

Про специфічний вплив продуктів проміжного тканинного розпаду.

Повідомлення третє

Доц. Я. А. Лазаріс.

Кафедра патологічної фізіології (зав.— проф. Ф. М. Бриккер) Дніпропетровського медінституту (директор — проф. Габінов) та Дніпропетровська секція патофізіології (зав.— проф. Ф. М. Бриккер) Українського інституту експериментальної медицини (директор — проф. Я. І. Ліфшиц).

Наші попередні дослідження, присвячені вивчанняю специфічності гістолізатів, не дають достатніх підстав говорити про можливість їх гормоорганного впливу. Крім дослідів з аутолізатами, що дають змогу дуже орієнтовно припустити можливий специфічний вплив, у решті випадків ми, як і більшість інших авторів, не мали доказів їх специфічного впливу на гомологічні органи. Проте, питання про специфічність продуктів розпаду, не зважаючи на те, що багато досліджень відкидають специфічний вплив, не можна вважати за розв'язане у негативному розумінні.

І справді, як би вдалося потвердити основні досліди Белоновського та його співробітників, то цим самим теорія Тушнова дістала б чималу підпору. Але негативні результати дослідів ще не відкидають теорії. І справді, чому обов'язково великі дози лізатів, вводжувані парентерально, мають призводити до таких змін, які можна буде констатувати при морфологічному дослідженні? Адже і чималі зміни функції далеко не завжди за порівняно короткий час (як це звичайно буває в спостереженнях під впливом лізатів) спричиняють чималі зміни в гістоструктурі тканини. Таксамо не обов'язково вибічне відкладання фарби в гомологічних органах. Фарба могла б відкладатися у двох випадках: 1) коли б лізат із даного органу спричинив у ньому чималі зміни типу запальних, некротичних тощо, 2) відкладання фарби може бути тому, що вона міцно пов'язана із своїм кондуктором-лізатом, що елективно діє на гомологічний орган. Але, через те, що жодна із цих можливостей зовсім не обов'язкова для специфічного впливу, то негативні результати ще не можуть досить переконливо довести, що тут цього впливу немає.

Більший дефект у цих роботах, присвячених морфологічним доказам специфічності, становить і те, що, мабуть, кожен дослідник працював з різними лізатами. Сам Тушнов, очевидно, кілька разів міняв свою методику. Ми знаємо, приміром, що спочатку він виготовляв три фракції лізатів, потім — дві і, нарешті, Авебург у своїх роботах, присвячених доказам специфічного впливу лізатів, каже, що він добув позитивні результати з лізатами, виготовленими за методом Тушнова 1933 року. Певна річ, вплив пепсину дає певні продукти гідролізу. Проте, не слід забувати, що, залежно від обробки, кількість продуктів проміжного розпаду може бути різною; крім того, відповідною обробкою можна достатньою мірою денатурувати ці продукти розпаду.

Певна річ, далеко кращі результати могли б дати експерименти, скеровані до вивчення фізіологічних функцій тканини або органу під впливом її ж продуктів розпаду. А проте ті досить численні дані, що ми їх маємо, не дають ще достатніх підстав зробити будьякі категоричні висновки. Деякі із цих дослідів не мають раціонально поставлених контролей, а без них добувані результати не мають ваги, бо їх можна пояснити і неспецифічним, давно відомим впливом продуктів білка та білкового розпаду; інші ж досліді, констатуючи різний вплив лізатів на різні функції організму, проте ще не potwierджують того, що цей різний вплив визначається спеціальним діянням уламків білкових молекул, а не речовин спеціального призначення (Степпун) та гормонів, для яких білкові уламки правлять тільки за неспецифічних сенсibilізаторів; так старається показати в своїх дуже цікавих працях Степпун із своїми співробітниками.

До цього часу можна було говорити про можливість хоча б відносного специфічного впливу продуктів тканинного розпаду тільки головне на підставі дослідів Міагани та його численних учнів. Щоправда, Міагава тепер і сам обстоює погляд лише переважного впливу на даний орган при одночасному впливі на цілий організм; але цей хоча б відносно специфічний вплив він доводить досить переконливими експериментами, на які посилаються, але ніхто не пробує їх перевірити чи поглибити.

Отже гадаємо, що рано ще робити будьякі категоричні висновки, а треба далі вести дослідження, бо позитивне розв'язання питання про органоспецифічність обіцяє величезні перспективи.

Кілька років тому з'явилися праці італійського фармаколога Mascherpa, який пробує розв'язати по суті те саме питання дуже оригінальним способом. Працюючи над з'ясуванням можливої спорідненості (Affinität) між вводжуваним організмом білком і тим органом, із якого цей білок добуто, Mascherpa використав один важливий факт. Чимало дослідників з'ясували, що білкові речовини при контакті з механічним порошком (Fe, Ni, Co) прилучали метал, набуваючи так нові властивості.

Benedicenti й Rebelli, які працювали з тканинними соками, добутими вичавлюванням бюхнерівським пресом і з тканин різних органів, виявили різну спорідненість окремих білків до металів і висунули дуже цікаву проблему: чи може метал, зв'язаний з білком, легше й швидше направлятися в той орган, що сік із нього зіткнувся з даним металом, тобто чи є спорідненість між протеїнами органу та вводжуваними протеїнами, здобутими із того самого органу. Щоб з'ясувати це питання, Mascherpa та Callegari використали насамперед сік із печінки. Роздрібнену та розтерту з піском печінку приміщали під Бюхнерівський прес та вичавлювали з неї сік. Цей сік протягом 24 годин металізували порошком металічного кобальту. Потім сік звільняли від незв'язаного кобальту і по визначенні кількості зв'язаного кобальту вводили тваринам під шкіру. Контрольним тваринам вводили сироватку з такою ж кількістю кобальту. Через деякий час тварину вбивали, і в печінці визначали кобальт.

Виявлено, що кобальт, вживаний як індикатор впливу вводжуваного з ним білка, завжди відкладався більшою кількістю в печінці (якщо його вводили із соком печінки) ніж у контрольних дослідах, коли його вводили з сироваткою. Ці дані дають авторам підставу говорити, що вводжувані в організм білки печінки мають спорідненість з печінкою — органом, із якого їх добуто, а тому вони й найбільше впливають на даний орган і мов тягнуть до себе зв'язаний з ними метал. Автори доходять висновку, що в організмі підшкірно введені білки мабуть роз-

щепляються, і продукти їх розщеплення діють органоспецифічно. Це й дає підставу зв'язувати добуті ними дані з наведеними вище дослідженнями інших авторів. Згадаємо, що Білоновський та Міллер при введенні металів (заліза з емульсією із органів) теж добули елективне відкладання в гомологічних органах.

Проте, добуті Mascherpa й Callegari дані про специфічний вплив печінкового соку, можуть завжди споводувати справедливе заперечення, бо печінка, як відомо, взагалі є місце відкладання важких металів. Але це заперечення, яке першим висунув Mascherpa, він же у дальшій праці пробує відхилити тим, що для доказу специфічного впливу взято інший орган, який не має здатності затримувати кобальт, — легені.

Досліди проведені загалом так само, як і попередні. Експериментальним тваринам впорскували механізований легеневий сік, а контрольним — металізовану сироватку з такою самою кількістю кобальту. Тварин убивали через 6 — 10 год., і легені досліджували на вміст кобальту. Результати добуто ще демонстративніші. У легенях тварин, яким вводили легеневий сік, завжди виявляли якусь кількість кобальту, в легенях же тварин, що їм вводили механізовану сироватку, його зовсім не виявляли. Результати досить яскраві і не потребують коментаріїв. Отже, можна вважати, що автор potwierдив висунуту Benedicenti тезу — найменні щодо вивчених ним органів.

Добуті результати відкривають широкі перспективи в розумінні специфічного впливу на той чи той орган. І справді, якщо дані Mascherpa potwierдяться, то терапія матиме могутній засіб вибірно застосовувати відповідні медикаменти, сполучаючи їх з білками із органів або продуктами їх розпаду. Це свого часу і дало привід для наших досліджень специфічного впливу продуктів розпаду білків пухлини.

Незабаром після того, як з'явилися праці Білоновського, автор цієї статті разом з Тимофєєвою вивчали вплив лізатів із пухлин на ріст і розвиток трансплантованих пухлин (мишачої карциноми та щурячої саркоми). Проте, добуті результати не дали підстав вести роботу далі. Ніякого специфічного впливу не виявлено. Роботи Mascherpa зацікавили нас тим, що дають змогу вибірного впливу насамперед на пухлину. Пухлинна тканина відрізняється від решти тканин, і серед них від тієї, з якої вона постанала, своїм біохемізмом, хемічною структурою, патогістологічною будовою. Чому б не спробувати, парентерально вводжуючи тварині білок тієї ж самої пухлини (або продукти його розпаду) в комбінації з тим чи тим медикаментом, що утворює з даним білком досить міцну сполуку, домогтися активного впливу на пухлину? Така була робоча гіпотеза, що лежала в основі нашої роботи.

Насамперед треба було довести, що дані, добуті Mascherpa, справедливі і щодо пухлин. А тому, використовуючи в основному методику Mascherpa, ми почали вивчати специфічний вплив білків та продуктів їх розпаду з мишачої карциноми Ерліха в комбінації з кобальтом.

Методика роботи полягає ось у чому: до автолізату з пухлини або соку з неї ми додавали відповідну кількість кобальт-нітрату. Ця суміш стояла не менше як 24 год. Автолізат готували звичайний за методом, описаним Степнуном та Уткіним-Любовцевим; сік добували вичавлюванням роздрібної, розтертої з піском пухлини під гідравлічним пресом при тиску 120 атм. Тваринам ін'єкували під шкіру від 0,5 до 1,5 куб. см автолізату або соку з 1,8 — 1,25 мг кобальту. Контрольним тваринам вводили таку саму кількість фізіологічного розчину з такою самою кількістю кобальту. В цій групі дослідів нам довелося користуватися не металічним кобальтом, а нітратним, бо обробка металічного кобальту дає в білковому розчині порівняно невеличкі концен-

Табл. 1. Мишачий рак Ерліха.
Table 1. Carcinome de Ehrlich de la souris.

Експериментальні тварини Animaux d'expérience							Контрольні тварини Animaux de contrôle						
№№ зачер- гою	Вага пухлини	Кількість введеного під шкіру розчину (куб. см)	Кількість введеного кобальту (на мг)	Виявлено кобальту		Примітка	№№ зачер- гою	Вага пухлини	Кількість введеного під шкіру розчину (куб. см)	Кількість введеного кобальту (на мг)	Виявлено кобальту		Примітка
				Абсолют- на кіль- кість (на мг)	Мг %						Абсолют- на кіль- кість (на мг)	Мг %	
№№	Poids de la tumeur	Quantité de solution injectée sous la peau (c. c.)	Quantité de cobalt introduit (par mg)	Quantité de cobalt décelé		Remarque	№№	Poids de la tumeur	Quantité de solution injectée sous la peau (c. c.)	Quantité de cobalt introduit (par mg)	Quantité de cobalt décelé		Remarque
				Absolue (par mgr.)	Mg %						Absolue (par mg)	Mg %	
1	0,91	1,0	1,8	0,006	0,65	Автолизат з кобальтом Autolysat avec cobalt	1	0,84	1,0	1,8	0,005	0,57	Фізіологічний розчин з кобальтом Sérum physiologique avec cobalt
2	0,49	1,0	1,8	0,014	2,80		2	0,47	1,0	1,8	0,006	1,20	
3	2,38	0,5	1,25	0,019	0,79		3	5,10	0,5	1,25	0,040	0,78	
4	6,86	0,5	1,25	0,018	0,27		4	5,29	0,5	1,25	0,034	0,64	
5	1,26	1,5	1,20	0,011	0,80	Сік із пухлини з кобальтом Jus de tumeur avec cobalt	5	1,99	1,5	1,20	0,006	0,30	
6	1,35	1,0	1,80	0,013	0,90		6	1,00	1,0	1,80	0,011	1,10	
7	1,78	1,0	1,80	0,030	1,63		7	1,65	1,0	1,80	0,055	3,33	
8	4,87	1,0	1,30	Сліди	—		8	3,59	1,0	1,30	0,028	0,77	
9	2,82	1,0	1,30	0,007	0,24		9	7,34	1,0	1,30	0,057	0,78	
10	2,43	1,0	1,30	Сліди	—								

абл. 2. Розподіл кобальту в органах миші.

Table 2. Répartition du cobalt dans les organes de la souris.

№№ за чергою №№	Введено кобальту (в мілі- грамах) Quantité de cobalt introduit (par mgr.)	В и я в л е н о к о б а л ь т у в о р г а н а х C o b a l t d é s e l é d a n s l e s o r g a n e s												Примітка Remarque
		У пухлині Dans la tumeur		У печінці Dans le foie		У легенях Dans les poumons		У м'язах Dans les muscles		У серці Dans le coeur		У нирках Dans les reins		
		Абсолют- на кіль- кість Chiffre absolu	Мг % Mg %	Абсолют- на кіль- кість Chiffre absolu	Мг % Mg %	Абсолют- на кіль- кість Chiffre absolu	Мг % Mg %	Абсолют- на кіль- кість Chiffre absolu	Мг % Mg %	Абсолют- на кіль- кість Chiffre absolu	Мг % Mg %	Абсолют- на кіль- кість Chiffre absolu	Мг % Mg %	
1	1,3	0,007	0,24	0,048	1,0	0,019	0,82	Сліди Traces	—	Немає Absent	—	0,007	2,1	Кобальт введено із соком із пухлини Le cobalt est intro- duit avec du jus de tumeur
2	1,3	Сліди Traces	—	0,084	9,5	0,004	1,6	Немає Absent	—	Немає Absent	—	0,011	3,9	
3	1,3	0,028	0,77	0,070	10,7	0,004	1,5	0,003	2,3	0,004	5,0	0,083	25,0	Кобальт введено з фізіологічним роз- чином Le cobalt est intro- duit avec du sérum physiologique
4	1,95	0,057	0,78	0,091	8,5	0,007	5,0	0,006	3,05	0,012	11,9	0,01	9,7	

Табл. 3. Леґені.
Table 3. Poumons.

П і д д о с л і д н і к р о л и к и L a p i n s d e e x p é r i e n c e							К о н т р о л ь н і к р о л и к и L a p i n s d e c o n t r ô l e								
№№ піддослідних тварин №№ des animaux d'expérience	Вага кролика Poids du lapin	Вага легень Poids des poumons	Кількість введенного кобальту Quantité de cobalt introduit		Кількість виявляе-ного кобальту Quantité de cobalt décelé		Примітка Remarque	№№ піддослідних тварин №№ des animaux d'expérience	Вага кролика Poids du lapin	Вага легень Poids des poumons	Кількість введенного кобальту Quantité de cobalt introduit		Кількість виявляе-ного кобальту Quantité de cobalt décelé		Примітка Remarque
			Абсолют-на (в мг) Absolue (en mg)	Мг/кг Mg/kg	Абсолют-на (в мг) Absolue (en mg)	Мг % Mg %					Абсолют-на (в мг) Absolue (en mg)	Мг/кг Mg/kg	Абсолют-на (в мг) Absolue (en mg)	Мг % Mg %	
11	1850	8,87	37,5	20,2	0,009	0,10	Сік з кобальтом Jus avec cobalt	10	1680	7,40	35,0	20,8	0,017	0,22	Фізіологічний розчин з кобальтом Eau physiologique avec cobalt
12	1920	7,02	37,5	19,5	0,016	0,22		9	1825	8,25	35,0	19,2	0,027	0,32	
4	1840	7,82	34,0	18,4	0,034	0,43		5	1890	17,08	34,0	18,0	0,094	0,55	
3	1860	7,68	34,0	18,2	0,029	0,37		6	1930	8,45	34,0	17,6	0,048	0,56	
13	2640	9,84	45,0	17,0	0,014	0,14		16	2220	10,97	37,5	16,4	0,034	0,34	
14	2660	12,30	45,0	17,0	0,020	0,16		15	2280	10,24	37,5	16,4	0,026	0,25	
17	1940	6,53	30,0	15,4	0,020	0,30	Автолізат з кобальтом Autolysat avec cobalt	20	1920	7,94	30,0	16,1	0,050	0,62	Сиро-ватка з кобальтом Sérum avec cobalt
7	1860	7,31	35,0	18,8	0,022	0,30		24	1570	6,54	24,0	15,9	0,024	0,36	
8	1840	9,51	35,0	18,8	0,036	0,37		21	1955	10,01	30,0	15,4	0,047	0,47	
								25	1340	4,46	7,80	5,80	0,006	0,13	
							18	1920	13,99	30,0	15,6	0,096	0,60		
							19	1900	7,81	30,0	15,7	0,030	0,38		

Табл. 4. Легені.
Table 4. Poumons.

П і д о с л і д н і к р о л и к и L a p i n s d ' e x p é r i e n c e							К о н т р о л ь н і к р о л и к и L a p i n s d e c o n t r ô l e								
№№ підослідних тварин №№ des animaux d'ex- périence	Вага кролика Poids du lapin	Вага легень Poids des poumons	Кількість введе- ного кобальту Quantité de co- balt introduit		Кількість вияв- леного кобальту Quantité de co- balt décelé		Примітка Remarque	№№ підослідних тварин №№ des animaux d'ex- périence	Вага кролика Poids du lapin	Вага легень Poids des poumons	Кількість введе- ного кобальту Quantité de co- balt introduit		Кількість вияв- леного кобальту Quantité de co- balt décelé		Примітка Remarque
			Абсолютна (в мг) Absolue (en mg)	Мг/кг Mg/kg	Абсолютна (в мг) Absolue (en mg)	Мг % Mg %					Абсолютна (в мг) Absolue (en mg)	Мг/кг Mg/kg	Абсолютна (в мг) Absolue (en mg)	Мг/кг Mg/kg	
30	2120	8,80	12,5	5,89	0,017	0,19	Легеневий сік з мета- лічним ко- бальтом Jus de pou- mons avec cobalt mé- tallique	45	1420	6,66	8,3	5,84	0,008	0,10	Металізована сироватка Sérum métal- lisé
22	1700	7,32	10,0	5,88	0,007	0,10		47	1520	7,22	4,5	2,90	0,008	0,11	
23	540	4,28	3,1	5,73	0,019	0,44		38	1900	7,81	4,3	2,26	Сліди Traces	—	
32	1760	6,98	5,2	2,94	Сліди Traces	—		37	1500	5,46	4,4	2,93	Сліди Traces	—	
29	1550	5,98	4,5	2,90	0,007	0,11		46	1560	5,80	3,6	2,30	0,005	0,08	Металізова- ний мозко- вий сік Jus de cer- velle métal- lisé
36	1860	7,20	4,2	2,25	0,016	0,22		34	1300	7,68	3,0	2,30	0,01	0,13	
35	1940	11,44	4,4	2,26	0,006	0,05		27	540	3,71	1,24	2,29	Сліди Traces	—	
33	1700	6,56	3,9	2,29	0,003	0,05		26	1300	5,95	3,0	2,30	0,009	0,16	
31	1720	7,78	3,9	2,26	0,005	0,06		39	2350	9,56	5,4	2,30	0,012	0,12	Металізован. печінковий сік Jus de foie métallisé
28	700	6,97	1,6	2,28	0,004	0,06		40	2200	9,46	5,0	2,27	0,007	0,07	
								41	2200	8,12	5,0	2,27	0,008	0,09	
								42	2300	9,30	5,3	2,30	0,037	0,39	
								43	2360	13,21	5,4	2,30	0,049	0,37	Металізован. печінковий сік Jus de foie métallisé
								44	2600	14,50	6,0	2,30	0,015	0,10	
								48	1020	8,80	4,60	2,27	Сліди Traces	—	
								49	1880	7,45	4,30	2,28	Сліди Traces	—	
							50	1700	8,82	3,90	2,29	0,008	0,09		

Табл. 5 Мозок.
Table 5. Cerveille.

Підослідні кролики Lapins d'expérience								Контрольні кролики Lapins de contrôle								
№№ підослідних тварин №№ des animaux d'ex- périence	Вага кролика Poids du lapin	Взято для визначення мозку Poids de la cervelle	Кількість введе- ного кобальту Quantité de co- balt introduit		Кількість ви- явленого кобальту Quantité de co- balt décelé		Примітка Remarque	№№ підослідних тварин №№ des animaux d'ex- périence	Вага кролика Poids du lapin	Взято для визначення мозку Poids de la cervelle	Кількість введе- ного кобальту Quantité de co- balt introduit		Кількість ви- явленого кобальту Quantité de co- balt décelé		Примітка Remarque	
			Абсолютна (в мг) Absolue (en mg)	Мг/кг Mg/kg	Абсолютна (в мг) Absolue (en mg)	Мг % Mg/kg					Абсолютна (в мг) Absolue (en mgr)	Мг/кг Mg/kg	Абсолютна (в мг) Absolue (en mg)	Мг % Mg/kg		
39	2350	8,19	5,40	2,30	0,007	0,08	Металізо- ваний сік із мозку Jus de cervelle métallisé	34	1300	8,42	3,00	2,30	0,012	0,14	Металізо- вана сироватка Sérum métallisé	
40	2200	8,26	5,00	2,27	Сліди Traces	—		46	1560	4,31	3,60	2,31	Сліди Traces	—		
42	2300	7,76	5,30	2,30	Сліди Traces	—		47	1520	7,08	4,50	2,99	Немає Absent	—		
41	2200	7,59	5,00	2,27	Сліди Traces	—		45	1420	6,61	8,30	5,07	Немає Absent	—	0,13	Металізо- ваний сік печінки Jus de foie métallisé
								38	1900	6,81	4,30	2,36	Немає Absent	—		
								48	2020	7,56	4,60	2,27	0,011	0,13		
43	2360	10,25	5,40	2,30	0,019	0,18		49	1880	7,70	4,30	2,28	Немає Absent	—	Металізо- ваний сік легень Jus de pou- mons métallisé	
								50	1700	7,59	3,90	2,29	Сліди Traces	—		
44	2600	7,94	6,00	2,30	Немає Absent	—		35	1940	7,92	4,40	2,26	Сліди Traces	—	Металізо- ваний сік легень Jus de pou- mons métallisé	
								36	1860	6,06	4,20	2,25	Сліди Traces	—		

Табл. 6. Печінка.
Table 6. Foie.

Піддослідні кролики Lapins d'expérience								Контрольні кролики Lapins de contrôle							
№№ за чергою №№ des animaux d'expérience	Вага тварини Poids du lapin	Взято для визначення тканини Quantité de tissu pris	Кількість введеного кобальту Quantité de cobalt introduit		Кількість виявленого кобальту Quantité de cobalt décelé		Примітка Remarque	№№ за чергою №№ des animaux d'expérience	Вага тварини Poids du lapin	Взято для визначення тканини Quantité de tissu pris	Кількість введеного кобальту Quantité de cobalt introduit		Кількість виявленого кобальту Quantité de cobalt décelé		Примітка Remarque
			Абсолютна (в мг) Absolue (en mg)	Мг/кг Mg/kg	Абсолютна (в мг) Absolue (en mg)	Мг % Mg/kg					Абсолютна (в мг) Absolue (en mg)	Мг/кг Mg/kg	Абсолютна (в мг) Absolue (en mg)	Мг/кг Mg/kg	
48	2020	26,85	4,60	2,27	0,025	0,09	Металізований сік печінки Jus de foie métallisé	34	1300	25,40	3,0	2,30	0,019	0,07	Металізована сироватка Sérum métallisé
49	1880	25,08	4,30	2,28	0,023	0,09		26	1300	18,85	3,0	2,30	0,024	0,12	
50	1700	24,12	3,90	2,29	0,031	0,12		27	540	10,27	1,24	2,29	0,016	0,15	
								35	1940	22,96	4,40	2,26	0,045	0,20	Металізований легене-вий сік Jus de poumons métallisé
								36	1860	15,56	4,20	2,25	0,092	0,59	

Табл. 7. Розподіл кобальту в органах кролика.
Table 7. Répartition du cobalt dans les organes du lapin.

№№ за чергою №№	Вага тварини Poids de l'animal	Кількість введеного кобальту Quantité de cobalt introduit			Виявлено кобальту в органах Quantité de cobalt dans les organes									
					В серці Dans le coeur		В нирках Dans les reins		В печінці Dans le foie		В легенях Dans les poumons		В м'язах Dans les muscles	
		Абсолютна (в мг) Absolue (en mg)	Мг/кг Mg/kg											
					Абсолютна (в мг) Absolue (en mg)	Мг % Mg %	Абсолютна (в мг) Absolue (en mg)	Мг % Mg %	Абсолютна (в мг) Absolue (en mg)	Мг % Mg %	Абсолютна (в мг) Absolue (en mg)	Мг % Mg %	Абсолютна (в мг) Absolue (en mg)	Мг % Mg %
21	1955	30	15,4		0,03	0,78	0,19	1,6	0,292	1,8	0,047	0,47	Немає Absent	Немає Absent
24	1570	24	15,9		Сліди Traces	—	0,163	1,9	0,314	2,5	0,024	0,36	0,174	1,1
25	1340	7,8	5,8		0,03	0,12	0,029	0,31	0,081	0,66	0,006	0,13	Немає Absent	—
26	1300	3,0	2,3		Немає Absent	—	0,034	0,32	0,024	0,12	0,009	0,16	Сліди Traces	—
27	540	1,24	2,3		0,135	8,7	0,04	0,43	0,016	0,15	Сліди Traces	—	Сліди Traces	—
22	1700	10,0	5,8		Немає Absent	—	0,069	0,72	0,101	0,43	0,0075	0,10	Немає Absent	—
23	540	3,1	5,73		0,016	0,8	0,025	0,34	0,076	0,46	0,019	0,44	Немає Absent	Немає Absent
35	1940	4,4	2,26		Сліди Traces	—	0,047	0,39	0,045	0,20	0,006	0,05	Немає Absent	—
36	1860	4,2	2,25		0,012	0,2	0,051	0,58	0,092	0,59	0,016	0,22	Немає Absent	—

трації кобальту. Отож, щоб ввести згадані вище кількості кобальту, довелося би ін'єкувати такі кількості соку або автолізу, від яких тварина швидко загинула б. А цього ми зовсім не хотіли. Після нашої ін'єкції тварини жили ще до 6 год. Далі тварину вбивали відрізанням ніжцями голови, пухлину вилущували, зважували, сушили до постійної ваги, озоляли, і в золі визначали кобальт за зміненим нами методом Tomula.

Принцип цього метода полягає в тому, що солі кобальту утворюють з роданістим амонієм комплексну сіль $(\text{NH}_4)_2 \text{Co} (\text{CNS})$, що розпадається у водних розчинах, але лишається тривка в ацетоні з утворенням розчину інтенсивно блакитного кольору. Містячи в розчині 50% ацетону і 5% $\text{NH}_4 \text{CNS}$, увесь кобальт переходить в роданістий комплекс з максимальним забарвленням. Дальше збільшення концентрації ацетону та роданіду не дуже змінює інтенсивність забарвлення. Вплив заліза, що заважає визначенню, усувається додаванням до розчину фтористого амонію кількістю, достатньою, щоб утримати усе залізо у вигляді $(\text{NH}_4)_3 \text{Fe F}_6$. Негативна сторона цього метода полягає в роз'їдаючому діянні $\text{NH}_4 \text{F}$ на скло, що заважає користуватися колориметром або апаратом Еггерца, який швидко мутніє від фтору. А тому ми, для усунення заліза, у більшій частині дослідів, замість фтористого амонію, використали концентрований розчин амоній-ацетату, який з 1-2 краплями 5%-тартратної кислоти призводить до зв'язування заліза, і тоді виразно виділяється синє забарвлення кобальту (Тредвел).

Численні методичні досліди, поставлені, щоб перевірити наші зміни, показали, що воно не впливає на інтенсивність забарвлення та кількість визначуваного кобальту. Чутливість метода досить значна. Ми могли визначити його в розчині до 0,003 мг.

У першій групі дослідів було 19 тварин, із них 10 піддослідних і 9 контрольних. Як показує табл. 1, кобальту в пухлинах вагою від 0,47 та 6,86 виявлено загалом дуже небагато. Вміст кобальту в пухлинах піддослідних тварин ніяк не дає підстав говорити про вибірне відкладання його у тварин, яким ін'єкували під шкіру сік із пухлин або автолізат з кобальтом.

При дальшому вивчанні вмісту кобальту в органах у мишей, вбитих через 6 год. після введення під шкіру соку з пухлини з кобальт-нітратом та фізіологічного розчину з тією ж кількістю металу, можна було з'ясувати, що в пухлинах взагалі відкладається порівняно мало кобальту.

Можливо, це пов'язано з тим, що тканина даної пухлини (карцинома Ерліха) у більшій своїй частині звичайно некротизована, а тому не як слід фіксує метал. Важливо і те, що в пухлині взагалі не затримується багато кобальту; не спостерігається також елективного відкладання кобальту там, де його введено разом з соком із пухлини, як це мало бути на підставі дослідів Mascherpa.

Добувши такі дані, можна було б дійти таких висновків: або білок не є кондуктор кобальту, всупереч твердженням Mascherpa, або це справедливо лише щодо білка пухлини, яка не має такої виразної специфічності, як інші органи білки. Адже дана пухлина—епітеліального походження—може, вона структурою білка не так уже відрізняється від тієї тканини, з якої вона постала.

Щоб розв'язати це питання, ми в наступній серії дослідів спробували з'ясувати, чи відкладатиметься кобальт в іншому органі, як вводити сік із нього разом з кобальтом.

У групі дослідів, поданих у табл. 3, 9 кроликам вводили сік або автолізат із легень з кобальт-нітратом, контрольним же тваринам вводили фізіологічний розчин з тією самою сіллю металу або сироватку

кроликів. Тварин убивали через 6 год. після підшкірної ін'єкції розчину шляхом декапітації і брали для дослідження легені цілком.

Розглядаючи вміст кобальту в легенях, можна відразу виявити, що в легенях піддослідних тварин не відкладається більше кобальту, а навіть навпаки: середній вміст кобальту в легенях контрольних тварин трохи більший. От, приміром, у піддослідних в середньому маємо 26,5 мг%, а в контрольних — 40 мг%.

Добуті дані різко розбігаються із дослідami Mascherpa. Мимоволі постає таке питання: чи не тому добуто такі результати, що ми весь час працювали з кобальт-нітратом, тим часом як Mascherpa користувався тільки металічним. Може тут причина — недосить міцна сполука з білком або прилучення недостатньої кількості кобальту.

Щоб з'ясувати це питання, і поставлено дальшу серію дослідів, в якій точно додержано всі умови, описані в роботі Mascherpa. Металізований сік готували також доданням до добутого після вичавлювання під пресом соку свіжо відновленого воднем порошкоподібного металічного кобальту.

У групі, поданій в табл. 4, було 10 піддослідних тварин, до яких взято 17 контрольних. Із них 8 кролика кобальт вводили з металізованою сироваткою, 6 кролика — із соком із мозку, а трьом — із соком із печінки. Вважаємо, що постава контрольних дослідів із соком із органів буде переконливішою ніж з сироваткою. Але через те, що Mascherpa для контролю вводив сироватку, то використано і її.

Результати цієї групи такі: у більшості дослідів кобальту в легенях маємо дуже мало; його виявлено в легенях і в контрольних і в піддослідних тварин. Не можна дійти певного висновку і щодо вибірного відкладання кобальту в легенях тварин, якими вводили сік із гомологічних органів. Щоправда, у 5 із 17 контрольних тварин виявлено сліди кобальту, а в піддослідних — в 1 із 8 тварин, але у всіх інших випадках, де кобальт виявлено (а їх — більшість), він міститься в органах контрольних кроликів у всякому разі не в меншій кількості. Можна припустити, що якби Mascherpa поставив контрольні досліди в більшій кількості із соком різних органів, він добув би такі самі результати. Отже, не зважаючи на точне додержання всіх умов, описаних автором, ми ще не маємо даних, які потверджували б його висновки про специфічний вплив металізованих соків із органів.

Щоб остаточно з'ясувати це важливе питання, поставлено ще дві групи дослідів, в яких тваринам вводили виготовлений за методом Mascherpa сік із печінки та з мозку при відповідних контрольних дослідах (див. табл. 5 і 6).

І в цих двох групах ми не могли констатувати специфічного впливу на гомологічний орган. Отож у печінці не відкладається більше кобальту при обробці тварини соком із печінки, ніж у контрольних тварин. У мозку взагалі кобальт міститься найчастіше у вигляді слідів. Наприкінці подаємо розподіл кобальту в окремих органах і тканинах (див. табл. 7).

Із табл. 7 видно, що кобальт міститься звичайно у всіх досліджених нами органах, і припускати, що кобальту може не бути в тому чи тому органі, можна лише в окремих випадках. Виняток тут може становити мишача тканина і, як ми вже казали, мозок (див. табл. 5), де кобальт міститься звичайно у вигляді слідів.

Висновки.

1. При введенні мишам під шкіру соку з пухлини, добутого при вичавлюванні під пресом при 120 атм., разом з кобальтом-нітратом, не вдалось виявити вибірного відкладання кобальту в карциномі Ерліха.

2. Введення кроликам соку з легень з кобальт-нітратом не сприяло вибірному відкладанню металу в легенях у піддослідних тварин.

3. Введення кроликам металізованого соку з легень, мозку, печінки, з точним додержанням всіх умов методики, описаної Mascherpa, не сприяло елективному відкладанню кобальту в гомологічних органах.

4. Добуті дані на 67 тваринах не дають підстав потвердити правильні висновки Mascherpa про вибірну спорідненість металізованого білка з гомологічними органами.

Література.

- С. Генес — Експериментальна медицина № 6, 1935.
 О. Степун — Клиническая медицина № 3, 1934.
 Mascherpa und Callegari. — Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 169. H. 2/3, 1933. Ibidem Bd. 171.
 Mascherpa — Bulletin della Societa Italiana di Biologia Sperimentale.
 Ibid. Vol. X, fasch. 1935.
 Ibid. Vol. X, fasch. 2. 1935.

О специфическом действии продуктов промежуточного тканевого распада.

Сообщение третье.

Доц. Я. А. Лазарис.

Кафедра патологической физиологии (зав. — проф. Ф. М. Бриккер) Днепропетровского медицинского института (директор — проф. Габинев) и Днепропетровская секция патофизиологии (зав. — проф. Ф. М. Бриккер) Украинского института экспериментальной медицины (директор — проф. Я. И. Лифшиц).

Наши предыдущие исследования, посвященные изучению специфичности гистолізатов, не дают достаточных оснований говорить о возможности их гомоорганного действия. Однако вопрос о возможности специфического действия, несмотря на большое количество исследований, отрицающих специфичность, не может считаться разрешенным в отрицательном смысле. Действительно, если бы удалось подтвердить основные опыты Белоногова и его сотрудников, то теория Тушнова получила бы лишнее доказательство. Но отрицательные результаты этих опытов еще не опровергают указанной теории, так как не обязательно, чтобы даже большие дозы лизатов привели к таким изменениям со стороны ткани, которые удается обнаружить морфологически. Кроме того, неясно также, почему коллоидная краска должна избирательно отлагаться в гомологичной ткани, если она не связывается прочно с лизатом и последний не вызывает значительных изменений в гистоструктуре ткани.

Так как все данные исследований морфологических, а также направленных к изучению функции органов не дают еще достаточных оснований прекратить изучение специфического действия продуктов тканевого распада, мы обратили внимание на исследования последних лет итальянского фармаколога Mascherpa. Этот автор, пытаясь разрешить вопрос о возможности сродства (Affinität) между вводимым органом белком и тем органом, из которого данный белок получен, использовал важный факт, установленный Benedicenti и Rebello о том, что тканевые соки органов, полученные путем выжимания Бюхнеровским прессом, при контакте с металлическим порошком Fe, Co, Ni, присоединяли металл, приобретая, таким образом, некоторые новые свойства. Mascherpa и Cal-

legari, металлизуя порошок кобальта сок из печени, установили, что кобальт, связанный с белком, как с индикатором, всегда отлагался в большем количестве в печени (если он вводился с соком из печени), чем в контрольных опытах с сывороткой. Авторы предполагают, что вводимые белки расщепляются, и продукты их расщепления действуют органоспецифически. Учитывая существенные возражения, что печень вообще является местом отложения тяжелых металлов, Mascherpa повторил те же опыты, но с соком из легких. Результаты получились еще более демонстративные. В легких животных, которым вводился легочный сок, всегда обнаруживалось небольшое количество кобальта, в легких же животных, получавших металлизированную сыворотку, — полное отсутствие кобальта.

Работы Mascherpa заинтересовали нас возможностью избирательного воздействия в первую очередь на опухоли. Опухолевая ткань отличается от остальных, в том числе и от ткани, из которой она произошла, по своим биохимическим данным, по химической структуре и гистологическому строению.

Можно, например, попытаться, вводя парентерально животному белок той же опухоли (или продукты его распада) в комбинации с тем или другим медикаментом, образующим с данным белком достаточно прочное соединение, добиться элективного воздействия на опухоль. Такова была рабочая гипотеза, лежащая в основе нашей работы. Прежде всего, следовало доказать, что данные, полученные Mascherpa, справедливы и в отношении опухолей.

Методика работы заключалась в следующем: к автолизату из опухоли или соку из нее, полученному выжиманием под гидравлическим прессом, добавлялся в соответствующем количестве азотнокислый кобальт. Животным (мышам) инъецировалось под кожу от 0,5 до 1,5 куб. см автолизата или сока с содержанием от 1,8 до 1,25 мг кобальта. Контрольным животным вводилось то же количество физиологического раствора с таким же количеством кобальта. По истечении 6 час. животное убивалось, опухоль выщипывалась (карцинома Ehrlich'a) и после озоления в золе определялся кобальт по методу Tomula, видоизмененному нами. Чувствительность метода достаточно велика — можно было определять до 0,003 мг кобальта.

В первой группе опытов было 19 животных, из них 10 опытных и 9 контрольных. Как можно видеть из табл. 1 (см. украинский текст), количество кобальта в опухоли очень небольшое. Содержание кобальта в опухолях опытных животных не дает оснований говорить об избирательном отложении кобальта у животных, которым инъецировался сок из опухоли или автолизат с Со. При последующем изучении содержания в органах у мышей (табл. 2) можно было выяснить, что в опухоли вообще откладывается мало кобальта по сравнению с другими органами.

Получив такие результаты, можно было прийти к такому заключению: или белок не является кондуктором кобальта (в противоположность утверждению Mascherpa), или это положение верно лишь в отношении белка опухоли, не обладающего столь резко выраженной специфичностью, как другие органические белки. Поэтому в следующей группе опытов (см. табл. 3) 9 животным вводился сок или автолизат из легких с азотнокислым кобальтом, контрольным же 12 животным — физиологический раствор с той же солью металла или металлизированная сыворотка. При рассмотрении цифр содержания кобальта в легких можно наблюдать, что у опытных животных не отлагается больше кобальта, а, пожалуй, даже наоборот, среднее содержание кобальта в легких контрольных животных несколько больше. Такие данные, находящиеся в противоречии

с опытами Mascherpa, невольно наводят на такую мысль: полученные результаты, возможно, объясняются тем, что в то время, как мы работали с азотнокислым кобальтом, Mascherpa пользовался исключительно металлическим. Поэтому для выяснения этого вопроса были поставлены три группы опытов (см. табл. 4, 5, 6), в которых были соблюдены все условия, описанные в работе Mascherpa.

Металлизированный сок готовился также путем прибавления к полученному (после выжимания под прессом) соку свежее восстановленного водородом порошкообразного металлического кобальта.

При рассмотрении полученных данных можно видеть, что введение кроликам металлизированного сока из легких, мозга, печени, с точным соблюдением всех условий методики Mascherpa, не способствовало элективному отложению кобальта в гомологичных органах.

Полученные данные на 67 животных не дают оснований подтвердить правильность утверждения Mascherpa об избирательном сродстве металлизированного белка к гомологичным органам.

De l'action spécifique des produits de la désagrégation intermédiaire des tissus.

III communication.

Prof. agrégé J. A. Lazaris.

Chaire de Physiologie Pathologique de l'Institut de Médecine de Dniepropetrovsk et Section de Patho-Physiologie à Dniepropetrovsk (Ghef—Prof. F. Bricker).

Nos recherches antérieures, consacrées à l'étude de la spécificité des histolysats, ne permettent pas encore de parler de la possibilité de leur action homoorganique. Cependant, malgré le grand nombre d'investigations qui en nient la spécificité, on ne peut considérer cette question comme définitivement résolue dans le sens négatif. Si, en effet, les expériences fondamentales de Belonovsky et de ses collaborateurs pouvaient être confirmées, la théorie de Touschnov aurait reçu une preuve de plus. Mais les résultats négatifs de ces expériences ne démentent pas encore cette théorie, car il n'est pas nécessaire que de grandes doses même de lysats provoquent dans les tissus des changements, apparents morphologiquement. En outre, il n'est pas clair non plus, pourquoi le colorant colloïdal doit se déposer de préférence dans un tissu homologue, s'il n'est pas lié au lysat et si ce dernier ne provoque pas de modifications notables dans la structure histologique du tissu. Comme les résultats des analyses histologiques et ceux des études des fonctions d'organes ne sont pas suffisamment probants pour abandonner toute étude de l'action spécifique de la désagrégation des tissus, nous nous sommes arrêté sur les recherches, faites au cours de ces dernières années par un pharmacologiste italien — Mascherpa. Cet auteur, en essayant d'établir l'affinité entre l'albumen organique introduit et l'organe d'où il a été extrait, a utilisé ce fait très important, établi par Benedicenti et Rebello, que les jus des tissus d'organes, extraits à l'aide d'une presse de Büchner, mis au contact avec une poudre métallique de Fe, Co, Ni, s'unissaient au métal et acquéraient par là de nouvelles propriétés. En métallisant avec de la poudre de Co le jus du foie, Mascherpa et Callegari ont découvert que le cobalt, lié à l'albumen, servant d'indicateur, se déposait toujours dans le foie en quantités plus grandes, s'il était introduit avec le jus de foie, que dans les expériences de contrôle, où on

l'introduisait avec du sérum. Les auteurs supposent que les albumines introduites se décomposent et que les produits de leur décomposition ont une action organospécifique. En vue de l'objection, très juste, que le foie retient généralement les métaux lourds, Mascherpa a recommencé les mêmes expériences, mais avec du jus des poumons. Les résultats obtenus ont été encore plus frappants. Dans les poumons des animaux, auxquels on introduisait du jus de poumons, on découvrait toujours une petite quantité de cobalt, tandis que ce dernier manquait totalement dans les poumons des animaux qui recevaient du sérum métallisé.

Les travaux de Mascherpa nous ont intéressé à cause de la possibilité d'agir électivement sur les tumeurs en premier lieu. Le tissu tumoral diffère des autres tissus, de même que de celui dont il dérive, par ses propriétés biochimiques, par sa composition chimique et sa structure histologique.

On peut essayer, par exemple, d'agir électivement sur une tumeur en introduisant par voie parentérale l'albumen de la même tumeur (ou des produits de sa désagrégation), combiné à un médicament, avec lequel il forme une composition stable. Telle était l'hypothèse qui a servi de point de départ à nos travaux. Il s'agissait de prouver, avant tout, que les résultats, obtenus par Mascherpa, étaient également justes dans le cas des tumeurs.

La méthode employée était la suivante: à l'autolysat de la tumeur, où au jus qui en était extrait sous une presse hydraulique, on ajoutait une certaine quantité de nitrate de Co. Les souris d'expérience recevaient sous la peau de 0,5 à 1,5 c. c. d'autolysat ou de jus avec 1,8 à 1,25 mgr. de Co. Les animaux de contrôle recevaient la même dose d'eau physiologique avec la même quantité de Co. Au bout de 6 heures l'animal était sacrifié, la tumeur (carcinome de Ehrlich) était extirpée, réduite en cendre et la teneur en Co de la cendre était déterminée d'après le procédé de Tomula, modifié par nous. Ce procédé est assez précis: il permet de déceler jusqu'à 0,003 mgr. de Co.

Le premier groupe était composé de 19 animaux, dont 10 d'expérience et 9 de contrôle. Comme on peut le voir de la table 1 (voir texte ukrainien), la teneur en Co des tumeurs est minime. La quantité de Co, décelé dans les tumeurs d'animaux d'expérience, ne permet pas de conclure à la déposition élective chez les animaux, auxquels on avait injecté du jus de tumeur ou de l'autolysat avec Co. En étudiant par la suite la teneur en Co des organes des souris (table 2), on a pu constater que la tumeur retient relativement peu de Co par comparaison aux organes.

Ces résultats suggèrent les conclusions suivantes: ou bien l'albumen n'est pas un conducteur de Co (contrairement à l'affirmation de Mascherpa), ceci n'est vrai que pour l'albumen de la tumeur qui n'a pas une spécificité aussi nettement marquée que d'autres albumens d'organes. C'est pourquoi dans une autre série d'expériences (voir table 3) on injectait à 9 animaux du jus ou de l'autolysat de poumons avec du nitrate de Co; les 12 animaux de contrôle recevaient de l'eau physiologique avec le même sel, ou du sérum métallisé. En comparant les chiffres de la teneur en Co des poumons, on constate que dans les poumons des animaux d'expérience il ne se dépose pas de plus grandes quantités de Co et, qu'au contraire, la teneur moyenne en Co des poumons des animaux de contrôle est plutôt plus grande. Ces résultats, contraires à ceux de Mascherpa, nous ont induit à en chercher l'explication dans ce fait que, tandis que nous expérimentions avec du nitrate de Co, Mascherpa s'était servi exclusivement de Co métallique. Pour élucider cette question, trois séries d'expériences ont été faites (voir tables 4, 5, 6) où toutes les conditions, décrites par Mascherpa, ont été strictement observées. Le jus métallisé était également préparé avec

du jus exprimé à l'aide d'une presse hydraulique et de la poudre de Co métallique, fraîchement réduit à l'aide d'hydrogène.

En analysant les résultats obtenus, nous avons pu constater que l'introduction aux lapins du jus métallisé de poumons, de cerveau, de foie, avec une stricte observation de la méthode de Mascherpa ne menait pas à une déposition élective de Co dans les organes homologues.

Les résultats des expériences, faites sur 67 animaux, ne permettent donc pas de confirmer la justesse des affirmations de Mascherpa quant à l'affinité élective de l'albumen métallisé avec les organes homologues.