следующий день получилось 0,3 гр. высушенного на воздухе выпавшего за ночь в виде осадка вещества. Это осадок № 3.

Все эти три осадка дают реакцию на триптофан только как на примесь, но основное по количеству в них вещество—не триптофан; есть в них также и пуриновые тела, так как реакция на ксантин и мурексидная—положительны.

Перед тем, как получился осадок № 3, выпало очень небольшое количество масла, с которого жидкость была слита, а масло через сутки затвердело в тоненькую корочку. Корка эта трудно растворяется в 20%-ной серной кислоте даже при нагревании. Реакция на триптофан, произведенная с раствором этого масла, указывает, что главную здесь часть по количеству составляет, повидимому, не он. Ксантиновая реакция также очень слабо положительная.

Из фильтрата от осадка № 3, соединенного с промывной жидкостью, отогнан спирт, и к водному раствору прибавлена сер-

ная кислота для удаления последних следов бария. При этом оказалось, что барий был настолько прочно связан каким-то соединением, что его никак не удавалось связать с угольной кислотой даже при нагревании и массовом действии последней. Когда выпавший осадок сернокислого бария был отфильтрован и промыт кипящей водой, то фильтрат вместе с промывными водами был выпарен при температуре в  $40^{\circ}$  и давлении в 10—12 милл. Дестиллят был желтовато-зелёный; реакция на триптофан в нем отрицательная. В колбе для отгонки получился сухой остаток, который был извлечен кипящим  $50\%$ -ным алкоголем, и вытяжки профильтрованы через нагревательную воронку. В фильтрате на следующий день выпал очень небольшой, рыхлый, легко взмучивающийся буроватый осадок. Это осадок № 4. Он отфильтрован и промыт. Фильтрат с промывной жидкостью выпарен в вакуум-эксикаторе при комнатной температуре. В жидкости выпал снова очень небольшой такого же характера, как № 4, осадок № 5, поэтому он присоединен к только-что названному, промыт вместе с ним холодной водой и высушен. Увеличенный таким путем осадок № 4 дает реакцию на триптофан, только как на примесь, и имеет температуру плавления  $245\text{—}247^{\circ}$ ; при  $240^{\circ}$  он бурет.

Температуру плавления ранее полученных трех (№№ 1, 2 и 3) осадков определить не удалось: они бурют при  $240^{\circ}$  и далее не плавятся, а просто сгорают. Так как количество вещества во всех трех упомянутых осадках после продолжительного высушивания на воздухе оказалось очень невелико: вместе всего около 1 грамма, то они были соединены вместе и вновь извлечены кипящим  $50\%$ -ным алкоголем с последующим добавлением животного угля. Часть осадка при этом совершенно не растворилась, из раствора же по охлаждении выпало настолько мало (даже при сгущении) аморфного вещества, что его оказалось недостаточно для дальнейших манипуляций определения природы выделенных таким путем соединений. Осадок № 4 и присоединенный к нему № 5, а также и масло, по тем же причинам не могли быть подвергнуты дальнейшему исследованию.

Так как фильтрат от осадка № 5 давал резкую реакцию на триптофан (во всех осадках триптофан опознавался, как привходящая часть), то поэтому была предпринята попытка выделить его в виде медной соли. С этой целью жидкость была смешана с свежесажженной окисью меди и смесь сначала нагрета на кипящей

водяной бане в течение часа, а затем прокипячена на голом огне в продолжении 15 мин. Получившийся чернобурый осадок обработан на холоду 1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-ной соляной кислотой. Нерастворившийся в кислоте хрупкий черно-бурый осадок отфильтрован и промыт водой. Так как при стоянии он не обнаружил никаких признаков кристаллизации, то был разложен током сероводорода, а фильтрат от сернистой меди выпарен до консистенции сиропа, который при стоянии также не закристаллизовался, а затвердел в корку: ее оказалось настолько мало, что нельзя было попытаться подвергнуть ее дальнейшей обработке.

Фильтрат от нерастворившегося в 1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-ной соляной кислоте осадка, как он был с соляной кислотой и получившейся хлорной медью, подкислен серной кислотой до 5<sup>0</sup>/<sub>0</sub> по объему и смешан с 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-ным раствором сернокислой окиси ртути в 5<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-ной серной кислоте. Сразу же выпал объемистый рыхлый желтоватый осадок, который был отфильтрован, промыт и разложен током сероводорода. Полученная после удаления сернистой ртути и меди жидкость давала реакцию на триптофан, давал ее также и освобожденный от тех же металлов фильтрат от осадка, вызванного упомянутым реактивом. Как в том, так и в другом случае полученные после соответствующих манипуляций сухие остатки оказались слишком незначительными для того, чтобы их можно было подвергнуть дальнейшей обработке.

Таким образом, и при обработке второй порции селезенки не удалось получить триптофан в чистом виде, а только пришлось констатировать его присутствие качественными реакциями. Помимо триптофана методом осаждения сернокислой окисью ртути не удалось также выделить из селезеночного экстракта и других каких либо органических веществ, как напр. карнозина, если бы он действительно был в селезенке.

### Обработка третьей порции.

10 шт. селезенки, взятых от только что убитых, здоровых лошадей, быстро очищены обычно от капсулы и трабекул. Пульпа, весившая 2760 гр., вскоре <sup>1)</sup> была залита кипящей водой, которой

---

<sup>1)</sup> Промежуток времени, протекающий с момента убоя и до момента, когда пульпа была залита кипящей водой, равнялся приблизительно двум-трем часам.

она и экстрагировалась в течение часа на водяной бане, при чем температура экстракта не поднималась выше 55—60°. Экстрагирование повторено еще два раза, при чем в этих случаях бралась не кипящая, а теплая, в 30—40° вода. Каждый раз после экстрагирования, которое продолжалось соответственно 1—1½ часа, пульпа отжималась на салфетках. Процеженная жидкость, имевшая ясно щелочную реакцию, собрана вместе, доведена посредством разведенной (5% и 1%) уксусной кислоты до слабо кислой, почти нейтральной, реакции и нагрета до кипения, при чем при кипячении к жидкости добавлено по каплям 1% уксусной кислоты до тех пор, пока свернувшийся белок сразу же осел. Выпавший объемистый осадок сразу же горячим отфильтрован, а фильтрат испытан на присутствие белка, следы которого все-таки оказались. Тогда немного выпаренный фильтрат был смешан с серноокислым аммонием в порошке до насыщения. Отстоявшийся рыхлый осадок отфильтрован и промыт. Фильтрат, не содержащий ни белков, ни альбумоз и не дававший характерной для пептонов биуретовой реакции, вместе с промывными водами подкислен серной кислотой, до содержания последней в 5 объемных процентов, и смешан с избытком 10%-ного раствора серноокислой окиси ртути в 5%-ном по объему растворе серной кислоты. Выпавший небольшой рыхлый осадок через сутки отфильтрован и промыт сначала 5%-ной серной кислотой до тех пор, пока промывная жидкость не стала более давать реакции Миллона, а затем несколько раз водой. Промытый осадок взвешен в 2%-ном растворе серной кислоты и повторно разложен током сероводорода. Сернистая ртуть отфильтрована и промыта до тех пор, пока промывные воды перестали давать реакцию на триптофан. Из фильтрата, соединенного с промывными водами, удален нагреванием на водяной бане сероводород. Полученная жидкость подкислена до 5% по объему серной кислотой и смешана с несколькими куб. см. реактива Гопкинса. Всего реактива в данном случае пошло около 40 куб. см. Выпавший буроватый, хлопчатый, быстро оседающий остаток через полчаса отфильтрован, промыт и к фильтрату с промывной жидкостью добавлен названный реактив до тех пор, пока отстаивающаяся жидкость перестала давать реакцию на триптофан. Постепенно осевший зеленовато-желтый осадок через сутки отфильтрован, промыт, взвешен в воде и разложен повторно током сероводорода. Так же обработан и предыдущий осадок. Хотя полученные фильтраты



от сернистой ртути в том и другом случае дали ясную реакцию на триптофан, но все же та и другая жидкость обработаны отдельно, соединены каждая соответственно с своими промывными водами (промывание осадка сернистой ртути продолжалось до отрицательной на триптофан реакции), и из них тщательно удалена баритом серная кислота. Хорошо отмытые под контролем упомянутой реакции осадки сернокислого бария оставлены, а фильтраты с промывными водами испытаны на присутствие в них цистина, которого не оказалось ни в том, ни в другом осадке, поэтому обе жидкости соединены вместе, выпарены на водяной бане и доведены в мерительной колбе до объема в 500 куб. см.

При производстве реакции на цистин выяснилось, что проба с уксуснокислым свинцом мало чувствительна. Гораздо более чувствительна реакция с нитропруссидом натрия, которая, в случае непоявления красного окрашивания, с положительностью говорит об отсутствии цистина. Самая проба производится так: растворяют в едком натре несколько кристалликов цистина, кипятят на голом огне и остужают жидкость, затем добавляют к ней свежеприготовленный раствор нитропрussaида натрия; получается кроваво-красное окрашивание.

Попутно с производством проб удалось также установить, что цистин из своих растворов в щелочах хорошо и полно осаждается едким баритом, небольшой избыток которого не растворяет образовавшегося рыхлого хлопчатого осадка, но последний легко растворяется в соляной кислоте.

Далее, жидкость, находящаяся в мерительной колбе, испытана в отдельных порциях на присутствие пептонов (биуретовая реакция), тирозина (реакция Миллона) и цистина (реакция определения серы: на серебряной пластинке с уксуснокислым свинцом и нитропруссидом натрия); названных веществ в растворе не оказалось; затем качественными реакциями, характерными для триптофана, было установлено присутствие последнего. Тогда только было произведено количественное определение триптофана по двум методам: 1) титрованием бромной водой и 2) колориметрически. Выделить в чистом виде названное соединение и идентифицировать его не предпринималось даже попытки, ибо опыт обработки первых двух порций убедил в тщетности ее.

Для титрования была взята обычная разведенная бромная вода неопределенной концентрации, и титр ее установлен по свежес-

приготовленному раствору триптофана, имевшего определенные, свойственные ему константы. Триптофан в мелком порошке был высушен в вакуум-эксикаторе до постоянного веса, и взята навеска равная 0,0250 гр. Навеска эта растворена в 250 кб. см. дистиллированной воды, и отсюда брались в пробирку 10 кб. см. раствора, подкислялись четырьмя каплями 20<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-ной серной кислоты и смешивались с 2 кб. см. амилового алкоголя. К полученной смеси из бюретки со стеклянным краном приливалась бромная вода до тех пор, пока от одной капли характерная розовая окраска не переходила в окраску, свойственную сильно разведенной бромной воде.

При титровании замечено:

1. Титрование следует производить как можно скорее и лучше всего выполнять его в пробирке.

2. После каждого прибавления бромной воды следует встряхивать пробирку как можно дольше (10—15 мин.) и сильнее: розовая окраска при продолжительном встряхивании появляется снова.

3. Окраска раствора розовая, она при медленном титровании становится бурой, мало чувствительной к реактиву и трудно исчезающей.

4. Концом титрования следует считать переход от розового цвета к желтому: цвет очень разведенной бромной воды.

5. Переход этот очень резок: он совершается от одной капли бромной воды, если последняя не очень разведена.

6. После перемены цвета пробирку следует сильно встряхнуть не менее 10—15 мин. и считать только тогда титрование законченным, когда после такого продолжительного встряхивания раствор уж более не розовеет.

7. Бромную воду не следует слишком сильно разводить, так как тогда переход от одной окраски к другой совершается после прибавления не одной, а двух-трех капель, и вместе с тем появляется бурый оттенок.

При установке титра бромной воды на 10 кб. см. вышеприведенного раствора триптофана пошло в среднем 2,00 кб. см. бромной воды; при титровании же селезеночного экстракта на 10 кб. см. его при тех же точно условиях пошло в среднем—6,15 кб. см.

В результате титрования установлено, что в 500 кб. см. полученного после соответственной обработки экстракта селезенки лошади заключается 0,1538 гр. триптофана. Такое количество названного вещества добыто экстрагированием 2760 гр. свежей селезеночной пульпы, следовательно, на 100 гр. последней приходится триптофана 0,0056 гр.

Колориметрическое определение было произведено при помощи калориметра Плеша. В качестве штандарта был взят раствор триптофана той же концентрации, какая была установлена в испытуемом экстракте путем титрования, а именно: навеска высушенного до постоянного веса в вакуум-эксикаторе чистого триптофана равнялась 0,0769 гр. и была растворена в 250 кб. см. воды. Для получения определенного устойчивого цвета был использован реактив, предложенный Е. Герцфельдом и состоящий из 20 гр. диметиламинобензальдегида, 500 кб. см. крепкой соляной кислоты и 500 кб. см. воды. Определение производилось следующим образом: к 50 кб. см. испытуемого раствора триптофана прибавлено 10 кб. см. названного реактива и до 100 кб. см. концентрированной соляной кислоты. Полученная смесь оставлена стоять в течение более суток, пока не наступило стойкое синее с фиолетовым оттенком окрашивание. После этого была сравнена окраска раствора селезеночного экстракта с окраской триптофана-штандарта, при чем краски обоих растворов оказались одинаковыми, именно, при сравнении раствора 0,0769 гр. триптофана в 250 кб. см. дистиллированной воды в штандартной трубке с тем же раствором, помещенным в ванночке, получены числа:

$$\left. \begin{array}{l} 24 \cdot 4, 24 \cdot 3, 24 \cdot 5, 24 \cdot 2 = 24 \cdot 35 \\ 24 \cdot 6, 24 \cdot 6, 24 \cdot 9, 24 \cdot 3 = 24 \cdot 60 \end{array} \right\} 24 \cdot 5$$

и при сравнении того же раствора триптофана в штандартной трубке с исследуемым раствором получено:

$$\left. \begin{array}{l} 24 \cdot 4, 24 \cdot 5, 24 \cdot 3, 24 \cdot 5 = 24 \cdot 45 \\ 24 \cdot 3, 24 \cdot 6, 24 \cdot 4, 24 \cdot 6 = 24 \cdot 50 \end{array} \right\} 24 \cdot 5.$$

Следовательно, были подтверждены результаты определения триптофана при помощи титрования, именно, что в 100 гр. свежей селезеночной пульпы лошади содержится 0,0056 гр. триптофана.

Итак, в результате исследования трех порций селезеночной пульпы (две—вола, одна—лошади) посредством осаждения реактивом Гопкинса выяснилось:

1. Что в нормальной свежей селезенке как быков, так и лошадей находится извлекаемый водой при температуре в 55—60° триптофан;

2. Что количество триптофана в селезенке лошади составляет 0,0056 гр. на 100 гр. свежей пульпы;

3. Что реактивом Гопкинса осаждаются не только триптофан, но еще какие-то органические вещества;

4. Что и при помощи названного реактива в селезенке не удалось доказать присутствия карнозина.

---

## О гликозурии у экковских собак.

М. К. ПЕТРОВА и В. В. САВИЧ.

(Из Физиологической Лаборатории Военно-Медицинской Академии).

(Поступила 12 марта 1922 г.).

Относительно выносливости к сахарам собак с экковским свищем имеется много противоречивых данных. Попельский в 1897 г. указал на сильное понижение *Toleranzgrenze* при даче глюкозы в количестве 5,0 гр. на кило веса у экковской собаки: переход сахара в мочу доходил до 14,7% всего введенного количества. На ряду с таким резким понижением усвояемости сахара авторы отмечают отсутствие в моче сахара при углеводной по преимуществу пище; даже молоко в общем переносится хорошо и только при даче больших количестве молока (800 к. с.) получается реакция на сахар в моче (De Filippi). Нужно отметить, что глюкоза усваивается лучше лактозы, а эта лучше галактозы, относительно глюкозы авторы указывают приблизительно 10,0 гр. pro kilo, как на среднюю границу выносливости. Относительно сахаров большинство авторов видело понижение *Toleranzgrenze* у экковских собак, но некоторые этого не видели. Прежде всего эту разницу нужно отнести на различное состояние животных. По большей части экковские собаки теряют свой вес; только хорошо выбранная диета спасает от этого. Так у Попельского собака пошла под опыт с глюкозой после потери 30% своего веса; и нормальная собака, потеряв при голодании до 20,5% своего веса, почти также пропускала сахар в мочу, как и экковская 12,5%. Однако существенная разница в том, что при повторных вливаниях у нормальной собаки сахар исчез из мочи, а у экковской все время держался в прежних размерах, ведь исхудание у нее происходило несмотря на еду. Итак, пищевую гликозурию экковских собак хотя бы отчасти можно ввести на *Hungerdiabet Hofmeister'a*. Этот автор показал, что при значительном изнурении

от голода даже крахмалистая пища дает сахар в моче. А нужно еще отметить атрофию печени у экковских собак даже при сохранении веса. Таким образом печень экковских собак находится как бы в состоянии хронической голодовки. В работе Бурденко собрано много данных своих и литературных о понижении выносливости у экковских собак по отношению к глюкозе. Но на ряду с понижением усвояемости данные автора указывают на переменчивость усвояемости у одного и того же животного. Так, одна экковская собака потеряла вес с 24 кило до 18; при даче 3,0 гр. глюкозы первый раз в моче не было сахара, при 5,0 гр. pro kilo около 1% выделилось в моче; при 10,0 гр. — до 10 — 11%; через 2 месяца тоже 3,0 гр. pro kilo дали уже реакцию на сахар; а при 5,0 гр. выделилось не 1%, а уже 8%, при 10,0 гр. прошло до 10 — 11%; еще через полгода вес поднялся до 20,0 кило, теперь 3,0 гр. глюкозы не дали реакции на сахар в моче, при 5,0 гр. прошло 9,5%, при 10,0 гр. получились прежние цифры. Итак, при дозе 3,0 гр. pro kilo сперва сахара в моче нет, потом есть, затем опять нет, еще резче отношения при 5,0 гр. pro kilo: сперва сахар выделил только в количестве 1%, затем уже 8%, а потом даже 9,5%. Здесь уже резко обращает внимание факт не только более легкой пропускаемости сахара, но и переменчивость пропускаемого количества сахара.

В виду всего этого является небезынтересным привести одно наблюдение о разной выносливости экковской собаки к глюкозе. Собака весила 41½ фунта; наложена экковская фистула 1/II 1914; корм — жидкая овсянка с хлебом, очень мало мяса. Пробы на сахар в моче — производились Феланговская и Ниляндера. Сахара в моче нет в течение 8 дней до 10/II, когда появилась реакция на сахар, уробилина много, потом сахара в моче опять не было до 20/III, когда опять сахар в моче, сильно щелочной; и с этого дня развивается полиурия. 28/II дано 200,0 глюкозы — около 5 гр. на фунт, 12,0 на кило — и тем не менее сахара в моче не оказалось, на следующий день тоже нет сахара. Выносливость к сахару большая, обычно считается средней выносливостью 10,0 гр. pro kilo. Может быть, причиной большей выносливости нашей собаки является некоторая задержка овсянки, так что вливание зондом делалось, может быть, не в пустой еще желудок, хотя и через 20 часов после еды. 2/III влито зондом 300,0 гр. глюкозы и на этот раз выделилось около 5,2 гр., т. е. около 1,7%. Определе-

ние количества сахара производилось поляризационным аппаратом. Затем 4, 5, 6, 7 и 8 марта ежедневно сахар в моче, хотя больше животное не получало сахара, следующая глюкозурия от крахмалистой пищи. Затем сахар исчезает из мочи до 13/III, когда опять слабая реакция на сахар в моче. Итак, первая проба дала нормальную выносимость к сахару. Вторая проба дала тоже большую выносимость, сахар прошел только 1,7<sup>0</sup>/<sub>0</sub> всего количества, зато потом появилась в течение пяти дней пищевая глюкозурия и без дачи сахара. Какая разница с отсутствием глюкозурии при даче 200,0 гр. сахара! Бросается в глаза непостоянство перехода сахара в мочу. А за время опыта вес собаки увеличился до 42<sup>1</sup>/<sub>2</sub> гр., таким образом отпадает вопрос об истощении и связанном с ним Hungerdiabet'e. Итак, расстройство в регуляции сахарного обмена и является наиболее ярким фактом, а не понижение Toleranzgrenze. Только при сильном истощении ясно выступает чрезвычайная пропускаемость сахара.

При разборе данных других авторов эта точка зрения находит полное оправдание. Так Draudt изучал на экковских собаках усвояемость лактозы и галактозы. На собаке № 159 до операции из 20,0 гр. галактозы переходили в мочу 7,2<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; 6,7<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; 6,4<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. После экковской операции от той же дозы выделилось 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub><sup>0</sup>/<sub>0</sub>; 14,5<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; 4,3<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; 3,86<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; 0,77<sup>0</sup>/<sub>0</sub> всего введенного количества. Собака № 144 до операции выделяла от той же дозы 20,0 гр. галактозы 0,095<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; 0,45<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; 0,8<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, после операции — 20,8<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; 54,5<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; 31,6<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; 40,8<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Из этих данных ясно видно непостоянство работы организма после экковской операции. В большинстве организм теряет гораздо больше, но всетаки это не всегда бывает так: может быть и прямо противоположный случай. Так в случае № 159 после операции под конец пропускаемость сахара значительно уменьшилась: с 6,4<sup>0</sup>/<sub>0</sub> упала до 0,77<sup>0</sup>/<sub>0</sub>! И при повышенной пропускаемости поражают постоянные скачки с 20<sup>0</sup>/<sub>0</sub> до 50, а потом опять 30<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Словом, ясная картина утраченного равновесия. Таким образом, покуда еще нет явления Hungerdiabet'a, бросается в глаза поломка в регуляции сахарного обмена в большей степени, чем понижение усвояемости. Два фактора — состояние Hungerdiabet'a и нарушение регуляции — определяют количество выбрасываемого сахара в каждом данном случае. Оттого ежедневная дача сахара может оказать разный эффект сравнительно с одиночной дозой, как было в нашем опыте. Ведь от дачи 300 гр.

сахара состояние равновесия так изменилось, что сахар появился в моче и при исключительно крахмалистой пище без сахара. Конечно, повторная дача встретила совершенно другие условия выделения, чем первая. Подобные нарушения азотистого обмена уже давно отмечены. Так Салазкин, определяя изо дня в день азотистый обмен у эковской собаки вне периода отравления при одной и той же диете, нашел, что колебания N мочевины сильно варьировали от 60,5% до 86,59%; N аммиака от 3,01% и 3,8% до 11,6% и 12,07%, т. е. мочевины выделялась и норма и много меньше, аммиака выделялось то резко больше нормы, то много меньше. И в азотистом обмене бросается в глаза неустойчивость организма в большей степени, чем понижение N мочевины или нарастания N аммиака.

Выводы: 1) у эковских собак можно встретить не уменьшенную границу усвояемости; 2) тем не менее эковская собака значительно отличается от нормальной; при большей дозе сахара в моче может появиться и немного сахара, но за то сахар потом может появиться и без дачи; 3) отсюда следует, что главная характеристика эковских собак по отношению сахарного обмена состоит в потере регуляции, оттого и встречается то нормальная выносливость, то даже повышенная, то, что чаще всего, резко пониженная; 4) и по отношению к азотистому обмену отношения подобны: эковская собака — это организм с поломанным регулярным механизмом вообще.

### Л и т е р а т у р а .

- 1) Бурденко. Материалы к вопросу о последствиях перевязки v. portac. Дис. 1909. Юрьев.
- 2) De Filippi. Zeit. f. Biol. 49 и Ar. ital. de Biol. 31.
- 3) Попельский А. Б. Больничн. газ. Боткина. (1897).
- 4) Drandt. Arch. für Exp. Pathol. Pharmak. 72.
- 5) Höfmeister. Arch. für. Exp. Path. и Phar. 62.
- 6) Салазкин С. С. К вопросу о роли печени в образовании мочевины у млекопитающихся животных. Дис. 1897. Петербург.



## Новые данные к анализу кривой выхода желчи в 12-перстную кишку при еде молока.

ФОЛЬБОРТ Г. В.

(Из Физиологической Лаборатории Военно-Медицинской Академии).

(Поступила 15 Апреля 1922 г.).

Методика наложения хронических фистул дала возможность весьма точно следить за деятельностью пищеварительных желез. Дружный натиск лаборатории проф. И. П. Павлова открыл в этом направлении совершенно новые горизонты и далеко продвинул наши познания в этой области. После получения первых данных о деятельности пищеварительных желез, после получения первых порций чистых пищеварительных реактивов, немедленно было приступлено к анализу отдельных моментов в работе желез. Так Павлов и Шумова-Симоновская 1), Кетчер 2), Хижин 3) и Лобасов 4) указали пути, по которым должно было идти исследование деятельности желудочных желез, и многочисленные их последователи весьма подробно разобрали отдельные моменты этой деятельности. А. Вальтер 5) в точности разобрал моменты, обуславливающие отдельные характерные пункты кривой секреции поджелудочного сока, и далее Кревер 6), Бабкин 7), Савич 8) и два последних автора совместно с Тихомировым 9) и Шинковой 10), Билина 11), Смирнов 12) и друг., продолжая разработку этого вопроса, могли даже в точности указать на отдельные механизмы, вступающие в действие при поступлении в пищеварительный канал разных пищевых веществ. На ряду с другими железами подверглась исследованию и печень, поскольку она принимает участие в пищеварительном деле. Т. е. исследовалось поступление жепчи в пищеварительный канал во время пищеварения. Первые авторы, работавшие над этим вопросом на животных с хроническими фистулами duct choledochus: Клодницкий 13) и Брюно 14), точно установили характер выхода желчи и уже подошли к анализу отдельных пунктов кривой выхода желчи в 12-перстную кишку.

Дальнейшему анализу этот вопрос подвергся в моих работах и в настоящей заметке я позволю себе изложить неопубликованные мною до сих пор экспериментальные данные, которые, по моему мнению, дают возможность установить точную картину работы желчного аппарата при переваривании молока. Я останавливаюсь именно на молочной кривой, так как выход желчи в 12-перстную кишку при переваривании молока имеет наиболее характерное течение, и именно при переваривании молока замечаются определенные резкие поворотные моменты в отношении увеличения или уменьшения количества поступающей в кишку желчи, стереотипно повторяющиеся и прямо требующие своего объяснения.

Как известно из работ Клодницкого 13) и Брюно 14), ход поступления желчи в 12-перстную кишку при еде молока представляет следующую картину. От момента еды до начала выхода желчи в кишку, проходит всегда определенный латентный период, длящийся по Клодницкому в среднем около 20 минут. По прошествии этого латентного периода начинается довольно обильный выход желчи, который характеризуется на часовой кривой паде-

Табл

Кличка собаки.	День опыта и продолжительность						
Птичка 2-я . . . . .	27/x—16 9	22/xi 9 <sup>1/2</sup>	25/xi 10				
Птичка 3-я . . . . .	27/x—15 7	30/ 5	3/xi 8	6/xi 7	19/xi 13		
Блондинка . . . . .	18/i—16 5 <sup>1/2</sup>	17/iii 10	24/iii 18	3/ix 9	17/ix 3	4/x 20	20/x 12
Мужичок . . . . .	8/xi—16 11	11/xi 9	23/xi 5	1/xii 11	15/xii 4 <sup>1/2</sup>	16/xii 17	19/xii 14
Белый . . . . .	7/i—17 2	9/i 12					
Птичка 4-я . . . . .	28/xii—16 10	29/xii 2	7/i—17 12				

нием количества желчи, выливающейся за 2-й час. В 3-й час достигается максимум и затем идет довольно равномерное уменьшение количеств желчи, поступающих в кишку до полного прекращения выхода (Клодницкий 13) стр. 31).

Первое фактическое добавление, которое я могу сделать к этому описанию, касается длительности латентного периода. Мои опыты произведены на шести собаках, оперированных совершенно так же, как у Клодницкого, то есть с выведенным наружу натуральным отверстием ductus choledochus по Павлову. Эти собаки брались при спокойном состоянии желудочно-кишечного канала, когда вся желчь поступает в желчный пузырь. В течение контрольных 30 минут до 1 часа я убеждался в том, что действительно никакой желчи не поступает через ductus choledochus в кишку, и после этого давал съесть собаке 600,0 к. с. молока. Затем определялось время, которое проходило до появления первой капли желчи из фистулы duct. choledochus.

Привожу результаты моих опытов, сведенных в следующую таблицу:

та № 1.

латентного периода в минутах.							Среднее.
							9 $\frac{1}{2}$
							8
							11
20/хп 14	28/хп 2	4/1—17 13	7/1 8	24/1 6	31/1 16	6/п 9	9,8
							7
							8

Среднее  
из всех  
данных  
8,7.

Как видно из таблицы, средняя продолжительность латентного периода, по моим опытам, равняется приблизительно 9 минутам. Клодницкий в своей работе устанавливает среднюю продолжительность латентного периода в 20 минут. Таким образом по моим наблюдениям латентный период представляется вдвое более коротким против данных Клодницкого. Хотя Клодницкий и основывает свой вывод на огромном количестве опытного материала (81 опыт), а я могу подкрепить свои данные лишь 34-мя опытами, тем не менее мне кажется, что мои наблюдения более близки к нормальному положению дела, и это по следующим соображениям. Во первых я имел в своем распоряжении большее количество собак: Клодницкий работал на 3-х собаках, у меня их было 6. Благодаря этому у меня было больше шансов выровнять влияние индивидуальных отклонений отдельных животных от средней цифры, как от предполагаемой нормы. У Клодницкого при 3-х собаках у одной (Арамиска) латентный период всегда был особенно длинный и это конечно сильно повлияло на результат вычисления средней продолжительности латентного периода. Другая причина, почему я считаю мои данные более близкими к норме, это то, что мои собаки не имели других фистул, кроме фистулы duct. chole-dochus, собаки же Клодницкого все имели кроме того еще фистулы желудка и одна еще и фистулу 12-перстной кишки. С наложением фистулы желудка или кишки соответствующий орган фиксируется к определенному месту брюшной стенки и таким образом ограничивается его подвижность. Это может, с одной стороны, затруднять переход содержимого из желудка в кишки, а с другой стороны, быть непосредственной помехой для правильного движения длинных, тонких ходов, по которым передвигается желчь. В обоих случаях надо ожидать удлинения латентного периода. Клодницкий (13) приводит в своей работе лишь опыты с собаками после наложения им желудочной фистулы, если же обратиться к работе Брюно (14) (стр. 148), то мы находим у него одну часть опытов до наложения желудочной фистулы, а другую, на той же собаке, но после наложения ей желудочной фистулы. Сравнивая эти две серии опытов Брюно по средним числам латентных периодов за каждый месяц, мы видим, что без желудочной фистулы латентный период представляет небольшие и неопределенные колебания, именно: X—8,3'; XI—15'; XII—12,8'; I—12,0'; в конце января собаке наложена желудочная фистула и после этой операции латент-

ный период обнаруживает ясную тенденцию все увеличиваться; как это видно из следующих средних чисел за каждый месяц после операции: II—13,3; III—14,6, IV—15,7; V—19,6; VI—16,4; VII—8'; VIII—18,5; в июле произведено лишь 3 опыта, в течение одной недели, так что цифра июля может носить случайный характер. Как видно в опытах Брюно с молоком, после наложения желудочной фистулы латентный период постепенно удлиняется. В том же направлении заметно изменение и в его опытах с мясом и хлебом. По цифрам, представленным в протоколах опытов Клодницкого для двух из его собак, не удается установить такого последовательного ряда чисел, так как на этих двух собаках произведено вообще небольшое количество опытов, что же касается главной его собаки „Барабошки“, то мы имеем среднюю продолжительность латентного периода за май—16,3; за июнь—24,2. Таким образом и у этой собаки выступает тенденция латентного периода увеличиваться с удалением от момента операции. Играет ли, в данном случае, наложение желудочной фистулы роль фактора, удлиняющего латентный период, или это удлинение является последствием изменений, вызываемых операцией на желчных путях, этого с уверенностью сказать нельзя, но мне приходилось видеть на вскрытии собак, долго переживших операцию (Блондинка), ductus choledochus очень измененным: сильно растянутым и с гипертрофированными стенками. Благодаря этому надо предполагать, что результаты, полученные на животных первое время после операции, когда еще не успели развиться ненормальности желчных путей, будут рисовать нам положение дела более близкое к норме, нежели результаты, полученные в более поздние сроки.

Что вышесприведенные соображения не являются фикцией, а по всей видимости действительно серьезно должны быть приняты во внимание, это, мне кажется, подтверждается еще тем, что в моих опытах продолжительность латентного периода представляет гораздо меньшие колебания, чем в опытах Клодницкого. В моих опытах, для 6-ти собак, латентный период не бывал короче 2-х и длиннее 20 минут, то есть его колебания умещались в пределах 18 минут. Собаки Клодницкого представляют гораздо более широкие колебания и мы рядом с латентным периодом в 3 минуты у той же собаки находим и латентный период в 40', то есть он колеблется в пределах 37 минут. Мне кажется, что не будет ошибкой утверждать, что большая однородность полученных цифр

является порукою за то, что исключены колебания, вызываемые случайными причинами.

Все высказанные соображения, на мой взгляд, объясняют расхождение моих результатов с результатами Клодницкого, и основываясь на вышеприведенных цифрах моих опытов, я считаю себя в праве утверждать, что латентный период выхода желчи после еды молока в среднем равняется 8—9 минутам.

Другой пункт, в котором я не могу согласиться с Клодницким, касается того объяснения, которое он дает т. наз. „западению“ желчной кривой, то есть тому факту, что при еде молока после начавшегося обильного выхода желчи вытекание ее из duct. choledochus к концу первого и началу второго часа ослабляется, или даже совершенно прекращается, и лишь после этого вновь усиливается, чтобы теперь достигнуть своего максимума. На основании опытов, произведенных им над переходом молока из желудка в кишки, Клодницкий дает следующее объяснение этому западению желчной кривой (Клодницкий, стр. 13) 80—81): „Первый взрыв выделения идет на выливающееся из pilorus почти еще необработанное молоко. Переход сыворотки совпадает с уменьшением или даже полным прекращением выхода желчи, аналогично тому, что наблюдается в отделении поджелудочной железы. Наконец, появление в кишке свертков казеина с жиром, после максимального количества желчи вначале, дает непрерывное, постепенно уменьшающееся выделение“. Это объяснение, что переход молочной сыворотки совпадает с уменьшением или даже полным прекращением „выхода“ желчи, должно быть принято с некоторой оговоркой. Это верно постольку, поскольку констатируется факт, что уменьшается вытекание желчи из ductus choledochus. Если же под словом „выход желчи“ понимать двигательный акт, совершаемый мускулатурой желчного пузыря и желчных путей, т. е. мышечную работу по передвижению желчи к кишке, а именно в этом последнем смысле и употребляется слово „выход желчи“ в моих предшествующих работах—то с приведенным объяснением Клодницкого я никак не могу согласиться.

Та картина, которую представляет выход желчи, если его наблюдать не у duct. choledochus, а с противоположной стороны, 15) т. е. через фистулу желчного пузыря при неповрежденных желчных путях (операция по Schiff'у, 19) заставили меня впервые усомниться в правильности такого толкования обсуждаемого явле-

ния. Если действительно происходит остановка выхода желчи в 12-перстную кишку, то вырабатываемая печенью желчь должна бы в течение этого перерыва выхода направляться в желчный пузырь. Тогда у собак, оперированных по Schiff'у, должна бы наблюдаться следующая картина: после кормления молоком вытекание желчи из пузыря прекращается и из него получается чистая слизь, затем соответственно перерыву выхода в кишку из пузырьной фистулы снова должна бы показаться желчь с тем, чтобы уже после этого смениться слизью до конца пищеварительного периода. Несмотря на большое количество опытов, поставленных мною на собаках с фистулой желчного пузыря, я ни одного раза не видал такой картины. Наоборот, с началом выхода желчи в кишку, из пузырьной фистулы начинает вытекать чистая слизь и это вытекание слизи держится до поздних часов пищеварительного периода, когда выход в кишку становится вялым и желчь снова направляется в пузырь.

В подтверждение сказанного я ограничусь приведением лишь 2-х протоколов опытов на Schiff'овской собаке: я беру те протоколы, в которых сохранилась наиболее точная запись, указывающая степень окраски жидкости, вытекающей из пузыря. Опыты произведены на собаке „Клякса“. В опыте 30/xii—1913 окраска обозначена приблизительно, на глаз. В опыте же 21 декабря 1913 г. примесь желчи к вытекающей слизи определялась точным сравнением по окраске, с заранее определенной степенью разведения желчи; цифры, стоящие в крайнем правом столбце, показывают, сколько капель нормальной желчи нужно прибавить к 1,0 к. с. чистой слизи для того, чтобы получить окраску, соответствующую данной порции слизи, полученной из пузырьной фистулы. Порции собирались по 10', каждая в отдельный цилиндр.

Таблица № 1.

Собака «Клякса».

30 Декабря 1913 г. Поставлен 9 ч. 50 мин.

Контрольный час.	}	До 10 ч. 00 м.—3,8	}	нормальная желчь.
		" " 10 " —3,8		
		" " 20 " —1,0		
		" " 30 " —1,0		
		" " 40 " —1,2		
		" " 50 " —1,4		
		10 " 55 " —дано 600,0 молока		

1-й час.	{	До 11 ч. 05 м.—0,6	очень светлая	
		" " 15 " —0,6	светлее предшествующей	
		" " 25 " —0,7	еле окрашена	
		" " 35 " —0,9	чуть заметная окраска	
		" " 45 " —0,9	чистая слизь	
" " 55 " —0,8	" "			
2-й час.	{	12 ч. 05 м.—0,7	}	чистая слизь
		" 15 " —0,7		
		" 25 " —0,9		
		" 35 " —0,7		
		" 45 " —0,7		
" 55 " —0,7				
3-й час.	{	1 ч. 05 м.—0,7	}	чистая слизь
		" 15 " —0,7		
		" 25 " —0,7		
		" 35 " —0,8		
		" 45 " —0,7		
" 55 " —0,9				
4-й час.	{	2 ч. 05 м.—1 капля	}	слизь временами окрашена кровью, но примеси желчи нет.
		" 15 " —0,3		
		" 25 " —0,4		
		" 35 " —0,6		
		" 45 " —0,6		
" 55 " —0,5				
5-й час.	{	3 ч. 05 м.—0,3	}	чистая слизь
		" 15 " —0,4		
		" 25 " —0,4		
		" 35 " —0,2		
		" 45 " —0,3		
" 55 " —0,1				
6-й час.	{	4 ч. 05 м.—0,2	}	чистая слизь
		" 15 " —0,1		
		" 25 " —0,1		
		" 35 " —1 капля		
		" 45 " —0,1		
" 55 " —0,3				



7-й час.	{	5 ч. 05 м.—0,1	}	чистая слизь начи- нает появляться, окрашивание желчью.
		" 15 " —0,1		
		" 25 " —0,3		
		" 35 " —1 капля		
		" 45 " —1 капля		
		" 55 " —0,2.		

21 Декабря 1913 г. Поставлен 10 ч. 50 мин.

Контрольный час.	{	До 11 ч. 05 м.—1,0	}	сколько капель желчи дают соот- ветствующую окра- ску 1,0 к. с. чи- стой слизи.
		" " 20 " —1,2		
		" " 35 " —0,4		
		" " 50 " —0,7		
		Дано 600,0 молока		
1-й час.	{	12 ч. 00 м.—0,7	}	светлая желчь
		" 10 " —0,4		
		" 20 " —0,1		
		" 30 " —0,5—5 капель		
		" 40 " —0,6—1 капля		
		" 50 " —0,5—0 капель		
2-й час.	{	1 ч. 00 м.—0,4—0	}	капель
		" 10 " —0,8—0		
		" 20 " —0,6—0		
		" 30 " —0,6—0		
		" 40 " —0,4—0		
3-й час.	{	2 ч. 00 м.—0,4—0	}	капель
		" 10 " —0,5—0		
		" 20 " —0,3—0		
		" 30 " —0,3—0		
		" 40 " —0,7—0		
" 50 " —0,6—0,6				

Приведенные опыты нам ясно показывают, что при наблюдении со стороны желчного пузыря за выходом желчи в кишку мы не находим никакого намека на то, чтобы раз начавшееся передвижение желчи в кишку в течение 1-го или 2-го часа прерывалось, или стало вялым. Оно как будто бы продолжается до поздних часов пищеварительного периода.

Чтобы уяснить себе этот вопрос, я поставил несколько специальных опытов, исходя при этом из следующих соображений. По опытам Клодницкого известно, что это уменьшение вытекания желчи из duct. choledochus в конце 1-го и в начале 2-го часа совпадает как раз с переходом молочной сыворотки из желудка в кишку. Т. к. движение желчных путей регулируется главным образом содержимым 12-перстной кишки, то можно было предполагать, что молочная сыворотка для желчных путей является существом индифферентным, не вызывающим их движений и тогда было бы совершенно понятно, что с ее появлением в кишке начавшийся был выход желчи ослабляется или даже совершенно прекращается. Для того, чтобы с уверенностью сказать правильно ли такое толкование, необходимо было установить, является ли молочная сыворотка, для выхода желчи, веществом индифферентным или она имеет какое либо влияние на выход желчи в кишку.

С этой целью я брал собак с выведенным наружу duct. choledochus по Павлову, и после контрольного часа, гарантировавшего мне покой кишечного канала, давал им съесть молочной сыворотки.

Для добывания молочной сыворотки я свертывал молоко желудочным соком или минимальным количеством уксусной кислоты. Так как продукты переваривания белков желудочным соком сами по себе вызывают выход желчи, то я для свертывания молока всегда употреблял нейтрализованный желудочный сок, исключая таким образом возможность дальнейшего переваривания. Казеин от сыворотки отделялся или простым отстаиванием в высоких цилиндрах на холоду в течение 15—20 часов или центрифугированием в течение 25—30 минут. Что касается жира молока, то он при центрифугировании тоже отделялся от молочной сыворотки и в большинстве случаев, когда имелись заметные количества жира, он конечно выбрасывался и не давался животному, т. к. является самостоятельным возбудителем выхода желчи. Некоторые подробности даются при протоколах отдельных опытов.

Опыты произведены на 2-х собаках „Блондинка“ и „Птичка № 4“. Желчь собиралась за каждые 15'. Верхний ряд цифр таблицы обозначает продолжительность латентного периода от момента дачи сыворотки до начала выхода желчи.

Привожу протоколы соответствующих опытов в виде сводной таблицы.

Собаки. Name of the dog.	"Б л о н д и н к а".					Птичка № 4.	
День опыта. Day of the experiment.	11/II—16.	22/III—16.	30/III—16.	31/III—16.	20/IX—16.	1/X—16.	26/1—17.
Латентный период в' Latent period.	12'	18'	9'	9'	7'	15'	3'
15'	1,8	2,8	6,4	2,6	5,8	1,0	5,6
15'	4,5	0,2	2,6	2,2	0,2	2,8	0,6
15'	2,2	1,9	0,6	0,4	0,0	0,0	0,0
15'	0,4	0,3	0,8	0,0			
15'	2,6	0,2	0,4	0,0			
15'	0,0	1,8	0,6	0,6			
15'		1,2	0,2	0,2			
15'		2,7	0,6	0,0			
15'		0,0	0,0	0,0			
Количество самой сыворотки и способы приготовления; Quantity of whey and kind of preparation.	600,0 к. с. молока свернуто 40,0 к. с. желудочного сока, центрофугировано и нейтрализировано $\text{NaHCO}_3$ .	600,0 к. с. молока прибавл. 2,0 к. с. acidi acetici центрофугировано 30' нейтрализировано $\text{NaHCO}_3$ . Дано 300,0 мл. лученной сыворотки.	600,0 к. с. молока свернуто 40,0 к. с. желудочного сока, нейтрализированного $\text{Ca}_2\text{CO}_3$ . Отстаивалось 20 час. При даче реакция нейтральная. Дано 300,0 мл. лученной сыворотки.	300,0 к. с. молока свернуто 20,0 к. с. желя, нейтрализированного $\text{Ca}_2\text{CO}_3$ . Центрофугировано. Жир собран отд. от сыворотки и сыворотка еще профильтрована через вату, чтобы, освободить ее от мелких хлопьев жира. Дано 260,0 к. с. сыворотки.	Молоко свернуто желудочным соком, нейтрализованным $\text{Ca}_2\text{CO}_3$ . Центрофугировано. Тщательно обезжирено как в прошлом опыте. Дано 275,0 к. с. сыворотки.	300,0 к. с. хорошего молока свернуто 20,0 к. с. желудочным соком, нейтрализованным $\text{Ca}_2\text{CO}_3$ . Цен-трофугировано, жир оставлен в сыворотке. Приготовлено на-кунце.	Дана сыворотка, полученная от свертывания 600,0 к. с. молока.

Приведенная таблица нам ясно показывает, что молочная сыворотка сама по себе является возбудителем выхода желчи в 12-перстную кишку. Поэтому совершенно отпадает возможность утверждать, чтобы при переваривании молока переход молочной сыворотки в кишку был причиной уменьшения или прекращения именно „выхода“ желчи в кишку.

Но как объяснить себе в таком случае это западение? На этот вопрос сейчас не может быть дан ответ, т. к. еще нет достаточного экспериментального материала и требуются добавочные наблюдения.

Что касается дальнейших объяснений, которые Клодницкий дает последовательному течению выхода желчи, то с ними можно всецело согласиться. Я могу даже здесь привести некоторые опыты, которые детализируют и подтверждают мнение Клодницкого.

Прежде всего к подтверждению мнения, что „появление в кишке свертков казеина дает непрерывное, постепенно уменьшающееся выделение“ может послужить следующий, специально для сего произведенный опыт:

Таблица № 4. — Table.

Собака „Блондинка“. 30/ix 1916.

Поставлен 11 ч. 30' до 12 ч. 20' выхода желчи не было.

В 12 ч. 20' начало периода (Болдырев) желчь выходит до 1 ч. 00'.

От 1 ч. 00' до 1 ч. 50' выхода желчи нет.

1 ч. 50' дано съесть казеин, полученный от 300,0 к. с. молока свертыванием желудочным соком нейтр.  $\text{Ca}_2\text{Co}_3$ . Feeding nits Casein. after begining of u of bili.

Через 5' после еды начало выхода желчи в 12-перстную кишку.

По  $\frac{1}{4}$  часа дальше следующие количества:

8,9		4,4		2,4		0,0
6,0	25,5	4,5	16,4	2,2	8,6	0,0
4,0		4,0		1,9		0,0
6,6	1-й час.	3,5	2-й час.	2,1	3-й час.	0,0 4-й час.

Приведенный опыт показывает нам, что при переваривании чистого казеина действительно получается непрерывный постепенно уменьшающийся выход желчи в кишку.

Наконец, некоторые имеющиеся у меня опыты дают возможность ясно представить себе, каким образом достигается максимум выхода желчи. Согласно данным Клодницкого максимум выхода при еде молока падает на 3-й час от начала выхода желчи. Результат моих опытов совершенно совпадает с этим. Хотя при том количестве собак, которое мне пришлось видеть, попадали и животные с другим постоянным типом выхода желчи, именно такие, где максимум выхода всегда достигается уже в первый час. В подтверждение могу привести 2 опыта на собаке „Блондинке“ и 2 опыта на собаке „Птичка № 3“.

Таблица № 5. — Table.

„Б Л О Н Д И Н К А“.		„П Т И Ч К А № 3“.	
До кормления вывода желчи нет.		27/х.	6/х.
17/ш	24/ш.		
Дано 600,0 молока лат. период 10' с. с. of milk.	Дано 300,0 молока лат. период 18' с. с. of milk.	Дано 600,0 молока лат. период 7' с. с. of milk.	Дано 600,0 молока лат. период 7' с. с. of milk.
Вывод желчи по часам:			
1-й час . . .	10,8	8,4	10,4
2-й „ . . .	6,0	7,0	10,2
3-й „ . . .	11,5	9,4	6,0
4-й „ . . .	8,6	8,4	
5-й „ . . .	10,1		
6-й „ . . .	11,0		
7-й „ . . .	9,4		
8-й „ . . .	10,6		

Как видно из обоих опытов, 3-й час превышает и 2-й и 1-й. То же видно и в протоколах опытов моей предшествующей работы. (Ср. этот журнал I. I.). Остается пока открытым вопрос, каким образом достигается этот максимум. Есть ли это максимальное напряжение двигательной функции или это просто совпадает с самым разгаром секреции печени.

По результатам 2-х приведенных выше опытов над собаками с фистулой желчного пузыря (табл. № 2) уже можно предполагать, что движения желчных путей, раз начавшись, в течение первых часов переваривания молока не меняют своей интенсивности и что наблюдающиеся в это время колебания количества желчи зависят главным образом от изменений секреторной деятельности печени. Что это действительно так, это показывают мои опыты на собаках с комбинированной желчной фистулой (протоколы ср. этот журнал I. I.) и кроме того опыты, произведенные мною на собаках, оперированных по Tschermack'y<sup>17</sup>) — напомним, что эта операция состоит в наложении желчно-пузырной фистулы и в перевязке d. choledochus между двумя d. hepatici, так что часть желчи свободно передвигается в кишку и лишь часть ее вытекает из пузырьной фистулы. В данном случае я считаю возможным воспользоваться этой методикой, ибо предстоит только установить, когда достигается максимум вытекания желчи из пузырьной фистулы и нам известно, что после еды молока желчи придется все время пробивать себе дорогу против движения желчных путей, таким образом, если бы речь шла об уменьшении количества желчи, то можно было бы сомневаться в точности данных, усиление же вытекания из пузырьной фистулы во всяком случае может происходить только при сильном увеличении секретий.

Вот относящиеся сюда опыты. Они произведены летом 1913 г. на 2-х собаках: „Шийке“ и „Мышке“.

Желчь во всех опытах собиралась по  $\frac{1}{4}$  часа. Сбоку показаны часовые количества.

Все приведенные протоколы нам ясно указывают на то, что после еды молока самая интенсивная секреторная работа печени падает на 3-й час.

Имея в своем распоряжении животных с фистулой желчного пузыря по Schiff'у и по Tschermack'у, и с фистулой duct. choledochus по Павлову, и сопоставляя соответствующим образом результаты опытов, я прихожу к заключению, что выход желчи — если понимать под этим названием двигательный акт желчных путей после еды молока, раз начавшись, не прекращается и не ослабляется до поздних часов пищеварительного периода. Резкое повышение количества желчи, выходящей в 3-м часу, является следствием того, что в это время печени вырабатывается наи-

Таблица № 6. — Table.

	„Шишка“.		„М ы ш к а“.									
	Пост. 11 ч. 35 м. утра.		Пост. 11 ч. 35 м. утра.		Пост. 10 ч. 30 м. утра.		Пост. 10 ч. 45 м. утра.		Пост. 11 ч. 55 м. утра.		Пост. 9 ч. 55 м. утра.	
Контрольный час.	0,5 0,7 0,5 0,2	1,9	0,4 0,3 0,2 0,1	1,0	0,8 0,2 0,6 0,8	2,4	0,3 0,3 0,3 0,2	1,1	0,3 0,3 0,2 0,1	0,9	0,2 0,3 0,3 0,4	1,2
	Дано 600,0 к.с.молока с.с. of milk.		Дано 600,0 к. с. молока с. с. of milk.									
1-й час. (fias. hour).	0,6 0,5 1,1 0,2	2,8	0,3 0,5 0,6 0,6	2,0	0,8 1,0 1,4 0,8	4,0	0,5 1,1 0,6 1,2	3,4	0,2 0,6 0,6 0,4	1,8	0,4 0,6 0,8 0,6	2,4
2-й час. (nv. hour)	0,5 1,1 0,7 0,4	2,7	0,5 0,7 0,4 0,4	2,0	0,4 1,1 1,9 1,6	5,0	1,0 1,0 1,4 1,2	4,6	0,6 0,8 0,6 0,8	2,8	0,7 0,7 0,6 0,6	2,6
3-й час. (thiv. hour)	0,5 0,8 1,1 0,9	3,3	0,6 0,5 0,4 0,5	2,0	1,4 1,4 1,2 1,0	5,4	1,5 0,9 1,2 1,4	5,0	0,8 0,4 0,5 0,5	2,2	0,6 0,6 0,8 0,6	2,6
4-й час. (thiv. hour)					1,8 1,2 1,0 1,0	5,0	1,2 0,7 1,1 0,6	3,6	0,4 0,2 0,4 0,5	1,5	0,6 0,8 0,6 0,4	2,4
5-й час. (thiv. hour)							0,8 0,8 0,8 0,7	3,1	0,4 0,7 1,0 0,8	2,9	0,4 0,4 0,3 0,4	1,5
6-й час. (thiv. hour)							0,5 0,4 0,4 0,5	1,8	0,6 0,6 0,4 0,5	2,1	0,5 0,3 0,4 0,2	1,4

большее количество желчи. На собаке с комбинированной желчной фистулой, на которой возможно сразу наблюдать и двигательные и секреторные явления желчного аппарата, этот вывод вполне подтверждается (ср. протокол этого журнала I. I.).

### Литература.

- 1) Павлов, И. П. и Шумова-Симановская. Русский Врач (1890).
- 2) Кетчер. СПб. Дисс. (1890).
- 3) Хижин. СПб. Дисс. (1894).
- 4) Лобасов. СПб. Дисс. (1896).
- 5) Вальтер, А. А. СПб. Дисс. (1897).
- 6) Кревер, А. Р. СПб. Дисс. (1899).
- 7) Бадкин, Б. П. Изв. Военно-Мед. Акад. 9 (1904).
- 8) Савич, В. В. Труды Общ. Русс. Врачей (1903) Май.
- 9) Тихомиров, Н. П. Zeitschr. physiol. Chem. 42 (1909).
- 10) Бабкин, Б. П. и Ischikawa. Pflüger's Arch. 147 (1912).
- 11) Былина. Русский Врач (1912). Арх. Биол. Наук 3.
- 12) Смирнов. Pflüger's Arch. 147 (1912).
- 13) Клодницкий. СПб. Дисс. (1902).
- 14) Брюно. Дисс. (1898).
- 15) Фольборт, Г. Б. Comp. Rend. de Soc. de Biol. (1915) 223. Известия биологич. лаборат. (1917).
- 16) Фольборт, Г. Б. Русский физиол. Журн. 1 (1917) 63.
- 17) Schiff. Pflüger's Arch. 3.
- 18) Tschermack. Pflügers Arch. 82.



## Влияние беременности и лактации на условные рефлексы

И. С. РОЗЕНТАЛЯ.

(Из Физиологического Отдела Института Экспериментальной Медицины).

(Поступила 15 апреля 1922 г.).

Влияние беременности на условные рефлексы наблюдалось в нашей лаборатории за последнее время Фурсиковым <sup>1)</sup>, которым подмечено, что раздражение, идущее во время беременности с половых органов, условный рефлекс задерживает частично или до нуля, а дифференцировку растормаживает в той или иной степени в зависимости от той или иной организации нервной системы. Им отмечены и прежние наблюдения: Кшишковского — влияние тетки и Губергрица — влияние полового возбуждения на условные рефлексы: условные рефлексы становились непостоянными. Мои наблюдения касаются одной собаки и только условных рефлексов. Подтверждая приведенные выше наблюдения, они несколько полнее прослежены во времени от начала беременности и кончая периодом лактации, захватывая конец этого периода. Наблюдения сделаны попутно при другой работе над этой собакой и потому на исчерпывающую полноту не претендуют.

Покрыта „Галка“ 2 января 1912 г. (отмечено только первое покрытие). К этому времени у нее были выработаны очень хорошие пищевые условные рефлексы на тиканье метронома в 140 ударов в 1' — 449 сочетаний и на покалывание правого бедра — 379 сочетаний с безусловным раздражителем (мясо-сухарный и сухарный порошок). Как сказались беременность и лактация на условных рефлексах, показано в таблице.

---

<sup>1)</sup> Д. С. Фурсиков. Влияние беременности на условные рефлексы. Архив Биолог. Наук, 21 (1922), вып. 3 — 5.

ВРЕМЯ.		Название условного раздражителя.	Сколько всего сочетаний условного раздражителя с безусловными.	Которое сочетание в опытный день.	Величина условного рефлекса.	Латентный период.	ПРИМЕЧАНИЯ.
Число и месяц.	Часы и минуты.						
20/хп 21	4.14	Кол.	337	7-е	21 <sup>1)</sup>	6"	Обычно условн. рефлекс на колодку колебался между 20 и 25 дел., а на метроном 25 — 30 дел.
23/хп	1.33	М. 140	424	3-е	30	3"	
24/хп	3.47	Кол.	357	3	25	5"	
Покрыта 2 января 1922 г.							
10/1 22	12.05	М. 140	457	2	28	5"	В 1.13 был испробован, М. 192 без подкрепления порошком.
14/1	2.29	Кол.	393	4	21	6"	
16/1	12.31	М.	471	2	28 <sup>1/2</sup>	8"	
"	1.50	"	476	8	24	10"	
24/1	1.56	Кол.	404	5	12	8"	
"	2.10	М.	481	6	19	8"	
26/1	5.23	Кол.	410	5	30	6"	
31/1	12.19	"	412	3	25	5"	
4/II	4.32	"	427	3	28 <sup>1/2</sup>	5"	
13/II	1.52	"	468	5	13 <sup>1/2</sup>	6"	
14/II	11.30	"	472	3	14	7"	
"	12.33	М.	513	9	23	9"	
24/II	4.01	Кол.	494	4	18	6"	
1/III	4.33	"	505	3	27	8"	

<sup>1)</sup> Величина условного рефлекса везде за 30" изолиров. действия условного раздражителя и показана в делениях измерительного прибора, каждое деление которого равняется 0,02 куб. с. слюны.

ВРЕМЯ.		Название условного раздражителя.	Сколько всего сочетаний условного раздражителя с безусловными.	Которое сочетание в опытный день.	Величина условного рефлекса.	Латентный период.	ПРИМЕЧАНИЯ.
Число и месяц.	Часы и минуты.						
4/III	2.36	Кол.	510	3	16 $\frac{1}{2}$ "	8"	
"	3.01	"	512	5	14 $\frac{1}{2}$ "	10"	
В ночь с 13-го на 14-е марта оценилась.							
19/III	3.53	Кол.	524	3	11	7"	
"	4.20	М.	530	5	27	3"	
30/III	4.51	Кол.	540	4	0	—	
	5.07	М.	534	6	7	10"	
С 3-го по 9-е апреля сухарн. порошок. то берет не сразу, то совсем не берет, вследствие усиленной кормежки 2 раза в сутки, вместо одного раза.							
11/IV	5.57	Кол.	563	3	21 $\frac{1}{2}$ "	7"	Со времени родов прошло ровно 4 недели.
"	6.18	М.	538	5	27	7"	
13/IV	4.55	Кол.	576	3-е	21	7"	
"	5.36	М. 140	544	5	23	5"	
14/IV	5.26	Кол.	582	3	25	8"	
18/IV	5.10	"	590	4	28	3"	
21/IV	12.05	М.	550	3	32	3"	
"	12.49	Кол.	598	6	38	5"	Утром кормила щенят, но не охотно.
"	1.03	"	599	7	35	5"	

Из таблицы можно видеть:

1) До беременности условные рефлексы на метроном и колочку колебались на 5 делений в зависимости от того, в какие часы (утренние или ближе к 6-ти часам вечера, когда собаки обычно

кормятся) испытывался условный рефлекс, т. е. в зависимости от той или иной степени возбудимости пищевого центра.

2) До беременности условный рефлекс на метроном не падал ниже 25 делений, а на колодку — ниже 20 делений за  $1\frac{1}{2}$  минуты оставления.

3) В период беременности и лактации отчетливо выступают колебания в величине условных рефлексов, как на метроном, так и особенно на колодку и больше в сторону понижения.

4) За весь период беременности, исключая 9 последних дней этого периода, когда собака не была в работе, условные рефлексы на метроном и колодку до нуля не падали.

5) В период лактации наблюдалось падение условных рефлексов на метроном до 7 делений (вместо 25 — 30) и на колодку до нуля — опыт 30/III, т. е. спустя полмесяца после родов.

6) Везде и особенно, в опыте 30/III, отчетливо выступает разница в физиологической силе таких двух раздражителей, как метроном и колодка.

7) В конце периода лактации (опыты 18 и 21-го апреля) видно ясное увеличение условных рефлексов, как на метроном, так и особенно на колодку (вместо 20 — 25 делений колодка дает теперь 35 — 38 делений), что может быть связано с усиленным обменом веществ для восстановления истощенного родами и кормлением организма, и отсюда с сильно повышенной возбудимостью пищевого центра.

8) Колебания в величине условных рефлексов во время беременности носят до известной степени периодический характер: 1-й период от начала беременности до 24 января, т. е. в три недели — условный рефлекс нормальный; 2-й период с 24 по 26 января уменьшил условные рефлексы; в 3-й период с 26 января по 13 февраля условные рефлексы увеличены; 4 период с 13 по 24 февраля опять уменьшаются условные рефлексы; 5-й период с 25 февраля по 1 марта — условный рефлекс в норме; 6-й период с 4 марта по день родов — условные рефлексы уменьшены. Конечно эта периодичность указанными днями точно не определяет: нельзя отсюда сказать, что такой то период тянется столько то дней, так как я эту периодичность не предвидел и потому не ставил соответственных опытов для точного определения продолжительности каждого периода, но периодичность сама по себе все же выступает.

9) Во время лактации периодичности в колебаниях величины условных рефлексов видеть не удалось; здесь в течение месяца условные рефлексы резко понижены, чем при беременности, затем через месяц наступает норма, а к концу лактации величина условных рефлексов увеличивается.

10) Период беременности продолжался — если считать со дня первого покрытия — от 2 января по 13 марта включительно, т. е. ровно 10 недель.

## К вопросу об амилазе серого вещества мозга человека.

М. Л. ПЕТРУНЬКИНА.

Из Биохимического отдела Института Экспериментальной Медицины.

(Поступило 15 сентября 1921 г.).

Работами Вроблевского, Черноруцкого, Гринева, Борисяк и Зибер-Шумовой, Кочнева, Оссовского и др. для человека, свиньи, барана, козла, телят, собаки, лошади, кролика, свинки, козы, овцы установлено присутствие в ткани мозга фермента амилазы. По Вроблевскому и Оссовскому этот фермент содержится как в белом, так и в сером веществе мозга. Черноруцкий и Кочнев различают для ткани мозга два фермента — амилазу, разрушающую крахмал до декстринов, и диастазу (декстриназу). Оссовский относит найденный им фермент к группе диастаз (карбогидраз), при чем отмечает, что количество этого фермента содержится больше в сером веществе и что в мозгу он находится независимо от тех или других форм заболевания. Другие авторы отмечали колебание силы фермента при инфекциях.

По предложению проф. Б. И. Словцова, я приступил к обследованию ферментативно амилитических свойств серого вещества мозга человека в зависимости от реакции среды, от кислоты и щелочи, от наличия фосфорно-кислых солей, от присутствия желчи, от обработки фермент содержащей среды толуолом и керосином.

Техническая сторона работы сводилась к следующему:

1) Материал для исследования брался в секционных Петропавловской больницы или Петроградского морского госпиталя чаще из трупов больных, погибших от дизинтерии, через 10—14 после смерти. 2) В лаборатории мозг обрабатывался сейчас же по доставке, на что уходило от 5 до 3-х часов. 3) От оболочек

мозг освобождался механически, затем отмывался от крови прокипяченными водой и физиологическим раствором NaCl. 4) Серое вещество мозга снималось, главным образом, с поверхности больших полушарий Vollkmann'овской ложечкой. 5) Для приготовления экстрактов с. в. м. шло или в сыром виде или предварительно высушенное. 6) В первом случае сырое серое в. м. стиралось с песком в ступке в присутствии толуола, как антисептика, до образования равномерно однородной массы, каковая затем переносилась в колбу и обливалась в ней свежeproкипяченной остывшей дистиллированной водой, при чем отношение серого вещества мозга к воде всегда было равным 1:3. 7) Для получения сухого препарата с. в. м. свежеснятый сырой материал растирался в ступке, наносился на стеклянные пластинки и размазыванием (повторным растиранием) между двух из них распределялся равномерным слоем на стеклах и высушивался аппаратом „Fön“ попеременно струей холодного и теплого (не выше 35—40° C.) воздуха, для высушивания требовалось  $\frac{1}{2}$  ч. до 40 м. времени. 8) Сухое с. в. м. соскабливалось со стекла, измельчалось в порошок и собранное в стклянку хранилось в эксикаторе над CaCl<sub>2</sub>. Экстракт из него готовился настаиванием на дистиллированной воде в отношении 1:20. 9) Приготовленные таким образом смеси из сырого или сухого с. в. м. по прибавлении к ним 1 ст<sup>3</sup> толуола или смеси хлороформа с толуолом оставлялись на 3 суток при комнатной (14—17° C.) t°, после чего центрифугировались и отфильтровывались от твердых частей — фильтрат из этих смесей и являлся фермент содержащей средой, resp. экстрактом для опытов.

Опыты велись с соблюдением необходимых условий чистоты, антисептики, стерильности употребляемой в опытах посуды и предметов при обработке сырого материала: химическая посуда стерилизовалась текучим паром, для чего применен был прибор для выщелачивания стекла, металлические предметы стерилизовались кипячением в воде или прокаливанием в пламени, антисептиком служил толуол или смесь хлороформа с толуолом.

Для установления наличия в экстрактах амилазы применен был метод Вольгемута почти в том виде, как предложил его автор. Раствор amyli. solub. брался в 1‰ концентрации (приготовление его производилось к моменту начала опыта) в количестве от 3-х до 5 ст<sup>3</sup>. При этих условиях в наших опытах, а это совпадает с наблю-

днями Б. И. Словцова и его предшествующих сотрудников, в течение ближайших 24—48 ч. крахмал разрушается амилазой до продуктов вовсе не окрашивающихся от  $J$ .  $\frac{1}{10} J$  ( $J_k$ ) прибавлялся в конце опыта в количестве нескольких капель, т. к. в опытной смеси из крахмала и экстракта  $J$  в первую очередь связывается с составными частями экстракта (вероятнее всего с белками), происходит вначале как бы иодирование экстракта и уже во вторую фазу происходит связь  $J$  с крахмалом или декстринами и окраска опытной смеси в синий или иной цвет, выступающий при некотором избытке  $J$ . Это изменение необходимо было иметь в виду, чтобы избежать ошибки при учете данных опыта, т. к. появление наблюдаемого иной раз от прибавления первой капли  $J$  синего облачка (по нашим наблюдениям явление непостоянное) легко проглядеть, да и само появление его не всегда указывает, с какой степенью разложения крахмала мы имеем дело, т. к. в наших опытах наблюдались случаи, когда при недостаточном количестве  $J$  в первую очередь связывался с  $J$  эритродекстрин, при дальнейшем прибавлении  $J$  выяснялось, что в смеси имеется еще и крахмал, т. к. смесь окрашивалась в синий цвет.

Применяемый в опытах растворимый крахмал готовился нами в лаборатории по Эйлер-Гаммарстину: обыкновенный картофельный крахмал многократно промывался дистиллированной водой, профильтровывался через густую марлю, обливался 7,5%  $HCl$  (1 весов. часть крахм. на 5—6 весов. частей  $HCl$ ), смесь оставалась на одну или несколько недель при комнатной  $t^\circ$ , временами встряхивалась и по прошествии указанного срока  $HCl$  сливалась и крахмал снова процеживался через кисею и на фильтре многократно промывался водой, сушился и растирался в порошок, из которого готовился обычным способом раствор желаемой концентрации. При этом растворы от 1‰ до 1% не давали обильных осадков в течение ближайших 2—3 дней, а образовывавшиеся незначительные нацело растворялись при подогревании и раствор в течение дальнейших 2—3 суток оставался прозрачным.

В опытах иодная реакция обозначалась знаками:

1. — (минус) при получении продуктов, не окрашивающихся иодом (ахроодекстрин, мальтодекстрин и др.;— смесь в пробирках от прибавления избытка  $J$  окрашивалась в желтый цвет (цвет  $J$ )).
2. + — — (плюс, минус, минус) при получении продуктов, окрашивающихся  $J$  в желто-коричневый, розово-желтый оттенок

(продукты расщепления, стоящие или между эритро и ахроодекстрином или являющиеся смесью этих последних).

3. + — (плюс, минус) при получении вишнево-красного, красно-коричневого, красно-желтого окрашивания; свойственного эритро-декстрину или смесям из него и продуктов, близко к нему стоящих.

4. + (плюс) при наличии синей или синефиолетовой окраски — окраски растворимого крахмала и продуктов, весьма близко к нему стоящих.

Целью первых, приводимых ниже в протокольных извлечениях, опытов было установление наличия ферментативно амилолитических свойств серого вещества мозга человека.

Протокол № 1-й; выписка I-я; Мозг № 1-й.

6/vii 20 г. Для опытов приготовлено высушиванием Föb'ом ( $t^{\circ} 20^{\circ} - 40^{\circ}C$ ) серое вещ. мозга (№ 1) женщины 67 л., погибшей от дизентерии. Труп вскрыт чрез 14 ч. после смерти. Доставка, обработка, высушивание с. в. м. произведена в ближайшие за вскрытием 3—4 часа.

10/vii и 20/vii. Приготовлены смеси след. состава:

I. 2,5 сх. с. в. м. + 50,0  $H_2O$ .

II. 3,5 сх. с. в. м. + 70,0  $H_2O$ . Смеси оставлены на трое суток при комнатной  $t^{\circ}$ . (I— $17^{\circ} - 14^{\circ}$ ; II— $16^{\circ} - 14^{\circ} C$ ). За время экстрагирования смеси встряхивались по несколько раз в день.

13/vii и 23/vii из смесей центрифугированием и фильтрованием чрез бум. фильтр получены экстракты: I-й мутноватый, желтоватого цвета нейтральной по лакмусу и слабо-кислой по фенол-фталеину реакции; II-й мутноватый, желтоватого цвета, слабо кислой по фенол-фталеину и лакмусу реакции, нейтрализован щелочью дос. кислой по фенол-фталеину и нейтральной по лакмусу реакции. С обоими экстрактами поставлено 5 опытных рядов по Вольгемуту при контролях с кипяченым и на иодирование экстракта.

Выписка 2-я. 13/11 — VII — 20 г.

Опытный ряд по Вольгемуту:

					чрез 20 часов.	
I проб.	2 ст <sup>3</sup> эк.	+ 3 ст <sup>3</sup> 1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> р. к.	+ 3 к	1 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> <sup>n</sup> J (jk)	—	
конт. кип.	2 ст <sup>3</sup>	" + "	"	"	"	+
II проб.	1 ст <sup>3</sup>	" + "	"	"	"	—
III "	0,5 ст <sup>3</sup>	" + "	"	+ 2 к	"	—
IV "	0,25 ст <sup>3</sup>	" + "	"	"	"	+ —
V "	0,125 ст <sup>3</sup>	" + "	"	+ 1 к	"	+
VI "	0,062 ст <sup>3</sup>	" + "	"	"	"	+

Контроль на иодирование белка.

чрез 20 ч. (перед окончанием опыта).

2 ст<sup>3</sup> эк. + 3 ст<sup>3</sup> 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> р. к. + 3 к. 1<sup>0</sup>/<sub>10</sub><sup>n</sup> J (jk) +  $t^{\circ}$  термостата за сутки  $41^{\circ} - 42^{\circ} C$ .



Количественные расчеты произведены на 1,0 сх. с. в. м.

1 ст<sup>3</sup> эк. соответствует 0,05 сх. с. в. м.

0,5 ст<sup>3</sup> „ „ 0,025 „ „ отсюда

$$D_{420/20} = \frac{3,1}{0,025} = 120.$$

Для 4-х последних рядов величина D также равнялась 120.

В этих последних опытных рядах контроль с кипяченым экстрактом и на иодирование поставлен для каждой основной пробирки. При этом выяснилось, что практически можно обойтись контролем на кипячение и иодирование только к первой пробирке, как содержащей наивысшее количество экстракта.

В дальнейших наших опытах мы так и поступали.

Протокол № 2; выписка 1-я; Мозг № 2-й.

20/VII 20 г. Для опытов взято сырое серое вещество мозга мужчины 60 л., погибшего от истощения. На вскрытии у верхушек легких обнаружен старый зарубцевавшийся процесс туберкулеза. Вскрыт труп чрез 12 — 15 ч. после смерти. Доставка и обработка матерьяла произведена в ближайшие 2 — 2½ ч. по вскрытии. Для экстрагирования приготовлена смесь.

25,0 сыр. с. в. м. + 75,0 H<sub>2</sub>O. + 2 ст<sup>3</sup> смеси хлороф. и толуола. Смесь оставлена при комнатной t° (16° — 14° C) на 3 суток. 23/VII. Отцентрифугирована и отдекантирована от твердых частей.

Получен экстракт; мутный, желтоватого цвета, как бы опалесцирующий, сл. кисл. реакции по фенол-фталеину и лакмусу. Осторожным прибавлением ½ п КОН доведен до слабокисл. реакции по фенол-фт. и нейтральной по лакмусу. С этим экстрактом поставлено 3 опытных ряда по Вольгемуту.

Выписка 2-я. 23/21 — VII — 20 г.

Опытный ряд по Вольгемуту:

		чрез 20 ч.		
I проб.	2 ст <sup>3</sup> эк.	+ 3 ст <sup>3</sup> 1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> р. к.	+ 6 к. 1 <sup>1</sup> / <sub>10</sub> п J (jk)	—
конт.	2 ст <sup>3</sup> „ кип.	+ „ „	+ 5 к. „	+
II проб.	1 ст <sup>3</sup> „	+ „ „	+ „ „	—
конт.	1 ст <sup>3</sup> „ кип.	+ „ „	+ 4 к. „	+
III проб.	0,5 ст <sup>3</sup> „	+ „ „	+ 3 к. „	—
конт.	0,5 ст <sup>3</sup> „ кип.	+ „ „	+ 2 к. „	+
IV проб.	0,25 ст <sup>3</sup> „	+ „ „	+ „ „	+ —
конт.	0,25 ст <sup>3</sup> „ кип.	+ „ „	+ „ „	+
V проб.	0,125 ст <sup>3</sup> „	+ „ „	+ „ „	+ —
конт.	0,125 ст <sup>3</sup> „ кип.	+ „ „	+ 1 к. „	+
VI проб.	0,062 ст <sup>3</sup> „	+ „ „	+ „ „	+

Контроль на иодирование экстракта.

Чрез 20 ч. (перед окончанием опыта).

2 ст<sup>3</sup> эк. + 3 ст<sup>3</sup> 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> р. к. + 4 — 5 к. 1<sup>1</sup>/<sub>10</sub> п J (jk) +  
t° термостата за сутки 45° — 44° C.

1 ст<sup>3</sup> эк. — 0,3 сыр. с. в. м. ( $\frac{1}{3}$  гр.).  
 0,5 ст<sup>3</sup> " — 0,1(6) " " ( $\frac{1}{6}$  " ) отсюда

$$D_{15/20} = \frac{3.1}{\frac{1}{6}} = \frac{3.1.6}{1} = 18.$$

Принимая величину плотного остатка с. в. м. равной 15%, получим при расчете на 1,0 сх. с. в. м. дополнительное значение для  $D = 120$ .

Все опытные ряды этого мозга дали для 1,0 сыр. с. в. м.  $D = 18$ , для 1,0 сх. с. в. м.  $D = 120$ .

На основании изложенного сделан вывод: серое вещество мозга человека содержит фермент, разлагающий крахмал до продуктов не окрашивающихся J.

Следующая серия опытов была поставлена с целью выяснить отношение амилазы с. в. м. к кислоте и щелочи. В этом случае опыты разбиты на две группы. В одной из них опытной проверке подлежал вопрос о действии амилазы в кислой щелочной среде, в другой — о действии кислоты и щелочи на амилазу.

Конструкция опытов первой группы сводилась к тому, что приготавлился экстракт, в опытных рядах по Вольгемуту к пробиркам со смесью этого экстракта с крахмалом ставились параллельно пробирки со смесью экстракта, крахмала и кислоты или щелочи, при общем контроле с кипяченым экстрактом. Во второй группе бралось с. в. м. в определенной навеске или определенное количество уже готового экстракта и делались смеси.

- I сер. вещ. м. (или экстр. из него) + вода.
- II " " " (или " " " ) + " + кислоты.
- III " " " (или " " " ) + " + щелочь.

Смеси оставлялись на некоторое время при комнатной t°, после чего нейтрализовались, или центрифугировались, фильтровались и нейтрализовались.

Из полученных экстрактов ставились опытные ряды по Вольгемуту.

#### Протокол № 4, выписка 1-я, Мозг № 4.

10/VIII.20 г. Для опытов взято серое вещество мозга женщины 54 л., погибшей от дизентерии. Труп вскрыт чрез 16 ч. после смерти. Доставка и обработка мозга произведена в ближайшие 2—2½ ч. по вскрытию, приготовлена смесь: 50,0 сыр. с. в. м. + 150,0 H<sub>2</sub>O + 3 ст<sup>3</sup> толуола. Смесь оставлена при комнатной t° (17°—13° C) на 3 суток; 13/VIII — отцентрифугирована и отфильтрована от твердых частей, — получен экстракт прозрачный, соломенно-желтого цвета кислой по фен.-фт. и лакмусу реакции. Нейтрализован до ней-

тральной по лакмусу и сл. кисл. по фен.-фт. реакции. Ориентировочный опыт показал, что экстракт амилолитически активен и для 1,0 сх. с. в. м.  $D = 120$ . Последующие опытные ряды по Вольгемуту сконструированы для выяснения действия амилазы мозга в кислой и щелочной среде.

Выписка 2-я 15/16 — VIII — 20.

Опытный ряд по Вольгемуту.

через 20 ч.

I проб:	1 ст <sup>3</sup> эк.	+ 3 ст <sup>3</sup> 1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> р. к.	+ 0,2 H <sub>2</sub> O	+ 0,2 H <sub>2</sub> O + 3 к. 1 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> <sup>n</sup> J(jk)	—
	1 ст <sup>3</sup> "	+	+	0,2 <sup>1</sup> / <sub>10</sub> <sup>n</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + 0,2 <sup>1</sup> / <sub>10</sub> <sup>n</sup> NaOH + 2 к.	+
	1 ст <sup>3</sup> "	+	+	" NaOH + " H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + "	+
	1 ст <sup>3</sup> " кип.	+	+	0,2 H <sub>2</sub> O + 0,2 H <sub>2</sub> O + "	+
II "	0,5 ст <sup>3</sup> "	+	+	" " + " " + "	—
	0,5 ст <sup>3</sup> "	+	+	1 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> <sup>n</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + 1 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> <sup>n</sup> NaOH + "	+
	0,5 ст <sup>3</sup> "	+	+	" NaOH + " H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + "	+
III "	0,25 ст <sup>3</sup> "	+	+	0,2 H <sub>2</sub> O + 0,2 H <sub>2</sub> O + "	+ —
	0,25 ст <sup>3</sup> "	+	+	1 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> <sup>n</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + 1 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> <sup>n</sup> NaOH + "	+
	0,25 ст <sup>3</sup> "	+	+	" NaOH + " H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + "	+
IV "	0,125 ст <sup>3</sup> "	+	+	0,2 H <sub>2</sub> O + 0,2 H <sub>2</sub> O + "	+
	0,125 ст <sup>3</sup> "	+	+	1 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> <sup>n</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + 1 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> <sup>n</sup> NaOH + "	+
	0,125 ст <sup>3</sup> "	+	+	" NaOH + " H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + "	+

Контроль на иодирование экстракта.

через 20 час. перед окончанием опыта.

1 ст<sup>3</sup> эк. + 3 ст<sup>3</sup> 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> р. к. + 2 — 3 к. 1<sup>0</sup>/<sub>10</sub><sup>n</sup> J(jk) +  
t<sup>0</sup> термостата за сутки 45°C.

Для основного экстракта  $D \frac{45^{\circ}}{20} = 18$  (для 1,0 сыр. с. в. м.)  $D \frac{45^{\circ}}{20} = 120$   
(для 1,0 сх. с. в. м.).

Для экстракта, действовавшего в кислой или щелочной среде  $D = 0$ .

С этим же экстрактом, аналогичным приведенному, было поставлено еще 2 опытных ряда и в этих случаях для основного экстракта  $D = 18$  (для 1,0 сыр. с. в. м.) и 120 (для 1,0 сх. с. в. м.). Для экстракта, действовавшего в кислой и щелочной среде  $D = 0$ .

В последующих опытных рядах по Вольгемуту было увеличено количество 1<sup>0</sup>/<sub>10</sub> растворимого крахмала с 3 ст<sup>3</sup> до 5 ст<sup>3</sup>, чтобы, при прочих равных условиях, увеличить значение для D. Это увеличение количества крахмала не отразилось на отчетливости и ясности течения опыта.

Протокол № 5. Выписка 1-я. Мозг № 5.

15/ви 20 г. Для опытов взято серое вещество мозга девочки 13 л., погибшей от дизентерии. Труп вскрыт через 12 ч. после смерти. Доставка и обработка мозга произведена в ближайшие 4 — 5 ч. по вскрытии.

Приготовлена смесь:

25,0 сыр. с. в. м. + 75,0 H<sub>2</sub>O + 2 ст<sup>3</sup> толуола. Смесь оставлена при комнатной t° (16 — 18° C) на 3 суток; 18/VIII 20. отцентрифугирована и отфильтрована от твердых частей. Получен экстракт: прозрачный, желтоватого цвета, слабо кислой реакции по лакмусу и фен.-фт. Нейтрализован 1/10<sup>n</sup> NaOH до нейтральной по лакмусу и слабо кислой по фен.-фт. реакции. Ориентировочный опыт показал, что экстракт амилолитически активен и для 1,0 сыр. с. в. м. D 450/20 60, для 1,0 сх. с. в. м. D = 400.

Три опытных ряда по Вольгемуту, поставленные с этим экстрактом для выяснения действия амилазы в кислой и щелочной среде, конструированы были аналогично приведенному в протоколе № 4-м и дали следующие результаты: во всех трех случаях для 1,0 сыр. с. в. м. D = 30, для 1,0 сх. с. в. м. D = 200 по основному экстракту и D = 0 по экстрактам в кислой и щелочной среде.

Эти опыты, подтверждая выводы для данных первой серии, указывают, что присутствие серной кислоты и едкого натра парализует действие амилазы серого вещества мозга человека.

Целью последующих опытов было уяснить, к чему сводилось парализующее действие кислоты и щелочи.

### Выписка 3-я из протокола № 4.

15/VIII 20 г. Для опытов взято 27 ст<sup>3</sup> экстракта из мозга № 4. Это количество экстракта разделено на 3 части и приготовлены смеси:

- I. 9 ст<sup>3</sup> эк. + 0,5 ст<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O — экстр. основной (э. о.).
- II. 9 ст<sup>3</sup> эк. + 0,5 ст<sup>3</sup> 1/2<sup>n</sup> HCl — экстр. кислый (э. к.).
- III. 9 ст<sup>3</sup> эк. + 0,5 ст<sup>3</sup> 1/2<sup>n</sup> KOH — экстр. щелочной (э. щ.).

Смеси оставлены при комнатной t° (16 — 14° C.) на сутки. 16/VIII к первой смеси прибавлено 0,5 ст<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O, ко II-й 0,5 ст<sup>3</sup> 1/2<sup>n</sup> KOH, к III-й 0,5 ст<sup>3</sup> 1/2<sup>n</sup> HCl после чего поставлен

Опытный ряд по Вольгемуту.

		через 20 часов.				
I проб.	2 ст <sup>3</sup> э. о.	+ 3 ст <sup>3</sup> 1/100 р. к.	+ 4 к.	1/10 <sup>n</sup> J(jk)	—	
	2 ст <sup>3</sup> " кип.	"	+ 3 к.	"	+	
	2 ст <sup>3</sup> э. к.	"	"	"	+	
	2 ст <sup>3</sup> э. щ.	"	"	"	+ —	
II "	1 ст <sup>3</sup> э. о.	"	"	"	—	
	1 ст <sup>3</sup> " кип.	"	"	"	+	
	1 ст <sup>3</sup> э. к.	"	"	"	+	
	1 ст <sup>3</sup> э. щ.	"	"	"	+	
III "	0,5 ст <sup>3</sup> э. о.	"	+ 2 к.	"	—	
	0,5 ст <sup>3</sup> э. к.	"	"	"	+	
	0,5 ст <sup>3</sup> э. щ.	"	"	"	+	

VI проб.	0,25 ст <sup>3</sup> э. о.	+ 3 ст. <sup>3</sup> 1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> р. к.	+ 2 к. 1 <sup>1</sup> / <sub>10</sub> <sup>n</sup> J(jk)	+ — —
	0,25 ст <sup>3</sup> э. к.	+ " " "	+ " "	+
	0,25 ст <sup>3</sup> э. ш.	+ " " "	+ " "	+
V "	0,125 ст <sup>3</sup> э. о.	+ " " "	+ " "	+ — (?)
	0,125 ст <sup>3</sup> э. к.	+ " " "	+ " "	+
	0,125 ст <sup>3</sup> э. ш.	+ " " "	+ " "	+

Контроль на иодирование экстракта

2 ст<sup>3</sup> эк. о. + 3 ст<sup>3</sup> 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> р. к. + 3 — 4 к. 1<sup>1</sup>/<sub>10</sub><sup>n</sup> J(jk) +  
 t<sup>o</sup> термостата за сутки 43° С.

По основному экстракту для 1,0 сыр. с. в. м. D = 18, для 1,0 сх. с. в. м. D = 120. По кислому и щелочному экстракту D = 0.

Протокол № 6; выписка I-я; мозг № 6.

29/viii 20 г. Для опытов взято сыр. с. в. мозга женщины 46 л., погибшей от дизентерии. Групп вскрыт чрез 10 — 12 ч. после смерти. Доставка и обработка мозга произведена в ближайшие 2 — 3 часа по вскрытии. Сырое сер. вещ. мозга облито 50 ст<sup>3</sup> толуола и оставлено на сутки при комнатной t<sup>o</sup>. 30/viii толуол слит, из сыр. с. в. м. отделены 3 навески, из которых приготовлены смеси след. состава:

- I 13,0 сыр. с. в. м. + 39,0 H<sub>2</sub>O + 0,5 ст<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O + 3 ст<sup>3</sup> толуола.
- II 10,0 сыр. " + 30,0 H<sub>2</sub>O + 0,2 ст<sup>3</sup> 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub><sup>n</sup> HCl + " "
- III 10,0 сыр. " + 30,0 H<sub>2</sub>O + " 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub><sup>n</sup> KOH + " "

Смеси оставлены при комнатной t<sup>o</sup> (16 — 14° С) на 3 1/2 суток. 3/ix смеси отцентрифугированы и отфильтрованы от твердых частей. Получены экстракты: I-й — основной эк. (э. о.) слегка мутноватый, желтоватого цвета сл. кисл. по лакмусу и фен.-фт. реакции. Нейтрализован по фен.-фт. 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub><sup>n</sup> KOH; II-й кислый эк. (э. к.) прозрачный, почти бесцветный, ясно кислой реакции. Нейтрализован по фен.-фт. 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub><sup>n</sup> KOH; III-й щелочной эк. (э. ш.) мутноватый, как бы опалесцирующий, щелочной реакции. Нейтрализован по фен.-фт. 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub><sup>n</sup> HCl.

Выписка 2-я. 4/5 — IX — 20 г.

Опытный ряд по Вольгемуту.

чрез 20 часов.

I проб.	2 ст <sup>3</sup> э. о.	+ 5 ст. <sup>3</sup> 1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> р. к.	+ 4 к. 1 <sup>1</sup> / <sub>10</sub> <sup>n</sup> J(jk)	—
	2 ст <sup>3</sup> " кип.	+ " " "	+ 3 к. " "	+
	2 ст <sup>3</sup> э. к.	+ " " "	+ " " "	+ —
	2 ст <sup>3</sup> " кип.	+ " " "	+ " " "	+
	2 ст <sup>3</sup> э. ш.	+ " " "	+ " " "	+ —
	2 ст <sup>3</sup> " киц.	+ " " "	+ " " "	+
II "	1 ст <sup>3</sup> э. о.	+ " " "	+ 4 к. " "	—
	1 ст <sup>3</sup> " кип.	+ " " "	+ 3 к. " "	+

через 20 часов.

II проб.	1 ст <sup>3</sup> э. к.	+ 5 ст <sup>3</sup> 1 <sup>0</sup> / <sub>00</sub> р. к.	+ 3 к. 1 <sup>1</sup> / <sub>10</sub> <sup>n</sup> J(jk)	+
	1 ст <sup>3</sup> э. щ.	+ " "	+ " "	+
III "	0,5 ст <sup>3</sup> э. о.	+ " "	+ " "	-
	0,5 ст <sup>3</sup> э. к.	+ " "	+ 2 к. "	+
IV проб.	0,5 ст <sup>3</sup> э. щ.	+ " "	+ " "	+
	0,25 ст <sup>3</sup> э. о.	+ 5 ст <sup>3</sup> 1 <sup>0</sup> / <sub>00</sub> р. к.	+ 2 к. 1 <sup>1</sup> / <sub>10</sub> <sup>n</sup> J(jk)	+ - -
	0,25 ст <sup>3</sup> э. к.	+ " "	+ " "	+
V "	0,25 ст <sup>3</sup> э. щ.	+ " "	+ " "	+
	0,125 ст <sup>3</sup> э. о.	+ " "	+ " "	+ -
	0,125 ст <sup>3</sup> э. к.	+ " "	+ 1 к. "	+
VI "	0,125 ст <sup>3</sup> э. щ.	+ " "	+ " "	+
	0,062 ст <sup>3</sup> э. о.	+ " "	+ " "	+
	0,062 ст <sup>3</sup> э. к.	+ " "	+ " "	+
	0,062 ст <sup>3</sup> э. к.	+ " "	+ " "	+

Контроль на иодирование экстрактов.

через 20 ч. (перед окончанием опыта)

2 ст <sup>3</sup> э. о.	+ 5 ст <sup>3</sup> 1 <sup>0</sup> / <sub>00</sub> р. к.	+ 3 к. 1 <sup>1</sup> / <sub>10</sub> <sup>n</sup> J(jk)	+
2 ст <sup>3</sup> э. к.	+ " "	+ " "	+
2 ст <sup>3</sup> э. щ.	+ " "	+ " "	+

1<sup>0</sup> термостата за сутки 42<sup>0</sup> С.

1 ст<sup>3</sup> э. о. — 0,3 сыр. с. в. м. (1<sup>1</sup>/<sub>3</sub> гр)  
 0,5 ст<sup>3</sup> " — 0,1(6) " " (1<sup>1</sup>/<sub>6</sub> " ) отсюда

по основному экстракту для 1,0 сыр. с. в. м.  $D^{420/20} = \frac{5.1}{1/6} = \frac{5.1.6}{1} = 30$ .

для 1,0 сх. с. в. м.  $D^{420/20} = 200$ . По кислому и щелочному экстракту  $D = 0$  или немногим больше 0, если границу считать ниже эритродекстрина. Второй опытный ряд по Вольгемуту с этим же экстрактом повторил данные приведенного: по основному экстракту для 1,0 сыр. с. в. м.  $D = 30$ , для 1,0 сх. с. в. м.  $D = 200$ , по кислому эк.  $D$  равно или близко к 0, по щелочному  $D = 0$ .

Вторая группа опытов этой серии, подтверждая данные первой, приводит к выводу, что парализующее действие минеральных кислот ( $H_2SO_4$  и  $HCl$ ) и щелочей ( $NaOH$  и  $KOH$ ) сводится, вероятнее всего, к разрушению амилазы мозга).

Третьей серией опытов выяснялось отношение амилазы с. в. м. человека к фосфорно-кислым солям и желчи. Различные соединения фосфорной кислоты входят в значительном количестве в ткань мозга, а потому интересно было выяснить роль и значение хотя бы простейших соединений ее на течение ферментативного амилитического процесса в мозговой ткани. Факт стимулирующего

действия желчи на амилазы известен в литературе, поэтому и нами предпринято исследование: не имеет ли он места и для амилазы мозга.

Протокол № 7; выписка I-я. Мозг № 7.

20/ix 20 г. Для опыта взято с. в. м. мужчины 20 л., погибшего от воспаления почек. В анализе покойного перенесенный в тяжелой форме за 6—7 м. до смерти возвратный тиф, после которого умерший дважды находился на лечении в Петроградском морском госпитале по поводу общего малокровия, резкой неврастении, расстройства сердечной деятельности, нарушения отравлений пищеварительных органов и наконец воспаления почек. Труп вскрыт чрез 9 ч. после [смерти. Доставка и обработка мозга произведена в ближайшие 5 ч. по вскрытии. Серое в. м. высушено аппаратом „Föп“. 24/ix 20 г. Приготовлена смесь: 2,0 сх. с. в. м. + 40,0 H<sub>2</sub>O + 2 ст<sup>3</sup> толуола и оставлена на 3 суток при комнатной t° (14 — 15° C).

27/ix 20 г. Смесь отцентрифугирована и отфильтрована от твердых частей, получен экстракт: мутноватый, слабокислой реакции; нейтрализован по фен.-фт.  $\frac{1}{10}^n$  NaOH.

Выписка 2-я 30/ix — 2/x — 20 г.

Опытный ряд по Вольгемуту.

I проб.	2 ст <sup>3</sup> эк. + 5 ст <sup>3</sup> 10/100 р. к. + 1 ст <sup>3</sup> H <sub>2</sub> O + 7 к $\frac{1}{10}^n$ J(jk) + — —
	2 ст <sup>3</sup> „ + 5 ст <sup>3</sup> „ + „ $\frac{1}{75}^n$ NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> + „ — —
	2 ст <sup>3</sup> „ + „ „ + „ Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> + „ — —
	2 ст <sup>3</sup> „ + „ „ + „ разв. желчи <sup>1)</sup> + „ — —
II проб.	1 ст <sup>3</sup> „ + „ „ + 1 ст <sup>3</sup> H <sub>2</sub> O + 5 к. „ + — —
	1 ст <sup>3</sup> „ + „ „ + „ $\frac{1}{75}^n$ NaH <sub>2</sub> PO <sub>5</sub> + 7 к. „ + — —
	1 ст <sup>3</sup> „ + „ „ + „ Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> + „ — —
	1 ст <sup>3</sup> „ + „ „ + „ разв. желчи + „ — —
III проб.	0,5 ст <sup>3</sup> эк. + 5 ст <sup>3</sup> 10/100 р. к. + 1 ст <sup>3</sup> H <sub>2</sub> O + 3 к. $\frac{1}{10}^n$ J(jk) + — —
	0,5 ст <sup>3</sup> „ + „ „ + „ $\frac{1}{75}^n$ NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> + 5 к. „ + — —
	0,5 ст <sup>3</sup> „ + „ „ + „ Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> + „ „ + — —
	0,5 ст <sup>3</sup> „ + „ „ + „ разв. желчи + „ „ + — —
VI „	0,25 ст <sup>3</sup> эк. + „ „ + 1 ст <sup>3</sup> H <sub>2</sub> O + „ „ + — —
	0,25 ст <sup>3</sup> „ + „ „ + „ $\frac{1}{75}^n$ NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> + 5 к. „ + — —
	0,25 ст <sup>3</sup> „ + „ „ + „ Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> + „ „ + — —
	0,25 ст <sup>3</sup> „ + „ „ + „ разв. желчи + 3 к. „ + — —
V „	0,125 ст <sup>3</sup> эк. + „ „ + 1 ст <sup>3</sup> H <sub>2</sub> O + 2 к. $\frac{1}{10}^n$ J(jk) + — —
	0,125 ст <sup>3</sup> „ + „ „ + „ $\frac{1}{75}^n$ NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> + 4 к. „ + — —
	0,125 ст <sup>3</sup> „ + „ „ + „ Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> + 5 к. „ + — —
	0,125 ст <sup>3</sup> „ + „ „ + „ разв. желчи + 3 к. „ + — —

<sup>1)</sup> Собачья желчь, как в этом, так и в последующих опытах бралась в разведении 1:100.

VI проб.	0,062 ст <sup>3</sup> эк.	+ 5 ст. <sup>3</sup> 1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> р. к.	+ 1 ст <sup>3</sup> Н <sub>2</sub> О	+ 2 к. 1 <sup>1</sup> / <sub>10</sub> <sup>n</sup> J(jk)	+
	0,062 ст <sup>3</sup> "	" "	" + " 1 <sup>1</sup> / <sub>75</sub> <sup>n</sup> NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	+ 3 к. "	+
	0,062 ст <sup>3</sup> "	" "	" " Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	+ " "	+ -
	0,062 ст <sup>3</sup> "	" "	" + " разв. желчи	+ 2 к. "	+

Контроль на иодирование экстракта.

через 48 час. (перед окончанием опыта).

2 ст<sup>3</sup> эк. + 5 ст.<sup>3</sup> 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> р. к. + 5 к. 1<sup>1</sup>/<sub>10</sub><sup>n</sup> J(jk) +

Контроль с кипяченым экстрактом для всех смесей I-й пробы дал синее окрашивание от 5 к. 1<sup>1</sup>/<sub>10</sub><sup>n</sup> J(jk).

t° термостата за сутки 42° — 43° С.

В этом опытном ряду мы видим, что для основного экстракта D дошло до стадии, близкой к ахроодекстрину. Если границу принять по эритродекстрину, то диастатическая сила экстракта основного выразится величиной:

1 ст<sup>3</sup> эк. — 1<sup>1</sup>/<sub>20</sub> сх. с. в. м.

2 ст<sup>3</sup> " — 0,1 " " " " D<sup>43°/48</sup> =  $\frac{5.1}{0.1} = 50$ .

Диастатическая сила его в присутствии желчи и NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> выразится величиной:

1 ст<sup>3</sup> эк. — 1<sup>1</sup>/<sub>20</sub> сх. с. в. м.

0,5 ст<sup>3</sup> " — 1<sup>1</sup>/<sub>40</sub> " " " " D<sup>43°/48</sup> =  $\frac{5.1}{1/40} = 200$  или, если гра-

ницу принять по ахроодекстрину, то D<sup>43°/48</sup> =  $\frac{5.1}{1/20} = 100$ . Диа-

статическая сила экстр. в присутствии Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> также дает два

значения D<sup>43°/48</sup> =  $\frac{5.1}{1/8} = 400$ ; D<sup>43°/48</sup> =  $\frac{5.1}{1/40} = 200$ .

Аналогичных приведенному и разобранным опытам было поставлено еще три, при чем данные этих последних совпали с приведенными и дали право сделать вывод, что присутствие одно и двусоснового фосфорно-кислого натра и желчи стимулируют действие амилазы серого вещества мозга человека.

Протокольные записи о внешних свойствах экстрактов указывают, что не всегда эти свойства были одинаковы: экстракты получались то прозрачные, то мутноватые, то мутноватые с слабой опалесценцией; реакция экстрактов также различна. Отсутствие желательного и необходимого единообразия в получаемых экстрак-



тах может быть объяснено частичным переходом в фермент-содержащий раствор липоидов, белков и происходящим при экстрагировании процессом аутолиза. Это побудило нас подыскать вещества, предварительная обработка которыми, не разрушая фермента, частично удаляла бы вещества, переходящие в раствор, а частично изменяла бы подлежащий экстракции субстрат так, чтобы уменьшить растворимость в воде его компонентов. Таким требованиям до некоторой степени отвечает толуол, давно применяемый как антисептик, не действующий резко на ферменты и извлекающий из тканей большинство липоидов. По указаниям американских авторов к таким обезжиривающим ткани и не действующим на ферменты веществам относится и керосин. Поэтому был поставлен опыт для выяснения действия толуола и керосина на серое вещество мозга.

Протокол № 7; выписка 3-я.

23/ix 20 г. Взято 2 навески по 1,0 сх. с. в. м. и облиты; одна 30,0 толуола, другая 30,0 керосина, смеси оставлены на сутки при комнатной t° (14 — 15° С). 24/ix толуол и керосин возможно полно слиты и твердые части облиты 20 ст<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O каждая. Водные смеси оставлены на 3 суток при комнатной t° для экстрагирования; 27/ix отцентрифугированы и отфильтрованы от твердых частей при чем получены экстракты I-й „толуольный“ (Т) прозрачный, желтоватого цвета нейтральной реакции; II-й „керосиновый“ (К) мутноватый, желтоватого цвета, ясно щелочной реакции, нейтрализован по фен.-фт.  $\frac{1}{10}^n$  H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.

Для сравнения служил экстракт, полученный обычным способом (см. прот. № 7 вып. I-я).

Выписка IV-я. 27/28 — ix — 20 г.

Опытный ряд по Вольгемуту.

I проб.	2 ст <sup>3</sup> э. о. + 5 ст <sup>3</sup> $10/00$ р. к. + 7 к. $\frac{1}{10}^n$ J(jk)	+ — —
	2 ст <sup>3</sup> э. т. + " " + " "	—
	2 ст <sup>3</sup> э. к. + " " + " "	—
II "	1 ст <sup>3</sup> э. о. + " " + 5 к. "	+ —
	1 ст <sup>3</sup> э. т. + " " + 7 к. "	—
	1 ст <sup>3</sup> э. к. + " " + " "	—
III "	0,5 ст <sup>3</sup> э. о. + " " + 3 к. "	+ —
	0,5 ст <sup>3</sup> э. т. + " " + 5 к. "	—
	0,5 ст <sup>3</sup> э. к. + " " + " "	+ —
IV проб.	0,25 ст <sup>3</sup> э. о. + 5 ст <sup>3</sup> $10/00$ р. к. + 2 к. $\frac{1}{10}^n$ J(jk)	+
	0,25 ст <sup>3</sup> э. о. + " " + 5 к. "	—
	0,25 ст <sup>3</sup> э. к. + " " + " "	+ —

V проб.	0,125 ст <sup>3</sup> э. о.	+ 5 ст. <sup>3</sup> 1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> р. к.	+ 2 к. 1 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> <sup>n</sup> J(jk)	+
	0,125 ст <sup>3</sup> э. т.	+ " "	+ 5 к. "	+ - -
	0,125 ст <sup>3</sup> э. к.	+ " "	+ " "	+ - (?)
VI "	0,062 ст <sup>3</sup> э. о.	+ " "	+ 2 к. "	+
	0,062 ст <sup>3</sup> э. т.	+ " "	+ 5 к. "	+ - -
	0,062 ст <sup>3</sup> э. к.	+ " "	+ 3 к. "	+

Контроль на иодирование экстракта.

Через 24 ч. (перед окончанием опыта).

2 ст <sup>3</sup> э. о.	+ 5 ст <sup>3</sup> 1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> р. к.	+ 5 к. 1 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> <sup>n</sup> J(jk)	+
2 ст <sup>3</sup> э. т.	+ " "	+ 3 к. "	+
2 ст <sup>3</sup> э. к.	+ " "	+ 4 к. "	+

Контроль с кипяченым экстрактом для всех порций I-й пробирки дал чрез сутки с J +; t° термостата за сутки 42° С.

1 ст <sup>3</sup> э. о.	- 1 <sup>0</sup> / <sub>20</sub> сх. с. в. м.	
2 ст <sup>3</sup> "	- 0,1 " "	$D^{42^{\circ}}_{24} = \frac{5.1}{0.1} = 50.$
0,25 ст <sup>3</sup> э. т.	- 1 <sup>0</sup> / <sub>30</sub> " "	$D^{42^{\circ}}_{24} = \frac{5.1}{1/30} = 400.$
0,125 ст <sup>3</sup> э. т.	- 1 <sup>0</sup> / <sub>180</sub> " "	$D^{42^{\circ}}_{24} = \frac{5.1}{1/180} = 800.$
1 ст <sup>3</sup> э. к.	- 1 <sup>0</sup> / <sub>30</sub> " "	$D^{42^{\circ}}_{24} = \frac{5.1}{1/20} = 100.$
0,5 ст <sup>3</sup> э. к.	- 1 <sup>0</sup> / <sub>40</sub> " "	$D^{42^{\circ}}_{24} = \frac{5.1}{1/40} = 200.$

Опыт показывает, что предварительная обработка толуолом и керосином сх. с. в. м. способствует получению из него значительно более активных экстрактов. Обработка толуолом по сравнению с керосином выгоднее, т. к. способствует получению наиболее активных экстрактов, сохраняя нейтральную реакцию их.

Чем обуславливается повышение активности экстрактов после обработки толуолом и керосином, сказать трудно на основании приведенного опыта, разработка же вопроса в этом направлении внесена нами в план предпринятого продолжения этой работы и, возможно, представит некоторый интерес в цепи других наблюдений. Пока данные опыта использованы нами со служебной целью и при последующих опытах сухое серое вещество мозга обрабатывалось толуолом, т. к. она помимо отмеченного выше значения удобна еще и тем, что гарантирует стерильность сухого серого вещества мозга при приготовлении экстрактов.

Данные опытов можно сопоставить в следующую общую таблицу:

№№ опытов.	Количество наблюдений.	D основного экстракта.	D экстракта при действии кислоты.	D экстракта при действии щелочи.	D экстракта под влиянием $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ .	D экстракта под влиянием $\text{Na}_2\text{HP}_4$ .	D экстракта под влиянием желчи.	D экстракта, обработанного толуолом.	D экстракта, обработанного керосином.
1	5	120	—	—	—	—	—	—	—
2	3	120	—	—	—	—	—	—	—
4a	3	120	0	0	—	—	—	—	—
4b	1	120	0	0	—	—	—	—	—
5a	1	400	—	—	—	—	—	—	—
5b	3	200	0	0	—	—	—	—	—
6	2	200	0	0	—	—	—	—	—
7a	4	50	—	—	200	400	200	—	—
7b	1	50	—	—	—	—	—	800	200

### Литература.

- 1) Wroblevski. Les ferments solubles du cerveau. Comp. rend. de l'Academie de Scien. Paris. 1911.
- 2) Черноруцкий, В. М. О влиянии нуклеиновой кислоты на ферментативные процессы в животном организме. Врачебная Газета. 1912. № 15 (апрель).
- 3) Гринев, Д. Н. Внутриклеточные ферменты и хроническая инфекция. Архив Биологических Наук. Т. 17. Вып. 2. 1911.
- 4) Кочнева Н. П. К вопросу о состоянии ферментативной деятельности при введении убитых туберкулезных бактерий. Архив Биологических Наук. Т. 18. Вып. 3. 1914.
- 5) Борисяк, А. Н. и Зибер-Шумилова, Н. О. Исслед. ферм. сызвотки и органов животн., получавших составн. части туберкулез. палочки, продукты гидролитич. расщепления последней, а также и живые туберкул. бактерии. Архив Биологических Наук. Т. 19. Вып. 3. 1915.

- 6) Оссовский, И. А. К вопросу о ферментах мозга. Русский Физиологич. журнал. Т. II. Вып. 1, 2, 3. Стр. 75. 1919 г.
  - 7) Гаммарстен, О. „Учебник физиол. хим.“. Ч. I. Стр. 108 — 110. Петроград 1904 г.
  - 8) Смородинцев, И. А. „Ферменты растит. и животн. царства“. Ч. I. Стр. 110 — 123; 131 — 143. Москва 1915 г. Ч. II. Вып. I. Стр. 151 — 183. Москва 1920 г.
  - 9) Ракочи, А. Г. „Пособие к практ. занят. по физиол. хим.“, Стр. 16. Киев 1911 г.
  - 10) Wohlgemuth. „Grundris d. Ferment-methode“. Berlin 1913.
  - 11) Словцов, Б. И. „Руководство для практических занятий по биолог. хим.“. Стр. 60 — 61. Петроград 1918 г.
-

# ОГЛАВЛЕНИЕ.

	СТР.
Глинка Черноручкая, Е. Л. О влиянии липоидов на разбухаемость желатины . . . . .	1
Смородинцева, Л. К. О влиянии алифатических спиртов на переваривание эдестина пепсином . . . . .	13
Оссовский, И. А. Глюкозидаза в спинномозговой жидкости, как показатель деструктивных процессов в центральной нервной системе. . . . .	31
Демяновский, С. Я. К вопросу о получении гистидина . .	36
Мигай, Ф. И. Лейкоцитарная реакция крови на парентераль- ное введение трипсина и панкреатического сока . . .	47
Анцков, С. В. О самостоятельных ритмических сокраще- ниях артерий и о реакции сосудов на местное раздра- жение по опытам на изолированных пальцах человека .	69
Резвяков, Н. П. Прекращение и восстановление деятель- ности нерва при высокой температуре. . . . .	85
Ленц, А. К. Условные рефлексы высоких порядков и их изучение у душевно-больных . . . . .	93
Демяновский, С. Я. Азотистые экстрактивные вещества селезенки аминокислоты . . . . .	123
Петрова, М. К. и Савич, В. В. О гликозурии у экковских собак . . . . .	137
Фольборт, Г. В. Новые данные к анализу кривой выхода желчи в 12 перстную кишку при еде молока . . . . .	141
Розенталь, И. С. Влияние беременности и лактации на условные рефлексы . . . . .	157
Петрунькин, М. Л. К вопросу об амилазе серого вещества мозга человека . . . . .	161