

508281

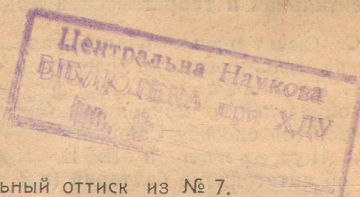
ВРАЧЕБНОЕ ДЕЛО
НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Б. С. СЕНТЮРИН.

21. II

127.

О действии различных ферментов на
изолированные сосуды и сердце.

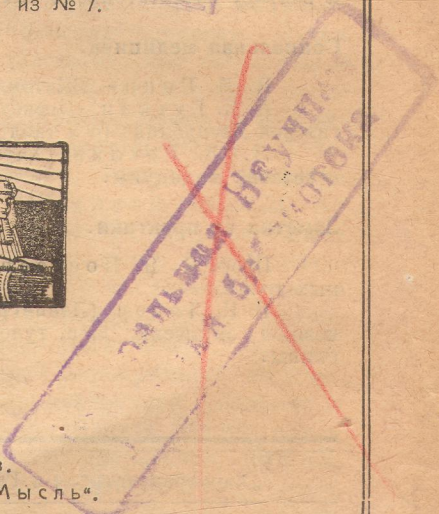


Отдельный оттиск из № 7.

1895
11/31x



Харьков.
„Научная Мысль“.
1925.



58 64

Издательство „НАУЧНАЯ МЫСЛЬ“.

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

„Новости французской медицины и биологии“

Приложение к „Врачебному Делу“.

В 1925 году И-во „НАУЧНАЯ МЫСЛЬ“ выпускает в качестве ежемесячного приложения к журналу „ВРАЧЕБНОЕ ДЕЛО“ специальный, обзорного типа, журнал, издающийся в Париже на русском языке,

под названием

„Новости французской медицины и биологии“

В журнале принимают ближайшее участие:

Achard, Besredka, Hartmann, Legueu, Charles, Richert,
Widal, Weinberg, Calmette.

Подписная цена на год—7 рублей

Допускается рассрочка в течение 3-х месяцев.

Подписчикам журнала „Врачебное Дело“—скидка 10

Исключительное право распространения этого журнала в СССР принадлежит Изд-ву „НАУЧНАЯ МЫСЛЬ“.

Подписка принимается в конторе И-ва: Харьков, Пушкинская и во всех городах Союза у представителей Изд-ва.

V.N. Karazin Kharkiv National University



00972446

2356

Содержание:

Клиническая медицина.

Проф. Н. П. Тринклер (Харьков). О новых перспективах в лечении злокачественных опухолей

К. В. Волков (г. Ядрин, Чувашск. обл.). О вправлении вывихов бедра и плеча.

С. Кофман (Одесса). Солнцелечение при костном туберкулезе и лечение его на Одесских лиманах.

Б. Е. Панкратьев (Июм, Харьк. губ.). Консервативный метод лечения хирургического туберкулеза (с 2 рис.).

Проф. Ф. Г. Яновский (Киев). Клиническое значение запаха.

Прив.-доц. А. М. Корицкий. (Ленинград). К вопросу о застойной гиперемии от страдания периферического сердца.

Прив.-доц. О. С. Парсамов. К вопросу об этиологии внематочной (трубной) беременности (с 3 табл.).

Экспериментальная и теоретическая медицина.

Б. С. Сентюрин (Ленинград). О действиях различных ферментов на изолированные сосуды и сердце (с 6 крив.).

Б. Я. Глазман и С. А. Гросман (Одесса). О количественном определении мочевины помощью окисления ее азотистой кислотой (по способу Samraji) (с 7 табл.).

И. А. Цукерман и И. Е. Минкевич (Ленинград). К вопросу об антагонизме бактерий (с 4 табл.).

Социальная медицина.

В. В. Гинце (Житомир). К распознаванию халикоза.

А. Я. Гуткин (Оренбург). Материалы по голоду в Киргизской Республике (с 5 табл.).

Л. Л. Рохлин (Харьков). Врачебная тайна в условиях советской медицины.

Заметки из практики.

Проф. Я. Я. Пестоев (Харьков). К вопросу об инородных телах.

Б. И. Лякер (Ленинград). Случай острой разлитой подкожной эмфиземы шеи, туловища и рук после ушиба головы и спины.

24. II

127

Из Фармакологической Лаборатории Военно-Медицинской
Академии (проф. Н. П. Кравков †).

О действии различных ферментов на изолированные сосуды и сердце *).

Б. С. Сентюрина (Ленинград).

(С 6 крив.).

Метод изолированных органов, применявшийся Н. П. Кравковым и его учениками и давший возможность решения многих фармакологических вопросов, указал на путь изучения функций желез внутренней секреции. При изучении свойств оттекающей из вен изолированных эндокринных желез жидкостей Н. П. Кравков обратил внимание на то, содержатся ли в этих жидкостях ферменты. Путем опытов ему удалось установить диастатические ферменты в панкреатической жидкости. При дальнейшем изучении этого вопроса Н. П. Кравков обнаружил ферменты и в жидкостях, полученных из других эндокринных желез, как то: testiculi, gl. thyreoidea, надпочечники, хотя и в меньших количествах. Далее, опыты Г. Л. Шкавера показали, что жидкости названных желез содержат также и оксидирующие ферменты. Так как условия изоляции желез внутренней секреции не допускают мысли о попадании в состав оттекающей жидкости названных ферментов извне, приходится признать, что выработка ферментов является неотъемлемой частью деятельности каждой эндокринной железы. Таким образом, каждая из желез внутренней секреции в числе прочих веществ постоянно посылает в общий поток кровообращения известное количество ферментов, которые могут так или иначе действовать на организм. В виду этого, возник вопрос о значении ферментов в оттекающих жидко-

*) Доложено на 13 заседании Терапевтического О-ва имени С. П. Боткина.

стях и необходимости изучения их фармакологического действия. По предположению покойного Н. П. Кравкова и под его ближайшим руководством мы подвергли изучению действие ферментов на изолированные органы, в первую очередь—на сосуды и сердце.

О влиянии ферментов на организм существуют указания различных авторов (Kussmaul, Edelburg, Hildebrand, Граменицкий и мн. др.), которые вводили подкожно или внутривенно растворы ферментов—панкреатин, диастазу и т. д. Результаты исследований названных авторов получились не вполне согласные, но в общем сводятся к следующему: после введения ферментов у животных появляется повышение 10 , одышка; при вскрытии бросаются в глаза кровоизлияния на слизистых и серозных оболочках, а также паренхиматозных органах. Что же касается действия ферментов на сердечно-сосудистую систему, то на это, насколько нам известно, литературных указаний нет, если не считать работы Мигая, который изучал влияние панкреатического сока, между прочим, и на периферические сосуды.

Для изучения действия ферментов мы пользовались методикой исследования изолированных органов, принятой в лаборатории, разработанной и описанной Кравковым, Писемским; о состоянии сосудистой стенки мы судили по количеству оттекающей жидкости в единицу времени. Опыты нами были поставлены на 29 ушах кролика, 3 почках собаки, 2 почках кролика и 23 сердцах лягушки и 9 надпочечниках. Мы пользовались как крепкими (1 : 1000), так и слабыми (до 10⁻³²) концентрациями. Работа над последними была особенно интересна тем, что с одной стороны приближала эксперимент к условиям живого организма, где ферменты находятся в весьма больших разведениях, а с другой—сводила в минимум, если не устраняла действие посторонних примесей, содержащихся в препаратах.

Что касается вопроса, действуют ли ферменты в больших разведениях, то на это, по имеющимся литературным данным, можно ответить утвердительно, так как Duclaux установил, что 1 часть химозина может свернуть 250.000 частей казеина. Если же рассматривать ферментацию с точки зрения катализа, то интересны данные Bredig о том, что коллоидная платина в разведении 1 грамм-атом на 70 миллионов литров воды еще оказывает каталитическое действие на перекись водорода. Наконец, можно указать на исследования Н. П. Кравкова, которые обнаружили, что и такие разведения диастазы, как 10⁻³² не утрачивают своего специфического действия на крахмал.

Для наших работ мы пользовались: во-первых, препаратами фирмы Merck'a животного (птиалин, пепсин, панкреатин) и растительного (диастаза, рарауотин) происхождения; во-вторых, мы пользовались любезно предоставленными М. Я. Галвядо им самим полученными ферментами. Эти ферменты имеют вид прозрачной, бесцветной жидкости, не дающей реакции на белок. Удельный вес 1,0000; плотных веществ 0,0002%, электропроводность (по Кольрайшу) 18500

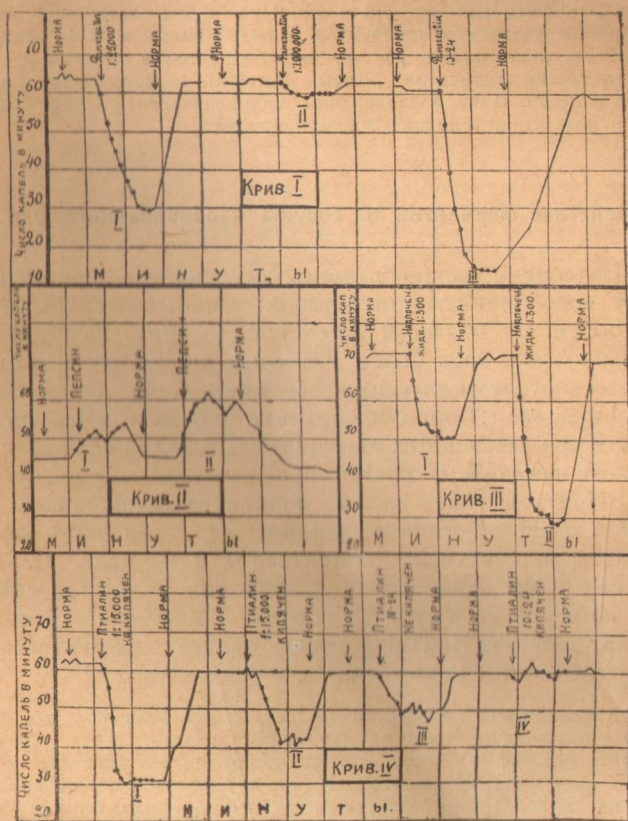
омов; РН—8,07 (цит. по работе Галвяло). Мы пользовались ферментами, полученными из крови, желудка и поджелудочной железы. Растворение указанных ферментов производилось в R.-L. жидкости, если не наступало полное растворение ферментов (в опытах с крепкими концентрациями ферментов фирмы Merck'a), то применялся фильтрованный раствор. Нами исследованы периферические сосуды—ухо кролика, и внутренние—почки собаки и кролика.

Действие ферментов на сосуды изолированного уха.

На сосуды изолированного уха кролика ферменты действуют ясно-суживающим образом; такие концентрации, как 1:10.000, могут низвести истечение до нуля. Разведения в 1:100.000 обладают более слабым, но все же ясно-выраженным сосудосуживающим свойством; еще более слабые разведения, как 1:1.000.000 оказывают и более слабое действие. Однако, при дальнейших разведениях, вслед за периодом едва заметного влияния, наступает вновь усиление сосудосуж. действия. При чем более слабые концентрации начинают оказывать более отчетливое влияние на сосудистую стенку, чем растворы сильных концентраций (см. крив. I). Применяемые нами наибольшие разведения в 10^{-32} , повидимому, вовсе не есть предел, за границей которого ферменты уже не действуют. Повидимому, предел чувствительности сосудистой стенки простирается гораздо шире.

Суживающими свойствами на сосуды уха обладают все исследованные нами ферменты, но в одинаковых концентрациях, *ptyalin* и *pancreatin* оказывают более сильное действие, чем диастаза и ферменты Галвяло. Последние, т. е. ферменты Галвяло, благодаря их сильной разведенности, в таких концентрациях, как 1:100, 1:1000 действуют слабо, но в разведениях, как 10^{-24} , 10^{-32} это действие усиливается и становится значительным. Для полного ознакомления с сосудосуживающим характером действия ферментов мы пропускали через сосуды уха растворы ферментов при t^0 тела (в наших опытах— 38^0C), при чем обнаружили, что при t^0 тела ферменты оказывают более сильное влияние, чем те же концентрации при комнатной t^0 . Это явление можно отчасти объяснить тем, что t^0 тела в то же время является t^0 optimum'a действия ферментов. При длительных пропусканиях ферментов обнаружилось, что наиболее сильными сосудосуживающими свойствами ферменты обладают в начале пропускания—на 4—6 минуте, далее просвет сосудов начинает немного расширяться, хотя не доходит до первоначальной нормы. После же смены раствора фермента на чистую R.-L. жидкость просвет сосудов быстро приходит к норме. Наши данные относительно действия ферментов на сосуды уха стоят в согласии с результатами исследований Мигая, который, испробовав действие панкреатина (Merck'a) без примесей кишечного сока, получил при работе на изолированном ухе также сужение.

Крив. I, II, III и IV.



Крив. I. Изолированное ухо кролика.

I. Pancreatin 1:25.000; II. Pancreatin 1:1.000.000. III. Pancreatin 10⁻²⁴.

Крив. II. Изолированная почка собаки.

1. Пепсин 1:25.000. 2. Пепсин 10⁻³².

Крив. III. Изолированное ухо кролика.

I. Надпочечниковая жидкость, собранная до пропускания птиалина, в разведении 1:300. II. Та же жидкость, но собранная во время пропускания птиалина, в разведении 1:300.

Крив. IV. Изолированное ухо кролика.

I. Птиалин 1:15.000 не кипячен. II. Птиалин 1:15.000 кипячен. III. Птиалин 10⁻²⁴ не кипячен. IV. Птиалин 10⁻²⁴ кипячен.

Действие ферментов на сосуды почки.

Опыты на почках кроликов и собак производились с концентрациями ферментов от 1:10.000 до 10^{-32} . При этом обнаружилось, что ферменты на сосуды почки действуют иначе, чем на сосуды уха, именно: сосуды уха на пропускание реагируют сужением, сосуды же почки отвечают расширением. Сосудо-расширяющими свойствами обладают и такие концентрации, как 10^{-32} , которые оказывают более сильное действие, чем растворы более крепких концентраций (см. крив. II—стр. 4).

Действие ферментов на изолированное сердце лягушки.

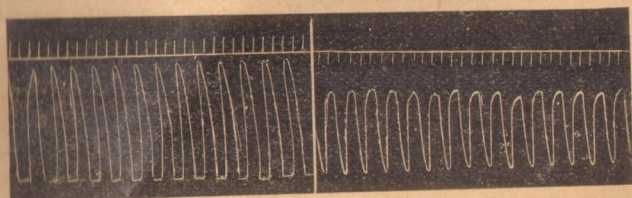
Опыты на изолированном сердце лягушки были проведены по методике Березина, принятой в лаборатории. Действие ферментов на сердце довольно сложное. Здесь требуется различать: 1) взятые концентрации ферментов, 2) состояние работы сердца. Неусталое сердце, работающее правильно, при применении крепких концентраций дает падение амплитуды, урежение ритма и, если концентрация достаточно крепка,—диастолическую остановку. При применении же более слабых растворов мы получаем незначительный эффект: либо слабое понижение амплитуды, либо очень незначительные ее повышения (см. крив. V). Значи-

Крив. V.

A

B C

D



Крив. V. Сердечная кривая № 1. Действие диастазы на неустоленное сердце лягушки.

AB—нормальная деятельность сердца. CD—на 3-ей минуте пропускная диастазы 1:10.000.

тельно сильнее оказывается действие ферментов на усталое, слабо или неправильно сокращающееся сердце. В этих случаях ферменты оказывают сильное возбуждающее действие, аритмичность исчезает, сердце начинает сокращаться пра-

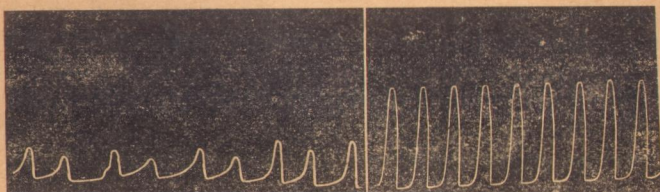
вильно, амплитуда сердечных сокращений значительно увеличивается, ритм резко ускоряется (см. крив. VI).

Крив. VI.

A

B C

D



Крив. VI. Сердечная кривая № 2. Действие фермента д-ра Галвяло на утомленное сердце лягушки.

AB — нормальная деятельность сердца. CD — на 3-ей минуте действия фермента д-ра Галвяло 1:100.

Такое возбуждающее действие на усталое сердце оказывают ферменты в слабых и крепких концентрациях; только первые повышают сердечную деятельность не так значительно, как вторые. Исключением из этого составляют опыты с минимальными дозами (10^{-24} , 10^{-32}), которые часто действуют сильнее, чем концентрации более крепкие. Возбуждающее действие на деятельность сердца оказывают все наши исследованные ферменты; но диастаза оказывала более сильный эффект, чем в тех же концентрациях *ptyalin*, *pancreatin*. Длительные опыты на сердце показывают, что после увеличения амплитуды сердечных сокращений через некоторое время наблюдается ее падение. Но все же амплитуда остается выше, чем во время протекания нормальной R-L. жидкости. При смене фермента на чистую R-L. жидкость, усиление и учащение ритма остается на некоторое время и лишь постепенно падает.

Из всего вышеизложенного видно, что ферменты обладают ясным характером действия на сосуды и сердце, поэтому интересно было выяснить, как действуют ферменты на другие органы, хотя-бы на железы внутренней секреции. Наиболее разработанной железой в лаборатории является надпочечник (Шкавера и Кузнецов, Николаев).

Действие ферментов на секрецию надпочечника.

Наши опыты были произведены на 3 железах рогатого скота; изоляция была произведена через несколько часов после смерти животного. Пропуская через сосуды изолированного надпочечника ферменты (*pancreatin*, *ptyalin*, *pepsin*, диастазу, ферменты д-ра Галвяло), мы обнаруживали усиление секреции надпочечника, бывшее в некоторых

случаях весьма значительным. Это увеличение секреции обнаруживалось колориметрической реакцией Folin'a, которая дает более интенсивно синее окрашивание надпочечной жидкости, собранной во время пропускания ферментов. Кроме того, жидкость, собранная во время пропускания ферментов, обладает более сильным суживающим действием на сосуды изолированного уха (см. крив. III—стр. 6).

При изучении действия ферментов перед нами часто вставал вопрос—какого рода вещества обладают вышеуказанными свойствами: фермент ли, как таковой, или же эти свойства нужно приписать посторонним примесям, входящим в состав исследованных веществ, главным образом, белкам. Для решения этого вопроса мы провели опыты в двух направлениях: с одной стороны, мы пользовались ферментами Галвьяло, которые, как указывалось выше, отличаются своей чистотой. Результаты опытов с ферментами Галвьяло по своему характеру схожи с продажными ферментами. Если принять во внимание, что в этих ферментах находится около 0,000:0/0 плотного остатка, а эти растворы разводятся еще в громадное число раз (опыты с минимальными дозами), то говорить о сильном влиянии примесей, в виду чрезвычайной их незначительности, не приходится. Ферменты же, как тела, которые неизвестным нам образом заставляют материю проявлять заложенную в ней энергию, сами не вступая в реакцию, вследствие этого могут действовать на ткани в таких ничтожных дозах, как 10⁻³².

Другим путем для выяснения вопроса, что же действует—ферменты ли или посторонние примеси (главным образом, белки), явились опыты, давшие возможность разрушить ферменты, не затрагивая при этом белков. Таким способом является кипячение, к которому мы и прибегли. Доказанное Граменицким свойство ферментов чрез некоторое время вновь восстанавливать свои утраченные свойства (так называемая „регенерация“ ферментов), могла не приниматься во внимание, в виду того, что регенерация наступает приблизительно через 24 часа, наши же исследования велись не позднее 1—2 часов после кипячения ферментов. При кипячении ферментов фирмы Merck'a повышается либо сильная опалесценция раствора, что наблюдалось после кипячения пепсина, диаставы, либо хлопчатый осадок при кипячении птиалина, панкреатина. Техника приготовления кипяченого раствора, которым мы пользовались, следующая: после 15—20-минутного кипячения раствор охлаждался до комнатной ¹⁰ и к нему по каплям прибавлялась едкая щелочь, в наших случаях 10/0 NaOK, до растворения хлопьев и просветления раствора. Вследствие прибавления NaOK, щелочность раствора несколько повышается, поэтому для единообразия в раствор некипяченных ферментов, служащий для сравнения, прибавлялось такое же количество щелочи. Этот способ имеет еще другую выгодную сторону. Ферменты, как, напр., диастаза, птиалин, именно в щелочной среде проявляют более сильное действие; R.-L. жидкость же является средой, обладающей очень слабой щелочной реакцией. Таким путем мы получали жидкость с примесью первоначального количества белка в растворе, тогда как фермент уничтожен.

Следуя этим двум путям, мы получили следующие данные:

На *изолированном* уже кролика. После кипячения раствора крепкой концентрации, напр., 1:10 000 сосудо-суживающий эффект ослабляется. Слабые растворы, как 10^{-24} , 10^{-32} и соответствующие разведения ферментов д-ра Галвяло, дававшие до кипячения ясный сосудо-суживающий эффект, после кипячения или совсем перестают действовать или их действие совсем незначительно (см. крив. IV—стр. 6).

Аналогичные результаты мы получили и на *сосуды изолированной почки*. После кипячения сосудорасширяющее действие в слабых концентрациях почти совсем исчезает.

На *изолированное сердце лягушки* малые дозы после кипячения перестают давать или дают повышение амплитуды в значительно меньшей степени. Крепкие же концентрации становятся более токсичными. Это явление находит себе объяснение, если, во-первых, принять во внимание, что белки после нагревания становятся более токсичными (Скородумов); а, во-вторых, тем, что в этих растворах ферменты, благодаря кипячению, разложились и не могут оказать возбуждающего действия на работу сердца. Поэтому увеличение токсического действия за счет кипячения белка и отсутствия ферментов, действующих возбуждающе на сердце, и создает картину, которую мы и видели при работе с кипяченым ферментом в крепких концентрациях.

Кроме того, доказательством того, что действуют именно ферменты, а не примеси, говорит и то обстоятельство, что ферменты действуют на сердце несколько отлично от белков. Так, при пропускании раствора белка через сердце вслед за возбуждением наступает вскоре падение амплитуды, урежение ритма, даже по сравнению с нормой (Скородумов). Этой картины при применении ферментов мы не наблюдали. Ферменты, которые действуют возбуждающе в первые минуты, продолжают так действовать и в дальнейшем, давая лишь очень незначительное понижение амплитуды и сердечных сокращений, которая (амплитуда) остается всегда выше, чем при пропускании нормальной R.-L. жидкости.

На основании наших исследований мы все же не беремся решить вопроса—чему же приписать роль действующего начала—ферменту ли или сопровождающим его примесям, но приняв во внимание, что в продажных препаратах мы имеем дело, во-первых, с примесями белков, а во-вторых, с самими ферментами, которые, как теперь склонны думать, являются веществами белкового характера, то разницу в действии некипяченых и кипяченых ферментов мы можем отнести за счет угасания деятельности ферментов. Как мы упоминали выше, особенно отчетливо это явствует в опытах с минимальными дозами, т. е. в тех опытах, где о материи не может быть и речи, где действие мы должны приписать уже не ей, а энергии.

В заключение нужно упомянуть, что на основании вышеприведенных данных, которые свидетельствуют о присутствии ферментов в жидкостях, вытекающих из вен изолированных эндокринных желез, мы должны признать, что в этих «жидкостях» (Шкавера и Кузнецов, Николаев, Кузнецов, Шкавера и Сентюрин, Шкавера и Кочергин) какую-то часть действия мы должны приписать присутствию в них именно ферментов. Но как велико это действие, а также, как изменятся действие «жидкости» от присутствия ферментов—этот вопрос нами не затрагивался и составит предмет будущих исследований.

В ы в о д ы.

1. Ферменты действуют на сосуды уха суживающим образом. 2. На сосуды уха ферменты действуют и в таких концентрациях, как 10^{-82} . 3. На сосуды почки ферменты действуют расширяющим образом как в крепких ($1:10.000$), так и в слабых концентрациях (10^{-82}). 4. На изолированное сердце лягушки: а) на неусталое, хорошо работающее, сердце сильные концентрации действуют угнетающе, слабые —оказывают незначительное действие; б) на усталое, слабосокращающееся сердце сильные и слабые концентрации ферментов действуют возбуждающим образом. 5. На секрецию изолированного надпочечника ферменты действуют возбуждающим образом. 6. Кипячение ферментов: а) крепкие концентрации после кипячения действуют на сосуды слабее, на сердце—более токсично; б) слабые концентрации после кипячения почти перестают действовать.

Л и т е р а т у р а.

Шкавера и Кочергин. Op. cit. Kussmaul. D. Arch. f. kl. M. 1874, т. 14. Edelburg. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1880, т. 12. Hildebrand. Arch. f. path. Anat. u. Phys. 1890, т. 121. Граменицкий. Р. Врач № 21, 1910. Мигай. Zeitschr. f. d. exp. Med. 1923, Bd. 37, Н. 4/6. Кравков. Zschr. f. exp. Med. Bd. 27, Н. 3/4. 1922. Писемский. Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 156, 1914, Р. Врач. 1912, № 8. Duclaux. Цит. по Arthus. Thèses de Paris 1896. Bredig. Zschr. f. phys. Chem. Bd. 31, 1899, Bd. 37, 1901, Biochem. Z. Bd. 6, 1907. Галвьяло. Врач. Газета 1924, № 5. Березин. Р. Врач 1912, № 6; Pfl. Arch. f. d. ges. Phys. 150, 1913. Шкавера и Кузнецов. Zschr. f. d. exp. Med. 27, Н. 3/4, 1922. Николаев. Zschr. f. d. exp. Med. 42, Н. 1/3, 1924. Folin, Cannan and Denis. Z. of biol. Chem. 13, 447, 1913. Граменицкий. Р. Врач № 49, 1908; дис. Петр. 1910. Скородумов. Zschr. f. d. exp. Med. Bd. 37, Н. 3/6, 1923. Кузнецов. Op. cit. Шкавера и Сентюрин. Op. cit.