

О влиянии разлитого торможения у лягушки на эффект от действия разных раздражителей.

(Предварительное сообщение).

А. Б. Фельдман (Харьков).

Группа общей физиологии нервной системы (зав. — А. Б. Фельдман) отдела физиологии Украинского института экспериментальной медицины (директор — проф. Я. И. Лифшиц).

Можно различать две формы процесса торможения в центральной нервной системе.

1. Торможение, относительно локализованное в определенных центрах, нарушающее ход определенных реакций; существует какая-то внутренняя связь между ним и возбуждением других центров — это так называемое интрацентральное торможение Орбели.

2. Торможение, относительно разлитое, отражающееся, напр., на рефлекторных реакциях, получаемых при раздражении любого участка данной рецепторной поверхности. Эту форму мы предлагаем назвать разлитым торможением. Оно впервые установлено и изучено И. М. Сеченовым, который установил следующие ее формы:

1. Так называемое Сеченовское торможение, наступающее при наложении соли на зрительные бугры.

2. Торможение при электрических раздражениях (Сеченов применял частые индукционные токи) чувствительных нервов.

3. Торможение при химических раздражениях чувствительных нервов. Химические и электрические раздражения чувствительных нервов могут вызывать также рефлекторные движения животного. Химические раздражения вызывают двигательные процессы при большей силе их, чем та, которая вызывает торможение кожных рефлексов. Электрические раздражения, наоборот, при меньшей силе вызывают двигательное возбуждение, при большей — наряду с таковым — угнетение кожных рефлексов. Движения нарушают исследование процесса торможения при электрическом раздражении нервов, если только не применить специальный прием „вкрадывание“ (по Сеченову) — т. е. медленное непрерывное усиление раздражений.

В предшествующей работе мы установили, что если подвергнуть чувствительный нерв электрическим раздражениям малой частоты (2—5 замыканий первичной цепи индуктора в секунду), то такое раздражение оказывает на центральную нервную систему то же действие, что и химические раздражители, приложенные к чувствительному нерву. Именно при меньшей силе раздражения наступает торможение кожных рефлексов, при большей силе — рефлекторные движения. Процесс „вкрадывания“ удастся значительно легче достигнуть посредством редких раздражений, чем при применении частых. Этот способ вызывания разлитого торможения (редкими раздражениями) дает возможность изучать различные особенности этого процесса, не осложненного двигательными явлениями и легко подающегося дозированию.

Является важной следующая проблема — как отразится процесс разлитого торможения на эффектах от действия различного типа раздражителей. По этому вопросу имеются важные данные в работах Сеченова, который установил, что при его торможении угнетен эффект от химических раздражений кожи при неизменности эффекта на механические

ее раздражения. При торможении кожных рефлексов, вызванном химическим раздражением чувствительного нерва, не изменяется порог от фарадического раздражения чувствительного нерва. То же установил Широкий по отношению к Сеченовскому торможению.

В настоящей работе мы вызывали торможение редкими раздражениями чувствительного нерва (2 перерыва первичной цепи в секунду) и исследовали влияние его на эффект от разных, определенного типа, раздражений.

Опыты производились на лягушках без полушарий. С одной или с обеих сторон отпрепаровывался седалищный нерв и брался на лигатуру, причем нижняя конечность отрезалась.

В предыдущей нашей работе имеются данные о том, что редкие раздражения (2 перерыва цепи в секунду) дают затормаживание рефлекса Тюрка — при такой силе этих редких раздражений, которая еще не дает двигательных процессов. В данной работе мы прежде всего поставили задачей выяснить, как отразится вызванное указанным способом разлитое торможение на эффекте от раздражения чувствительного нерва частыми электрическими раздражениями.

Определялся порог рефлекторной возбудимости при раздражении седалищного нерва частыми токами (500 перерывов первичной цепи в секунду). Затем к противоположному седалищному нерву прикладывались редкие тормозящие раздражения и через 2—6 минут после начала их действия, на фоне этого действия, повторялось измерение порога рефлекторной возбудимости с первого седалищного нерва. Опыты показали, что редкие тормозящие раздражения при силе их, еще не дающей двигательных процессов, не вызывают повышения указанного порога рефлекторной возбудимости, а, наоборот, он иногда понижается. В ряде опытов тормозящие раздражения усиливались путем „вкрадывания“ и доводились до значительной силы, не вызывая при этом рефлекторных движений. Только в тех опытах, в которых удавалось довести их „вкрадыванием“ до очень большой силы (14—10 см расстояния катушек), наблюдалось небольшое (на несколько сантиметров) повышение порога рефлекторной возбудимости (табл. 1).

Чем следует объяснить тот факт, что разлитое торможение при той его интенсивности, которая полностью затормаживает рефлекс на раздражение кожи кислотой (так называемый рефлекс Тюрка), не отражается на эффекте от частых электрических раздражений чувствительного нерва? Здесь следует прежде всего учесть, что рефлекторная реакция при рефлексе Тюрка наступает после длительной суммации возбуждений в центрах, притекающих к ним с раздражаемой кожной поверхности (рефлекторное выдергивание лапки происходит через несколько секунд от начала действия кислоты на кожу).

Мы поставили ряд опытов, в которых „тормозимым“ электрическим раздражениям придавался такой характер, чтобы они давали рефлекторный эффект после медленной длительной суммации. Именно применялись редкие раздражения (напр. 1,5 замыкания первичной цепи в секунду) при известной их силе (иногда приходилось применять очень значительную силу, напр. 8 см катушек); они дают значительный эффект только после многих раздражений (т. е. после многих замыканий цепи), — следовательно, через несколько секунд от начала их действия. В большинстве опытов редкие тормозящие раздражения при силе, еще не дающей рефлекторных движений, вызывают затормаживание эффекта от редких раздражений чувствительного нерва (табл. 2). Затормаживание это — обычно полное (т. е. эффект исчезает, не появляясь даже после очень большого числа замыканий редких токов). Если „вкрадыва-

ванием" увеличить силу тормозящих раздражений, то во всех опытах достигается полное исчезновение эффекта от редких раздражений чувствительного нерва. Редкие тормозящие раздражения, уже затормаживающие эффект от указанных редких, "медленно суммирующихся" раздражений, не влияют совершенно на эффект от частых раздражений.

Далее нами был поставлен ряд опытов торможением эффекта от электрического раздражения кожи. Раздражалась кожа стопы биполярно (два тонких электрода, обмотанных влажной ватой) или псевдоуниполярно: в одной серии опытов частыми раздражениями (500 замыканий первичной цепи в секунду), а в другой серии — редкими (1,5 замыкания в секунду), дающими рефлекторный эффект после длительной суммации (большого числа замыканий). Полученные результаты вполне аналогичны результатам опытов с электрическим раздражением чувствительных нервов. При определенной силе различных торможений (иногда без применения, иногда с применением „вкрадывания“) тормозится только эффект от редких раздражений, действующих после длительной суммации (табл. 3.).

Угнетение эффекта от частых электрических раздражений получалось в незначительном числе опытов, в которых удалось получить очень большую силу разлитого торможения.

На основании описанных опытов мы приходим к следующему заключению.

На фоне разлитого торможения нервные центры могут возбуждаться, и эффекты повторных возбуждений могут складываться, но при условии быстрого их следования. При значительном интервале между возбуждениями, идущими к центрам, след от одного исчезает до появления другого.

Следует предположить, что при разлитом торможении уменьшена способность центра к удерживанию следа от бывшего в данном центре возбуждения, и что это является одной из важных особенностей процесса разлитого торможения, по крайней мере, при определенной его интенсивности.

Выводы.

Мы исследовали влияние разлитого торможения у лягушки, вызванное установленным нами в прежней нашей работе способом (редкими электрическими раздражениями чувствительного нерва — 2 — 5 замыканий первичной цепи индуктора в секунду) на эффект от действия различных раздражителей.

Мы установили следующее:

1. При известной силе процесса разлитого торможения порог рефлекторной реакции от электрических раздражений не понижается.

2. Если подвергнуть чувствительный нерв редким электрическим раздражениям, дающим рефлекторный ответ не сразу, а в результате длительной суммации (через несколько секунд), то эффект от таких раздражений легко угнетается при разлитом торможении.

3. Порог электрических (частых) раздражений кожи не падает при известной силе разлитого торможения.

4. Если подвергнуть кожу редким электрическим раздражениям, дающим рефлекторный ответ после длительной суммации, то эффект таких раздражений угнетается при данной силе разлитого торможения.

5. При очень большой силе разлитого торможения могут угнетаться эффекты и от частых электрических раздражений чувствительного нерва и кожи.

В общем, при известной силе разлитого торможения угнетаются эффекты от раздражителей, действующих путем медленно нарастающей длительной суммации.

Надо предположить, что при известной силе разлитого торможения меняются функциональные свойства нервных центров, т. е. уменьшается способность к удерживанию следа от предшествующего раздражения. Поэтому раздражения малой частоты не дают эффекта.

De l'influence de l'inhibition généralisée chez la grenouille sur l'effet produit par certains excitants.

(Communication préliminaire.)

A. B. Feldmann.

Sous-section de Physiologie du système nerveux (chef—A. B. Feldmann) de l'Institut de Médecine Expérimentale d'Ukraine (Directeur—Prof. J. I. Lifschitz).

On peut distinguer deux formes du processus d'inhibition dans le système nerveux central. Une de ces formes est représentée par l'inhibition relativement localisée dans les centres déterminés, qui modifie le cours de certaines réactions, et qui est liée d'une certaine façon à l'excitation d'autres centres — c'est ce qu'on appelle l'inhibition intracentrale d'Orbeli.

La deuxième forme est celle d'une inhibition relativement généralisée qui agit, par exemple, sur les réactions réflexes, dues à l'irritation d'un point quelconque de la surface réceptrice donnée. L'auteur propose de désigner cette espèce d'inhibition comme inhibition généralisée. I. M. Séтчénov le premier a découvert et étudié l'inhibition généralisée. Il a établi les formes suivantes de cette inhibition:

1. L'inhibition, dite de Сétчénov, provoquée par l'application du sel sur les thalanii optici.

2. L'inhibition provoquée par l'irritation électrique des nerfs sensitifs (Сétчénov se servait de courants induits à haute fréquence).

3. L'inhibition provoquée par l'irritation chimique des nerfs sensitifs.

Les irritants chimiques et électriques des nerfs sensitifs peuvent également provoquer chez l'animal des mouvements réflexes. Les irritants chimiques provoquent des mouvements lorsqu'ils sont appliqués en des quantités plus grandes que celles qui provoquent l'inhibition des réflexes cutanés. Les irritants électriques, au contraire, provoquent l'excitation motrice, quand ils sont plus faibles et, de plus une inhibition des réflexes cutanés, quand ils deviennent plus, forts. Les mouvements mettent un obstacle à l'étude du processus d'inhibition lors de l'excitation électrique des nerfs si l'on n'emploie un procédé spécial — „l'insinuation“ (d'après Сétчénov), c'est à dire une augmentation continue et lente de l'excitation.

Dans son travail l'auteur a constaté que si l'on excite un nerf sensitif à l'aide d'un courant électrique de faible fréquence (2—5 interruptions du circuit primaire par seconde) ce genre d'excitation exerce sur le système nerveux central la même action que les irritants chimiques, appliqués sur le nerf sensitif, c'est à dire qu'en présence d'une irritation plus faible une inhibition des réflexes cutanés a lieu, et qu'une plus forte irritation est suivie de mouvements réflexes.

On réussit à réaliser plus facilement „l'insinuation“ à l'aide d'excitations espacées qu'à l'aide d'excitations fréquentes. Cette manière de provoquer l'inhibition généralisée à l'aide d'excitations espacées permet d'étudier les particularités de ce processus non compliqué de phénomènes moteurs

qui se prête facilement au dosage. Il importe de savoir l'effet qu'aura l'inhibition généralisée sur les résultats d'action des différents irritants. A ce sujet il y a des indications très importantes dans les travaux de Sétchénov qui a établi que lors d'une inhibition dite Sétchénovienne l'effet des irritations chimiques de la peau est inhibé, celui des irritations mécaniques restant le même. Avec l'inhibition des réflexes cutanés, provoquée par l'irritation chimique du nerf sensitif, la barrière créée par l'excitation faradique du nerf sensitif, reste intacte.

Shiroky a constaté le même phénomène dans le cas de l'inhibition de Sétchénov. Dans ses recherches l'auteur provoquait l'inhibition à l'aide d'excitations espacées du nerf sensitif (2 interruptions du circuit primaire par seconde) et cherchait à en établir l'effet sur l'action de différents irritants d'un type déterminé.

Les expériences étaient faites sur des grenouilles décérébrées, chez lesquelles le nerf sciatique était dégagé d'un seul côté, ou des deux, et lié, l'extrémité inférieure étant amputée. Dans un travail antérieur l'auteur fait remarquer que les excitations espacées (2 interruptions du circuit par seconde) inhibent les réflexes de Turck à une intensité insuffisante pour provoquer un effet moteur.

Dans le présent travail l'auteur s'est proposé d'établir l'influence que l'inhibition généralisée provoquée par ce moyen exerce sur l'effet de l'irritation d'un nerf sensitif par des excitations électriques fréquentes. Il déterminait d'abord la barrière de l'excitabilité réflexive lors de l'excitation du nerf sciatique par des courants de haute fréquence (500 interruptions du circuit primaire par seconde). Ensuite des irritations inhibitrices espacées étaient appliquées au nerf opposé et 2—6 minutes après le commencement de leur action on mesurait la barrière d'excitabilité réflexive du premier nerf sciatique. Les expériences ont montré que les irritations inhibitrices espacées, dont la force n'était pas encore suffisante pour provoquer des mouvements, non seulement ne font augmenter cette barrière d'excitabilité réflexive mais la font quelquefois baisser. Dans une série d'expériences les irritations inhibitrices étaient renforcées par „l'insinuation“ et portées à une valeur considérable sans provoquer pour cela de mouvements réflexes. Ce n'est que dans celles des expériences où à l'aide de l'insinuation on avait réussi à rendre les irritations très fortes (14—10 cm. de distance entre les bobines) qu'on pouvait observer une augmentation de la barrière de l'excitabilité réflexive (de gg. centimètres). Voir tabl. 1.

L'auteur a cherché à expliquer ce fait où l'inhibition généralisée ayant atteint le degré de force suffisant pour inhiber complètement le réflexe, provoqué par l'irritation de la peau par un acide (réflexe de Turck), ne modifie en rien l'effet des excitations électriques fréquentes du nerf sensitif. Ici il faut tout d'abord tenir compte de ce fait que la réaction réflexive qui suit le réflexe de Turck, apparaît après une sommation prolongée dans les centres des excitations qui y parviennent de la surface cutanée irritée (le retrait réflexe de la patte a lieu quelques secondes après que l'application de l'acide sur la peau eut commencé d'agir). L'auteur a fait une série d'expériences où les excitations électriques „inhibées“ étaient de nature à provoquer un réflexe après une sommation lente et prolongée. Notamment des irritants espacés étaient employés (1,5 interruptions du circuit primaire par seconde), d'une certaine force (parfois on était obligé d'atteindre une force considérable, jusqu'à 8 cm. de distance entre les bobines); ces irritants ne donnaient d'effet qu'après plusieurs irritations (c'est à dire après plusieurs interruptions du courant), c'est à dire quelques secondes après qu'ils eussent commencé d'agir. Dans la plupart des expériences les irritations inhibitrices, n'ayant pas encore atteint la force nécessaire pour

produire des mouvements réflexes, provoquent l'inhibition de l'effet des irritations espacées du nerf sensitif (table 2). Cette inhibition est ordinairement totale (c'est à dire l'effet disparaît sans réapparaître même après un grand nombre d'interruptions de courants à faible fréquence). Si l'on fait augmenter la force des irritations inhibitrices à l'aide de l'insinuation, l'effet de l'irritation espacée du nerf sensitif disparaît dans toutes les expériences.

Les irritations inhibitrices espacées suffisantes pour inhiber l'effet des dites irritations espacées à „sommation lente“ n'ont aucune influence sur l'effet des irritations fréquentes.

Ensuite l'auteur a fait une série d'expériences avec l'inhibition de l'effet de l'irritation électrique de la peau. Il excitait la peau de la plante du pied bipolairement à l'aide de deux électrodes de faible section, entourées d'une couche d'ouate humide, ou par la méthode pseudounipolaire, dans une série d'expériences par des excitations fréquentes (500 interruptions du circuit primaire par seconde), dans une autre série — par des excitations espacées (1,5 interruption par sec.) qui donnent un effet réflexe après une sommation prolongée (d'un grand nombre d'interruption). Les résultats obtenus sont analogues à ceux des expériences avec l'excitation électrique des nerfs sensitifs. Avec les inhibitions différentes (parfois avec l'insinuation, d'autres fois sans celle-ci), seul inhibé l'effet des excitations espacées, agissant après une sommation lente (table 3). L'inhibition de l'effet des excitations électriques fréquentes était obtenu dans un nombre d'expériences restreint, où l'on avait réussi à obtenir une inhibition généralisée d'une très grande force. Ces expériences amènent l'auteur à la conclusion suivante.

Sur un fond d'inhibition généralisée les centres nerveux peuvent être excités, les effets d'excitations répétés pouvant s'additionner mais à conditions de se suivre de près. Dans le cas d'intervalles prolongés entre deux excitations, la trace de la première disparaît avant que la seconde ait eu le temps de se manifester. On en est conduit à admettre qu'en présence d'une inhibition généralisée la faculté du centre de retenir les excitations est diminuée et que c'est là une des propriétés fondamentales du processus de l'inhibition généralisée a un certain degré d'intensité au moins.

L'auteur a fait des recherches sur l'influence de l'inhibition généralisée chez la grenouille, provoquée à l'aide d'une technique, élaborée par l'auteur au cours de ses travaux antérieurs (par des excitations électriques espacées 2—5 interruptions du circuit primaire par sec.) sur l'effet de l'action des différents irritants.

L'auteur a constaté que:

1. Avec une certaine intensité du processus d'inhibition généralisée la barrière de la réaction réflexe n'est pas diminuée par les excitations électriques.

2. Si l'on excite un nerf sensitif par des excitations électriques espacées qui provoquent le réflexe non de suite, mais au bout d'une sommation prolongée (après quelques secondes) l'effet de ces excitations est facilement inhibé en présence d'une inhibition généralisée.

3. La barrière des irritations électriques fréquentes de la peau ne diminue pas en présence d'une inhibition généralisée d'une certaine intensité.

4. Si l'on irrite la peau à l'aide d'excitations électriques espacées qui produisent un effet réflexe après une sommation prolongée, l'effet de ces irritations cutanées est inhibé en présence d'une inhibition généralisée d'une certaine intensité.

5. En présence d'une inhibition généralisée d'une grande intensité, l'effet des excitations électriques fréquentes du nerf sensitif peut également être inhibé.

En général avec une inhibition généralisée d'une certaine intensité on a l'inhibition de l'effet de l'action des irritants agissant par une sommation prolongée, lentement progressive. On en est conduit à admettre qu'avec une certaine intensité de l'inhibition généralisée les propriétés fonctionnelles des centres nerveux se modifient dans le sens de la diminution de la faculté de garder la trace de l'irritation précédente, pour quelle raison les irritants de faible fréquence restent sans effet.

Вплив оваріоектомії на неоперабельний рак грудної залози.

Т. Пісарева та І. Дейнека.

Відділ експериментальної хірургії й онкології (зав. — проф. О. В. Мельніков) Українського інституту експериментальної медицини (директор — проф. Я. І. Ліфшиц) та хірургічно-онкологічна клініка (зав. — проф. О. В. Мельніков) Українського рентгенінституту (директор — проф. Г. І. Хармандар'ян).

I.

За останні 25 років сталося деяке зрушення в поглядах на патогенез злоякісних новоутворів у зв'язку з виявленням ролі ендокринної системи. Цього впливу тепер ніхто не заперечує, але ступінь і характер його перебувають ще у стадії вивчення і дискусії. Reiss, Drucsey і Hochwald вважають, що для розвитку пухлини потрібне інкреторне середовище, бо її ріст іде не автономно, а залежно від інкретів хазяїна. Elsner каже про ракову диспозицію, Auler — про необластичний діатез, а Крашеников — про особливу аномалію конституції, що сприяє захворюванню на рак; це пов'язано з порушенням кореляції в ендокринній системі. Blumenthal, Staar, Коган-Ясний та інші автори підкреслюють значення інкреторної системи як ендогенних факторів у розвитку пухлини. Проф. Петров, проф. Мельніков, надаючи великого значення фізико-хімічним подразникам, не заперечують і впливу ендокринної системи.

Нема жодного інкреторного органу, якого б найретельніше не вивчали за останні 15—20 років. Однак, експериментальні дані надзвичайно суперечливі. В центрі уваги наших днів стоять: додаток мозку, щитовидна залоза і яєчники; останні — особливо щодо їх впливу на розвиток і перебіг рака грудної залози.

II.

Клініцисти вже давно помітили несприятливий вплив оваріальної функції на розвиток рака грудної залози. Ще 1889 р. Schinzinger, базуючись на клінічних спостереженнях, запропонував робити оваріоектомію при неоперабельному ракові грудної залози. Беручи до уваги рідкість рака грудної залози у чоловіків, особливу злоякісність його перебігу у молодих жінок і спостереження Kerplers'a — атрофію тканини грудної залози при кастрації, — автор мав на думці поряд з атрофією спричинити припинення росту і зворотний розвиток пухлини. Пропозиція Schinzinger'a була скептично зустрінута в Німеччині, але широко використана у Франції та Англії.

Beatsen перший 1896 року зробив оваріоектомію у двох випадках з успішним результатом.

У першому випадку у хворої 33 років з рецидивом рака, визнаної за безнадійну, через 2 міс. було настало поліпшення, а через 1 рік зникли вузли. У другому його випадку у хворої 40 років з неоперабельним раком грудної залози і широкими метастазами в лімфатичній залозі після оваріоектомії настало значне поліпшення, і навіть постав сумнів, чи справді тут злоякісний процес. Але гістологічне дослідження пухлини показало рак. У випадку Guinard'a у хворої 45 років швидкий зворотний розвиток пухлини після оваріоектомії теж змусив узяти під сумнів діагноз рака, але він був доведений мікроскопічним дослідженням вирізаної пухлини. Boyd із 13 випадків оваріоектомії в одному добув позитивний ефект при рецидиві рака, не радикально видаленого. Після операції настало явне поліпшення, хвора жила ще щось із 4 роки. Hermann у 2 вип. спостерігав зворотний розвиток і поліпшення загального стану; одна з цих хворих жила $4\frac{1}{2}$ р.

У випадку Reunes'a у хворої 32 років з двобічним процесом у стадії розпаду оваріоектомія спричинила атрофію грудної залози і зворотний розвиток пухлини. Хвора прожила ще $3\frac{1}{2}$ роки. Waterhouse спостерігав зворотний розвиток пухлини при рецидиві рака з метастазами; протягом 5 років хвора була здорова. Michel з 3 вип. оваріоектомії у 2 вип., простежених понад рік, відзначає явне поліпшення. Torek спостерігав зникнення рецидиву рака після оваріоектомії у хворої 57 р. Cohen з 7 вип. у трьох добув явне поліпшення. Klark в одному випадку рецидиву рака спостерігав припинення росту і зворотний розвиток після оваріоектомії. Nould в одному випадку досяг різкого зменшення пухлини незабаром після оваріоектомії; мікроскопічне дослідження показало атрофію залози.

Thomson 1902 р. повідомив про 77 випадків (різний матеріал) оваріоектомії, з яких у 13 вип. спостерігалось і загальне і місцеве поліпшення. Lett 1905 р. у Лондонському хірургічному товаристві доповів про 99 випадків, що дали виразне поліпшення у 23,3%, не таке виразне в 15%; у жінок молодших за 50 років явне поліпшення відзначалось у 29,3%.

Успіх оваріоектомії, за даними цих авторів, виявляється у заспокоєнні болів, зменшенні або (зрідка) зникненні пухлини, шрамуванні виразки і подовженні життя. Кінець-кінцем, ці хворі все ж таки вмерли від рака. Lett відзначив також, що оваріоектомія не впливає на метастази і дає гірший прогноз при швидкому перебігу і ранньому з'явленні рецидиву. Менопаузу він не вважав за протипоказання, але ефект оваріоектомії різкіше виявлявся до 50 років. Пояснюючи ефективність оваріоектомії гормональним впливом яєчників, Lett рекомендував вживати його й далі. У дебатах, що тоді розгорнулися, було підкреслено неясність впливу і доконечність дальшого вивчення.

Проте з 1905 р. нам не вдалося знайти в літературі жодного випадку оваріоектомії. Треба гадати, що причиною тому було дальше експериментальне вивчення.

III.

Експериментальні дані про вплив яєчників на ріст штучних і пересаджуваних пухлин усе ще суперечливі. Екстракти яєчника в дослідках Elsner'a, Engel'я, Fodor, Eros і Keupas справляють гальмуючий вплив на ріст пухлин, у дослідках Picco, Lassagne і Gano — стимулюючий, а в дослідках Zondek A., Zondek B. і Hartmann'a — ніякого. Кастрація за даними Maisin, Desmedt і Jacquin прискорює ріст пухлин, за даними Bullesc, Morphy і Sturm гальмує його, а за даними Goldziehr, Rosentahl і Hilarin — ніяк не впливає. Ці суперечливі дані не дозволяють дійти певного висновку про вплив яєчників на розвиток пухлин.

Значно більшу цінність становлять експериментальні дані про вплив яєчників на розвиток спонтанного рака грудної залози у білої миші. Loeb, Kori і Murray, експериментуючи з штамами мишей, що дають дуже

високий процент спонтанного рака грудної залози, незалежно один від одного дійшли однакових висновків. Їхні досліді показали таке :

1. Запобігання вагітності знижує частоту спонтанного рака в миші (11,5%, замість 78,5% контрольних).

2. Кастрація до статевої зрілості (15—20 днів) запобігає розвитку рака.

3. Рання кастрація (4—6 тижнів) значно зменшує частоту рака (17,1%, замість 78,5% контрольних).

4. Пізня кастрація (6—7 місяців) не дає впливу.

5. Кастрація, коли вже є пухлина, не позначається на її розвитку. Крім того, Murray добув спонтанний рак грудної залози у самців в 7,1% після ранньої кастрації і пересадки яєчників.

На підставі цих дослідів автори підкреслюють значення оваріального гормону для розвитку рака грудної залози у мишей, потрібного для переведення спадкового фактора з латентного стану в активний. Kori каже про значення кількісного впливу гормону, вимірюваного кількістю *cestrus* (від 5 до 30). Дані Loeb, Murray і Kori показують значення оваріального гормону, як стимулятора до розвитку рака грудної залози, і пояснюють нам частоту виникнення рака грудної залози у жінок, але значення кастрації при існуванні рака не виявляють.

Ці досліді дають прогноз цілковитого неуспіху від овариоектомії, а проте клініка показала явне поліпшення майже у 25% всіх випадків. Ця невідповідність між клінікою і експериментом свідчить за те, що це питання ще не розв'язане, і потрібні додаткові експериментальні і клінічні дослідження.

IV.

З 1932 р. операцію овариоектомії став застосовувати проф. Мельніков щодо хворих на рак грудної залози, які вступали в клініку в стадії не тільки іноперабельній, а й інкурабельній. Безнадійний стан хворих часто ускладнювався дуже інтенсивними болями, що змушували хворих шукати хоча б деякого полегшення і дуже охоче погоджуватися на цю операцію. Після сприятливих наслідків від перших 8 випадків овариоектомії (матеріал опрацював д-р Гайсинський) її з 1934 р. проводять у Рентген-онкологічному інституті ширше, але тільки щодо безнадійних хворих — у четвертій стадії рака грудної залози. За період 1934—35 р. зроблено 31 овариоектомію.

У цілях більшої об'єктивності оцінки ми подаємо короткі дані з історії хвороби оперованих нами хворих.

Перша група — 17 вип. Це хворі, що дали після овариоектомії явне суб'єктивне й об'єктивне поліпшення в період спостереження.

1. Історія хвороби № 64.698. Хвора, 32 р. 1932 року — ампутація лівої грудної залози, 1933 року — метастази у надключичні лімфатичні залози. 1934 р. рецидив у ділянці шрама. 1935 р. при вступі — численні рецидивні вузли в шрамі, деякі вкриті виразками. Численні метастази у надключичних і підпахвових лімфатичних залозах з обох боків. Почуття стиснення в грудях, інтенсивні болі в руці, набряк її. Зроблено овариоектомію одночасно з резекцією електрокоагулятором рецидивних вузлів. З п'ятого дня минають болі в руці, почуття стиснення в груді, зменшується набряк руки, іде інтенсивна епітелізація. На лімфатичній залозі впливу не помічається. Далі — рентгентерапія. Хвору виписано в задовільному стані. Гістологічне дослідження шкірних вузлів — рецидив рака. У яєчниках метастазу не виявлено. Через 3½ міс. повторне обстеження. Значне поліпшення загального стану. На місці вирізаних вузлів — незначний гранулюючий дефект. Лімфатичні залози — без помітних змін.

2. Історія хвороби № 51.130. Хвора, 36 років. В 1933 р. — ампутація грудної залози з наступним рентгенопромінюванням. 1934 р. прийнято з приводу рецидиву в ділянці шрами з численними метастазами у підпахвові і надключичні лімфатичні залози. Різкий набряк і болі в руці. Після оваріоектомії з п'ятого дня болі і набряк руки помітно зменшуються. Через 10 днів помітно збільшуються рухливість лімфатичної залози, але рецидивний вузол — без помітних змін. В обох яєчниках метастаз рака. Рентгенопромінювання. Хвору виписано з явним поліпшенням.

3. Історія хвороби № 61.517. Хвора, 40 років. Рак обох грудних залоз з десимінацією по шкірі за межі грудної залози. Метастази у підпахвові і надключичні лімфатичні залози. Кахексія, почуття стиснення в грудях, болі та набряк руки. Після оваріоектомії з сьомого дня зменшуються біль і набряк, збільшується рухливість руки. Минає почуття стиснення в груді. Грудні залози стають рухливішими, пухлина м'якшає. Метастази на шкірі та в лімфатичній залозі без змін. Гістологічне дослідження шкірного вузла виявляє метастаз рака. У лівому яєчнику — метастаз. Рентгенопромінювання. Хвору виписано з явним поліпшенням.

4. Історія хвороби № 66.104. Хвора, 23 років. Три рази оперована з приводу рецидивного рака у грудній залозі. Хвору прийнято у зв'язку з метастазами в другу грудну залозу і легеню. Кахексія. Після оваріоектомії з п'ятого дня збільшення рухливості пухлини грудної залози, яка стає м'якша. Самопочуття хворої краще, дихання вільніше, кашель рідше. У правому яєчнику — метастаз. Хвору виписано з поліпшенням, але без змін лімфатичної залози.

5. Історія хвороби № 61.496. Хвора, 37 років. Нерухома розпадна ракова пухлина грудної залози з рясним виділенням і смердючим запахом. Численні метастази в лімфатичні залози. Після оваріоектомії з третього дня зменшуються виділення, зникає смердючий запах. Через 7 днів пухлина стає м'якша, трохи рухливіша, лімфатична залоза — без змін. У яєчниках метастаза не виявлено. Рентгенопромінювання. Хвору виписано з загальним і місцевим поліпшенням.

6. Історія хвороби № 51.371. Хвора, 40 років. Неоперабельний рак грудної залози. Численні метастази в лімфатичні залози. Різкі болі і набряк руки. Після оваріоектомії через кілька днів болі вщухли, набряк зменшився, пухлина грудної залози м'якша і рухливіша. Лімфатична залоза м'якша і рухливіша. Рентгентерапевти з огляду на наставле поліпшення визнали за можливе рентгенопромінювання (до цього доцільність його застосування заперечували). У яєчниках метастазу не виявлено. Хвору виписано з явним поліпшенням.

7. Історія хвороби № 61.531. Хвора, 39 років. Рак грудної залози з метастазами в лімфатичну залозу, підпахвові, надключичні і шийні. Після оваріоектомії пухлина стала рухливіша і м'якша. Через 10 днів — ампутація грудної залози. У яєчниках метастазу не виявлено. Хвору виписано в хорошому стані. Через 4 місяці вступила з приводу метастазу у підпахвові лімфатичні залози другого боку. Ампутація другої грудної залози з екстирпацією лімфатичних залоз, де мікроскопічно доведено метастаз рака. У тканині грудної залози елементів злоякісного росту не виявлено. Хвору виписано в доброму стані.

8. Історія хвороби № 67. 147. Хвора, 42 років. Ампутація грудної залози рік тому. Розпадний рецидив у шрамі з численними метастазами в лімфатичні залози. Після оваріоектомії через 10 днів збільшилася рухливість рецидивної пухлини, яка була вирізана. У яєчниках метастазу не виявлено. Рентгенопромінювання. Хвору виписано з поліпшенням.

9. Історія хвороби № 61.879. Хвора, 35 років. 1934 року — ампутація грудної залози з наступним рентгенопромінюванням. Через кілька місяців — рецидив у шрамі. При вступі: рецидив у шрамі, численні метастази в лімфатичні залози, у другу грудну залозу, ребра і хребет. Тяжкий загальний стан. Інтенсивні болі в попереку. Не встает з ліжка. Хвору визнано за безнадійну. Після оваріоектомії і двох сеансів рентгенопромінювання виписано в тому ж безнадійному стані. У яєчниках метастазу не виявлено. Через 1½ міс. — повторне обстеження. Хворої не впізнати: поправилася, ходить без сторонньої допомоги. Болі вщухли. Рецидивний вузол і пухлина у другій грудній залозі зникли, але метастази в кістках без змін. Повторне рентгенопромінювання.

10. Історія хвороби № 38.517. Хвора, 38 років. Неоперабельний рак грудної залози з десмінацією по шкірі за межі грудної залози. Численні метастази у грудній залозі. Почуття стиснення в грудях. Після оваріоектомії через кілька днів почуття стиснення в грудях зникло, шкірні вузли злегка побліднішали, грудна залоза стала трохи рухливіша. Лімфатична залоза без змін. В обох яєчниках метастаз рака. Рентгенопромінювання. Хвору виписано з поліпшенням.

11. Історія хвороби № 40.705. Хвора, 38 років. Оваріоектомія з приводу неоперабельного рецидиву в ділянці шрама після ампутації. Численні метастази в лімфатичній залозі і ребро. Через 2 тижні рецидивна пухлина значно м'якша і рухливіша. Метастази в лімфатичну залозу і кістку — без змін. У яєчниках метастазу не виявлено. Рентгенопромінювання. Хвору виписано з поліпшенням.

12. Історія хвороби № 39.897. Хвора, 40 років. Оваріоектомія з приводу рецидиву в ділянці шрама після ампутації. Численні метастази в лімфатичну залозу, тазову кістку і хребет. Інтенсивні болі в попереку, не може ходити. Через 10 днів рецидивна пухлина м'якша і рухливіша. Болі зникли. Хвора ходить без сторонньої допомоги. В обох яєчниках — метастази. Хвору виписано після рентгенопромінювання з поліпшенням.

|| 13. Історія хвороби № 65.693. Хвора, 52 років. Розпадна рецидивна пухлина після ампутації грудної залози. Метастази в лімфатичну і другу грудну залозу. Інтенсивні болі в руці. Через кілька днів [після оваріоектомії біль у руці зник, рецидив у шрам] і метастаз у другу грудну залозу стали м'якші і рухливіші. Секрет з розпаду менший. Лімфатична залоза рухливіша. Самопочуття краще. У яєчниках метастазу не виявлено. Після рентгенопромінювання хвору виписано з поліпшенням.

14. Історія хвороби № 67.290. Хвора, 38 років. Оваріоектомія з приводу неоперабельного рака грудної залози. Численні метастази в лімфатичній залозі. Через 2 тижні — значне збільшення рухливості грудної залози. Ампутація. Лімфатична залоза трохи рухливіша. У яєчниках метастазу не виявлено. Після рентгенопромінювання хвору виписано в хорошому стані.

15. Історія хвороби № 69.975. Хвора, 35 років. Оваріоектомія з приводу неоперабельного рака грудної залози з десмінацією по шкірі та численними метастазами в лімфатичну залозу. Через кілька днів пухлина м'якша, грудна залоза рухливіша. Через 1½ міс стала можлива і ампутація. У яєчниках метастазу не виявлено. Після рентгенопромінювання хвору виписано в хорошому стані.

16. Історія хвороби № 62.564. Хвора, 38 років. 1934 року — ампутація правої грудної залози з приводу шкіра. 1935 року при вступі численні метастази в лімфатичну і в другу грудну залозу. Біль і набряк правої руки. В лівій грудній залозі — пухлина завбільшки з куряче яйце. При резекції пухлини мікроскопічне дослідження показало метастаз рака (шкір). Через 2 тижні — оваріоектомія. Через кілька днів зменшилися болі і набряк правої руки. У яєчниках метастазу не виявлено. Після рентгенопромінювання хвору виписано з поліпшенням, але без впливу на лімфатичну залозу. При обслідуванні через 7 міс. — хороший загальний стан, набрала ваги (10 кг), болів нема, рецидивів теж. Лімфатична залоза трохи зменшилась.

17. Історія хвороби № 60.411. Хвора, 38 років. Неоперабельний рак грудної залози з метастазами у лімфатичну залозу і хребет. Сильні болі в попереку. Після оваріоектомії пухлина в грудній залозі м'якша і рухливіша; самопочуття хворої краще. Рентгенопромінювання. Через місяць грудна залоза стала така рухлива, що її ампутували. Хвору виписано з помітним поліпшенням. У яєчниках метастазу не виявлено. Через 4 міс. при повторному обслідуванні — хороший загальний стан, болів нема, але метастази в лімфатичну залозу і кістку — без помітних змін.

Друга група — 10 випадків. Це — хворі, що дали або невелике поліпшення в період спостереження, або нетривале, після якого знову настав попередній безнадійний стан.

18. Історія хвороби № 42.217. Хвора, 40 років. Оваріоектомія з приводу неоперабельного розпадного рецидиву після ампутації грудної залози. Численні метастази в надкдю-

чичну і шийні лімфатичні залози. Через кілька днів — суб'єктивне поліпшення і зменшення виділень з розпаду; але незабаром — знову погіршення. Виявлено метастаз у легені. Хвору виписано в безнадійному стані. У яєчниках метастаза не виявлено.

19. Історія хвороби № 67.106. Хвора, 40 років. Ампутація грудної залози рік тому. Незабаром — рецидив. При вступі — розпадний рецидив шрама і численні метастази в лімфатичну залозу, в легеню й другу грудну залозу. Через кілька днів після овариоектомії суб'єктивне поліпшення. Через тиждень — пухлина в другій грудній залозі трохи м'якша і рухливіша. Виділень менше. У яєчниках метастаза не виявлено. Після рентгенопромінювання хвору виписано з невеликим поліпшенням.

20. Історія хвороби № 526. Хвора, 40 років. Ампутація грудної залози рік тому. При вступі тяжкий загальний стан. Рецидив у ділянці шрама. Численні метастази в лімфатичну залозу. Метастаз у легеню. Через кілька днів після овариоектомії самопочуття поліпшилося. Рецидивна пухлина трохи м'якша і рухливіша, але метастази в лімфатичну залозу і легеню — без змін. У яєчниках метастаза не виявлено. Рентгенопромінювання. Хвору виписано з незначним поліпшенням.

21. Історія хвороби № 57.196. Хвора, 47 років. Розпадний рецидив шрама після ампутації. Метастази в лімфатичну залозу, легеню і кістку. Після овариоектомії — суб'єктивне поліпшення. Зменшення секрета з розпаду. Епітелізація по краях. Метастази в лімфатичну залозу, легеню і кістку без змін. У яєчниках метастаза не виявлено. Після рентгенопромінювання хвору виписано з невеликим поліпшенням.

22. Історія хвороби № 71.280. Хвора, 51 року. 4 міс. тому ампутація правої грудної залози з приводу рака. При вступі розпадний рецидив у ділянці шрама з десимінацією по шкірі. Численні метастази в лімфатичну залозу. Після овариоектомії — значне зменшення виділень з розпаду. Лімфатичні залози без змін. У яєчниках метастаза не виявлено. Після рентгенопромінювання хвору виписано з деяким поліпшенням.

23. Історія хвороби № 62.694. Хвора, 31 року. Ампутація грудної залози 1½ року тому. Вступила з розпадною рецидивною пухлиною шрама. Біль і набряк руки. Почуття стиснення у грудях. Через кілька днів після овариоектомії зникли болі, набряк явно зменшився, виділення з розпаду значно менше. Поліпшення тривало 2 тижні, потім настало погіршення, що наростало. Виявлено невеликий метастаз у легеню. Хвору виписано в безнадійному стані. В обох яєчниках метастаз рака.

24. Історія хвороби № 62.804. Хвора, 36 років. Ампутація грудної залози рік тому. При вступі — розпадна рецидивна пухлина шрама, численні метастази в лімфатичну залозу. У легені вогнища, підозрілі на метастази. Через кілька днів після овариоектомії — поліпшення самопочуття хворої, зменшення виділень, а через 2 тижні — попередній стан, у якому хвора й була виписана. У яєчниках метастаза не виявлено.

25. Історія хвороби № 62.839. Хвора, 37 років. Розпадна ракова пухлина з десимінацією по шкірі за межі грудної залози. Численні метастази в лімфатичну залозу. Почуття стиснення в грудях. Через кілька днів після овариоектомії зникло почуття стиснення, поліпшився загальний стан; зменшилося виділення з розпаду; шкірні вузлики побліднішали; у яєчниках метастаза не виявлено. Рентгенопромінювання. Через місяць виявлено невеликий метастаз у легеню. Погіршення загального стану. Хвору виписано в безнадійному стані.

26. Історія хвороби № 66.937. Хвора, 45 років. Овариоектомія з приводу неоперабельного рака обох грудних залоз з десимінацією по шкірі, метастазами в лімфатичну залозу і легеню. Короткочасне суб'єктивне поліпшення. Потім попередній стан. Хвору виписано як безнадійну. У яєчниках метастаза не виявлено.

27. Історія хвороби № 67.401. Хвора, 33 років. Овариоектомія з приводу рецидиву в ділянці шрама після ампутації. Численні метастази в лімфатичну залозу. Інтенсивні болі в руці. Через кілька днів біль зник, рецидивний вузол став м'якший і рухливіший. Рентгенопромінювання через 3 тижні. Погіршення. З'явився асцит. Хвору виписано в безнадійному стані. У яєчниках метастаза не виявлено.

Випадок, де овариоектомія не дала ніякого ефекту.

28. Історія хвороби № 67.501. Хвора, 65 р. Оваріоектомія з приводу неоперабельного рака грудної залози з численними метастазами лімфатичної залози. Ніякого ефекту. У яєчниках метастаза не виявлено. Хвору виписано в тому ж самому стані.

Три випадки смерті, що сталася найближчими місяцями після оваріоектомії, але не була пов'язана з нею.

29. Історія хвороби № 36.690. Хвора, 38 років. Ампутація грудної залози 1½ роки тому. Рецидив рака в ділянці шрама. Численні метастази в лімфатичну залозу. Болі в груді. Після оваріоектомії через кілька днів біль зник, самопочуття краще, рецидивна пухлина стала трохи рухливіша. Лімфатична залоза без змін. У яєчниках метастаза не виявлено. Незабаром стан хворої погіршився, і вона вмерла.

30. Історія хвороби № 65.491. Хвора, 40 років. Неоперабельний рак грудної залози з десимінацією по шкірі, численними метастазами в лімфатичну залозу. Крім того, *diabetes insipidus* (метастаз у мозок). Підготовка пітуїтрином. Різке зменшення кількості сечі. Оваріоектомія. Через тиждень пухлина м'якша, менша, грудна залоза рухливіша. Через місяць — ампутація грудної залози і рентгенопромінювання. У яєчниках метастаза не виявлено. Хвору виписано з поліпшенням, але незабаром вона вдома вмерла.

31. Історія хвороби № 61.224. Хвора, 40 років. Розпадний неоперабельний рак грудної залози з метастазами в лімфатичну залозу і легеню. Незабаром після оваріоектомії значне зменшення виділень з рани, збільшення рухливості грудної залози. Через 16 днів — ампутація, але незабаром хвора вмерла від газової флегмони. У яєчнику метастаза не виявлено.

V.

Наведені історії хвороби доводять безнадійний стан наших хворих інкурабельність там, де оваріоектомію застосовано як *ultimum refugium*.

У переважній більшості випадків (24) оваріоектомія проведена при збереженні менструальних періодів і в віці до 50 р. (28 випадків). Оваріоектомія жінці 67 р., в якій протягом 3 років не було регулів, не дала успіху. В другому випадку у жінки 52 р. з менопаузою протягом 7 років оваріоектомія дала тільки незначне і короткочасне поліпшення.

Наші спостереження щодо цього збігаються з спостереженнями Lett'a і Michel'я, що рекомендують оваріоектомію до 50 років, тобто при гормональній повноцінності яєчника. У всіх наших випадках були вже численні метастази у підпахові, надключичні, а нерідко й в шийні лімфатичні залози. В ряді випадків метастази були вже в легеню (9), в кістку (5), в шкіру (7) або в другу грудну залозу (5).

У 17 випадках оваріоектомію зроблено з приводу рецидивного рака, що виник незабаром після ампутації грудної залози з швидким перебігом; це за спостереженнями Lett'a значно погіршує прогноз.

У 13 випадках оваріоектомію зроблено з приводу первинного неоперабельного рака, а в 1 випадку — з приводу метастаза в другу грудну залозу після ампутації.

Сприятливий вплив оваріоектомії на лімфатичну залозу, що призвів до їх зменшення і збільшення рухливості, ми відзначили в поодиноких випадках. Вплив на легеневі й кісткові — в жодному випадку. Тут наші спостереження аналогічні спостереженням Lett'a, який вважає наявність цих метастазів за протипоказання для оваріоектомії.

Легеневі метастази приводять і нас до висновку про безцільність оваріоектомії, бо в цих випадках ми не спостерігали тенденції до зворотного розвитку.

У 3 випадках незабаром після оваріоектомії були виявлені метастази у легені, рентгенологічно не визначувані, але що вже, мабуть, існували і раніше. Поліпшення в цих випадках звичайно тривало дуже не довго —

від кількох днів до кількох тижнів. Наявність кісткових метастазів не можемо вважати за протипоказання, бо вони досить добре піддаються рентгенотерапії. В одному нашому випадку (історія хвороби № 61.839) дуже тяжко хвора, доставлена на ношах, з метастазами в ребро і хребет, через 1 $\frac{1}{2}$ міс. після овариоектомії і рентгенотерапії прийшла така, що її і впізнати не можна було: вона поправилася, зникли болі, ходить без сторонньої допомоги, хоч метастази в кістках лишалися без помітних змін, але рецидивний вузол і метастаз у другу грудну залозу зникли безслідно.

В таких випадках дуже бажана комбінація овариоектомії з рентгенотерапією. Шкірні метастази помітних змін у період наших спостережень не виявляли. Виразний вплив дала овариоектомія на рецидивні вузли у ділянці вузла на ракові виразки, на метастази в другу грудну залозу і на первинний рак грудної залози. Звичайно вже через кілька днів (5—7) операційний шрам ставав м'якший, рецидивний вузол рухливіший, виразкова поверхня чистіша, а її епітелізація інтенсивніша. Пухлина у другій грудній залозі зменшувалася, ставала м'якша і рухливіша, а в одному випадку зникла через 1 $\frac{1}{2}$ міс.

У 5 вип. з 13 неоперабельні форми первинного рака після овариоектомії стали операбельні. Якщо можна пояснити вплив овариоектомії на ракову пухлину самої тканини грудної залози виключенням гормонального впливу атрофії, що розвивалася, то поки лишається зовсім неясним спостережуваний процес занепадання пухлини в ділянці шрама, де вже нема тканини грудної залози. Тут для з'ясування суті цього явища потрібні дальші експерименти. У всякому разі можливість переведення неоперабельної форми в операбельну — дуже важливий фактор на користь овариоектомії.

Другий не менш важливий фактор — це частота метастазів у яечник при ракові грудної залози (на нашому матеріалі у 6 випадках з 31). З часів Вірхова вкорінилася думка про надзвичайну рідкість метастазування у яечник (7—8%). Терешков 1902 р. зібрав всього 24 випадки метастазів у яечник з первинного раку грудної залози, виявлених уже після ампутації, строком від кількох тижнів до кількох років.

На нашому матеріалі при овариоектомії в 20% випадків виявлено метастази в яечник, переважно двобічні, що клінічно нічим себе не проявляли. Гінекологічне обслідування цих хворих не давало підстав запідозрити новотвір, що іноді розвивався, коли не було метастазів в інші внутрішні органи.

У 5 випадках з 31 виявлений був метастаз у другу грудну залозу, на частість якого указує Torek, особливо у жінок, що родили після ампутації однієї грудної залози. Частота метастазування в яечник і в другу грудну залозу при первинному ракові грудної залози висуває перед нами нове питання — про доцільність профілактичного видалення яєчників навіть у початкових стадіях рака грудної залози. Найближчий ефект овариоектомії, що проявляється у зникненні болів, поліпшенні самопочуття і наростанні бадьорості, ми спостерігали на нашому матеріалі у 25 випадках; у 22 з них цей ефект зберігся до моменту виписки.

Об'єктивне поліпшення — зменшення пухлини, збільшення рухливості, обмеження розпаду, зменшення смердючих виділень, зменшення набрякості руки і збільшення її рухливості — відзначено у 25 випадках. Одна або кілька з указаних прикмет до моменту виписки збереглась у 8 хворих.

Вмерло після овариоектомії, але не у зв'язку з нею, троє хворих: одна — від газової флегмони після ампутації розпадної ракової пухлини грудної залози через місяць після овариоектомії; друга — від наростаючої

кахексії через 2 міс., а третя — від нецукрової сечової виснаги, яку вдалося зменшити у клініці; проте після виписки хвора незабаром умерла.

Lett на 99 вип. повідомив про 6 смертей після овариоектомії, причому також переважно від дальших ускладнень, а не від самої операції.

Короткочасність наших спостережень і невелика їх кількість не дають права робити висновки, але найближчі результати показують, що овариоектомію передчасно здавати в архів. У багатьох випадках вона переводить в операбельний стан неоперабельний первинний рак грудної залози. А найчастіше вона поліпшує загальний стан хворих і позбавляє їх від болів. Нарешті, разом з яєчниками видаляється часто метастатичні вогнища в них. На метастази в залози, внутрішні органи і кістку вона не впливає.

Операція овариоектомії, звичайно, не врятовує хворого від рака, але в комбінації з рентгентерапією вона становить наш останній спосіб допомогти хворому у безнадійних випадках. При раковій стравоходу для врятування хворого від голодної смерті вдаються до гастротомії, що відсуває смерть лише на кілька тижнів або місяців. З цього погляду тим більше на певне визнання заслуговує овариоектомія, яка полегшує тяжкий стан хворого і, як показують літературні дані, подовжує іноді життя на 3—4 роки.

Влияние овариозэктомии на неоперабельный рак грудной железы.

Т. Писарева и И. Дейнека.

Отдел экспериментальной хирургии и онкологии (зав.—проф. А. В. Мельников) Украинского института экспериментальной медицины (директор—проф. Я. И. Лифшиц) и хирургическая онкологическая клиника (зав.—проф. А. В. Мельников) Украинского рентгенинститута (директор—проф. Г. И. Хармандарьян).

Операция овариозэктомии при неоперабельных раках грудной железы была предложена Schinzinger'ом в 1889 г. с целью вызвать атрофию ткани грудной железы и обратное развитие опухоли. Литературные данные — главным образом французских и английских авторов — в ряде случаев свидетельствовали об эффективности этой операции, выражающейся в улучшении общего состояния, уменьшении или даже исчезновении опухоли. Последнее сообщение Lett'a по поводу операции овариозэктомии в 1905 году, касающееся 99 случаев, показало улучшение в 29,3%.

Экспериментальные данные Loeb, Kori и Murray, выявляя значение овариального гормона, как стимулятора к развитию спонтанного рака грудной железы у белой мыши, не отмечают его влияния на существующую уже опухоль. Данный вопрос не может считаться окончательно разрешенным и нуждается в дальнейшем изучении.

Проф. А. В. Мельниковым операция овариозэктомии начала применяться в Украинском рентген-онкологическом институте с 1932 г. у безнадежных больных в четвертой стадии рака грудной железы. Всего произведено 39 операций. Нашему обзору подлежат 31 случай за 1934-1935 гг. В большинстве случаев операция произведена при сохранении менструальных периодов (24 случая); среди них — наибольшее число хороших результатов. В 3 случ. после 50 лет, в период климакса, операция не дала почти никакого эффекта. Наши наблюдения совпадают в этом отношении с наблюдениями Lett'a и Michel'я. Во всех случаях у больных были множественные метастазы в подмышечные, надключичные, а нередко и шейные лимфатические железы. В 7 случ. наблюдалась дессиминация рака в кожу, в 9 случ. метастазы были в легкое, в 5 случ. — в кость и в 5 случ. — во вторую

грудную железу. В 17 случ. такая операция произведена по поводу неоперабельного рецидивного рака, возникшего вскоре после первичной ампутации, и быстро растущего, что значительно ухудшает прогноз. В одном из этих случаев больная была переведена в операбельное состояние. В 13 случ. — операция овариоэктомии по поводу первичного неоперабельного рака грудной железы; в 5 из них больные были переведены в операбельное состояние с последующей ампутацией сроком от 10 дней до $1\frac{1}{2}$ мес. после операции. В одном случае она произведена по поводу метастаза во вторую грудную железу; в 6 случ. при патогистологическом исследовании яичников найдены были в них метастазы рака, клинически себя ничем не проявлявшие и не выявленные при гинекологическом обследовании больных. Наши наблюдения на протяжении от 2 до 7 мес. показали, что операция овариоэктомии на метастазы в лимфатические железы, кожу, кость и внутренние органы не оказывает никакого влияния. Однако метастазы в лимфатические железы, кожу и кость поддаются рентгентерапии, поэтому не служат противопоказанием для этой операции. Наличие метастазов во внутренние органы (на нашем материале в легкое) делает операцию бесцельной, ибо она не оказывает на них никакого влияния, и они плохо доступны рентгентерапии.

Суб'єктивное улучшение, в виде уменьшения или исчезновения болей, нарастающей бодрости, улучшения общего самочувствия, наблюдалось в 25 случ. и осталось стойким в период наблюдения, в 22 сл. Об'єктивное улучшение в виде уменьшения опухоли (в одном случае полное исчезновение ее), увеличения подвижности, ограничения распада, уменьшения зловонных выделений и уменьшения отечности руки отмечено в 22 сл., причем осталось стойким в период наблюдения у 17 больных. Трое больных погибло через несколько месяцев после овариоэктомии, двое от своего основного заболевания, а одна от газовой флегмоны после ампутации по поводу распадающейся раковой опухоли грудной железы.

Возможность перевода неоперабельной формы рака грудной железы в операбельную и удаление вместе с яичниками метастатических очагов — два основных фактора, говорящих в пользу овариоэктомии.

Эта операция не спасет больного от рака, но в комбинации с рентген-терапией представляет пока последнее средство помощи безнадежному больному, облегчая его состояние и удлиняя в некоторых случаях его жизнь на несколько лет.

Influence de l'ovariectomie sur le cancer inopérable de la glande mammaire.

T. Pissareva et I. Deinéka.

Section de Chirurgie expérimentale et d'Oncologie (Chef — Prof. A. V. Melnikov) de l'Institut de Médecine expérimentale d'Ukraine (Directeur — Prof. J. I. Lifschitz) et Clinique chirurgicale oncologique de l'Institut de radiologie d'Ukraine (Directeur — Prof. G. I. Kharmandarian).

L'opération de l'ovariectomie dans le cas d'un cancer inopérable de la glande mammaire a été proposée en 1889 par Schinzinger dans le but de provoquer l'atrophie des tissus de la glande mammaire et la régression de la tumeur. La littérature française et anglaise surtout témoignent de l'efficacité de cette opération, qui se manifeste par l'amélioration de l'état général et la diminution, voir même la disparition de la tumeur. Les dernières communications de Lett en 1905, relatives à 99 cas d'ovariectomie, parlent d'une amélioration dans 29,3% des cas.

Les expériences de Loeb, de Kori et de Murray, tout en mettant en

lumière le rôle de l'hormone ovarienne, comme celui d'un stimulateur de l'apparition du cancer spontané de la glande mammaire chez la souris blanche, n'en ont pas constaté l'influence sur les tumeurs existantes.

Cette question ne peut être considérée comme résolue et demande à être étudiée plus à fond.

Le prof. A. V. Melnikov de l'Institut Radio-oncologique d'Ukraine pratique l'ovariectomie depuis 1932 chez les malades dans un état désespéré (IV-e stade de cancer de la glande mammaire). En tout 39 opérations ont été faites. Notre étude porte sur 31 cas opérés au cours de 1934-35. Dans la plupart des cas l'opération a été produite chez des femmes, qui ont encore conservé les cycles menstruels (24 cas) et ces cas ont donné la plus grande quantité des succès. Dans 3 cas chez des femmes âgées de plus de 50 ans, pendant la ménopause, l'opération est restée presque sans résultats. Nos observations sous ce rapport sont les mêmes que celles de Lett et de Michel. Dans tous les cas les malades présentaient de nombreuses métastases dans les ganglions de l'aisselle, sous-claviculaires, souvent dans les ganglions cervicaux. Dans 7 cas on a pu observer une dissémination du cancer dans la peau, dans 9 cas — des métastases dans le poumon, dans 5 cas dans les os, et dans 5 cas dans la glande mammaire opposée. Dans 17 cas l'ovariectomie a été faite à cause de récurrences inopérables, apparues bientôt après une première amputation et qui progressait rapidement, ce qui aggrave sérieusement le pronostic. Un des cas s'est transformé en cancer opérable. Dans 13 cas d'ovariectomie en présence d'un cancer inopérable de la glande mammaire, 5 ont passé à l'état opérable avec amputation ultérieure dans un délai de 10 à 45 jours après l'ovariectomie. Dans un cas celle-ci a été pratiquée à cause d'une métastase dans l'autre glande mammaire. Dans 6 cas les analyses pathohistologiques ont révélé des métastases de cancer dans les ovaires, qui ne s'étaient en rien manifestées cliniquement et n'avaient pas été constatées par l'examen gynécologique des malades. Nos observations qui avaient duré de 2 à 7 mois, ont montré que l'ovariectomie n'a aucun effet sur les métastases dans les ganglions lymphatiques, la peau, les os et les viscères. Cependant les métastases dans la peau, les ganglions lymphatiques et les os cèdent à la radiothérapie et pour cette raison ne sont pas une contreindication pour l'ovariectomie. Les métastases dans les viscères (dans notre cas dans les poumons) rendent l'ovariectomie inutile, parce que celle-ci n'a aucun effet dans ces cas, et qu'elles sont difficilement accessibles à la radiothérapie.

Une amélioration subjective, marquée par la diminution ou la disparition des douleurs, une vigueur croissante et un état général meilleur, a pu être observée dans 25 cas; dans 22 cas elle a persisté pendant toute la durée de l'observation. Une amélioration objective sous forme de diminution de la tumeur (de disparition totale dans un cas), d'augmentation de mobilité, de limitation de la désagrégation, de diminution d'écoulements fétides et d'œdème du bras, a été constatée dans 22 cas, ayant persisté pendant la période d'observation chez 17 malades. Trois malades ont succombé au bout de quelques mois après l'ovariectomie, deux à leur maladie essentielle, et la troisième — à un phlegmon gazeux qui s'était développé par suite de l'amputation de la tumeur cancéreuse en décomposition de la glande mammaire.

La possibilité de transformation d'un cancer inopérable de la glande mammaire en un cancer opérable et l'ablation des foyers métastatiques avec les ovaires sont deux facteurs qui témoignent en faveur de l'ovariectomie.

Cette opération ne peut pas sauver les malades du cancer, mais, combinée à la radiothérapie, elle est notre dernier moyen de soulager la malade et de prolonger sa vie, souvent de quelques années.

Нуклеотидний обмін у взимку сплячих тварин*.

(Матеріали до порівняно біохемічного вивчення нуклеотидного обміну).

О. Файншмідт та М. Окунь.

Біохемічна лабораторія (зав.—проф. Д. А. Фердман) Українського інституту експериментальної медицини (директор — проф. Я. І. Ліфшиц) і Український інститут інієни праці та профзахворювань (дирекція — проф. З. Д. Горкін та засл. проф. Е. М. Каан).

Внутрішньоклітинний обмін нуклеотидів — одна з нових проблем, що її висуває сучасна біохемія. Початок вивчанню нуклеотидного обміну дали дослідження Ембдена¹ та Парнаса² з їх співробітниками щодо з'ясування утворення амоніаку в м'язах. Ці дослідження виявили, що до складу м'язової тканини входить мононуклеотид: аденілова кислота, що її дезамінування призводить до утворення інозинової кислоти — речовини, що її виділив із м'ясного бульйона Лібіг³. Дальше дослідження показало, що аденілова кислота не тільки міститься в м'язовій тканині, а вона поширена і в тваринному організмі. Її виділили з мозку та серця (Поле⁴), еритроцитів (Якобсен⁵), її виявили далі у нирках (Ембден та Шумахер⁶).

При вивчанні фізіологічного значення аденілової кислоти в м'язах насамперед удалося виявити роль цієї речовини в регулюванні реакції середовища. Швидке утворення амоніаку з аденілової кислоти при м'язовому скороченні та усунення його при реституції можна розглядати як механізм, що бере участь у регуляції реакції середовища в м'язовому волокні.

Новим етапом у вивчанні нуклеотидного обміну стали дослідження Ломана⁷ та Фіске⁸. Вони констатували, що в м'язах аденілова кислота міститься не у вільному стані, а вона пов'язана з пірофосфатною кислотою у вигляді аденозинтрифосфатної кислоти. Новим етапом були також дальші дослідження Ломана⁹, які виявили, що ця сполука є органічний компонент коферментної системи утворення молочної кислоти. Фосфолірована аденілова кислота була згодом виділена з еритроцитів (Бареншен та Фільц¹⁰) та із серцевого м'яза (Ембден¹¹, Остерн¹², Беаті, Мілрой та Стрейн¹³). Дані, добуті при вивчанні перетворення аденозинтрифосфатної кислоти в м'язових екстрактах (Мейергоф та Ломан¹⁴), в м'язовій кашці (Парнас¹⁵) та в цілих м'язах при роботі та реституції (Фердман та Файншмідт¹⁶) ставлять цю сполуку в центрі внутрішньоклітинних процесів обміну речовин та енергії.

Вивчання ролі якоїсь речовини в процесах обміну звичайно йде двома напрямками: поперше, з'ясовують шляхи перетворення його, а по-друге, виявляють джерела його утворення. На зважаючи на те, що вивчання перетворення нуклеотидів у м'язовій тканині протягом останніх 5 років присвячено досить багато досліджень, окремі етапи обміну їх

* Відповідно до дробових цифр, що стоять поруч прізвищ авторів, див. літературу наприкінці статті.

лишаються ще нез'ясованими. Ще майже зовсім не досліджене також питання про джерела утворення нуклеотидів в організмі.

Огож, щоб з'ясувати деякі моменти нуклеотидного обміну, ми поставили дослідження над взимку сплячими тваринами. Не зважаючи на те, що ці тварини, як об'єкт дослідження, дуже цікаві, дослідники покищо рідко коли користуються ними. Обмежене коло звичайних лабораторних тварин часто звужує обсяг дослідження або ж вимагає від експериментатора вживання способів, що перекидують перебіг фізіологічного процесу.

З цього погляду особливого інтересу набуває порівняно-фізіологічний метод з'ясування того чи іншого фізіологічного процесу. Вивчення філогенетичного розвитку обміну речовин та функцій органів — один із нових методів, що збагачує сучасну фізіологію. Цей метод дедалі більше втілюється в практику фізіологічних лабораторій.

Поставивши своїм далішим завданням простежити розвиток нуклеотидного обміну у філогенетичному аспекті, ми в даному дослідженні користувалися покищо представниками однієї групи гетеротермічних взимку сплячих тварин. Ці тварини для нас дуже цікаві, бо у них в різні періоди чисто фізіологічно настають різкі зміни у функціональному стані організму. В періоді сплячки, що для нас становить ніби біологічний експеримент, усі функції організму бувають надзвичайно уповільнені; протягом довгого часу тварина лишається майже непорушна, вона дихає лише зрідка; серцебиття раз в 3-4 хвил., а іноді ще рідше. Дуже змінюється функціональна здатність м'язів та нервової системи; скорочення та розслаблення м'язів у період сплячки стаються дуже повільно; дуже здовжується латентний період; помітно знижуються збудність та працездатність м'язів; знижується і збудність нервової системи.

Коли тварина пробуджується після сплячки, досить швидко відновлюється стан, який був до періоду сплячки. Цей період інтенсифікації всіх функцій організму становить безперечно дуже цікавий момент для дослідження, бо дає змогу вивчити, які хемічні процеси стаються при посиленні функціональної здатності організму.

При дослідженні нуклеотидного обміну взимку сплячі тварини цікавлять нас з двох міркувань: поперше, нам видавалось за можливе на підставі вмісту в м'язах у періоді сплячки аденозинотрифосфатної кислоти та продуктів її розпаду скласти уявлення про енергетичні етапи перетворення цієї речовини, а подруге, досліджуючи тварин, що взимку сплять, ми спитувалися з'ясувати питання про синтез нуклеотидів у тваринному організмі. Передумовою для цього для нас стали дані Кеннавей¹⁷; згідно з цими даними, при пробудженні тварин в їх організмі нагромадились пурини — складова частина нуклеотидів.

Експериментальні тварини.

Дослідження ми робили на ховрашках, вловлених влітку 1934 року. Наприкінці вересня тварини почали впадати в сплячку. В періоді сплячки температура тіла в них не дуже відрізнялась від навколишньої (10 — 12°). Частину тварин убивали (декапітуванням) у стані глибокої сплячки, частину ж виводили із сплячки нагріванням (приміщали в термостат при температурі 40° на 40 — 60 хв.) і негайно ж після пробудження убивали. Нарешті, за контрольні тварини брали ті, що пробуджувалися навесні у виварії або в природних умовах.

Методи дослідження.

Негайно після того, як тварину вбивали, її м'язи поринали в рідке повітря, а потім розтирали їх у ступці, додаючи весь час рідке повітря. Розтерті в порошок м'язи клали в 4% розчин трихлорацетатної кислоти (на 1 г м'язів — 4 куб. см кислоти), лишали стояти через ніч, а потім фільтрували.

У безбілковому екстракті визначали:

1. Пірофосфатну фракцію за Ломаном¹⁸ (фосфор, що відщеплюється при 7 хвил. гідролізі в pHCl при 100°).

2. Аденозинотрифосфатну кислоту — з допомогою специфічного фермента — аденозинотрифосфатази, добутого за Якобсеном¹⁹ із печінки собаки або кролика.

3. Неорганічний пірофосфат — продукт розпаду аденозинотрифосфатної кислоти — з допомогою специфічного фермента — пірофосфатази, добутого за Ломаном²⁰ із печінки собаки або кролика (специфічність обох ферментів перевірялась контролями; для дослідів брали тільки перевірені ферменти).

4. Загальний вміст нуклеотидів за кількістю пентози в уранових осадах, приготовлених із безбілкового екстракта (метод опрацьовано в нашій лабораторії).

5. Загальний вміст пуринів (за методом Шмідта²¹).

6. Амоніак. З допомогою абсорбційного метода Кеннавай²², трохи модифікованого для визначення амоніаку в тканинах.

Крім того, безпосередньо в м'язах, не заморожених в рідкому повітрі, визначали:

7. Кількість амоніаку, що утворюється при 3-годинному автолізі м'язової кашки в 2% розчині бікарбонату при 40° .

8. Сухий лишок.

Усі дані, наведені в табл. 1—3, перераховано на сухий лишок.

Експериментальні дані.

а) Аденозинотрифосфатна кислота та неорганічний пірофосфат у м'язах. При чималому зменшенні функціональної здатності м'язів, що настає в періоді сплячки, бувають, за даними Фердман та Файншмідт²³ помітні зміни в їх хемічному складі. Зокрема дуже зменшується вміст у м'язах такої важливої, в енергетичному розумінні, речовини, як креатинфосфатна кислота. Беручи до уваги дані, які свідчать за велике значення аденозинотрифосфатної кислоти для м'язової діяльності, можна було а priori сподіватись, що в періоді сплячки, у зв'язку з послабленням м'язової функції, мали б наступити зміни у вмісті цієї речовини.

1930 року Фердман та Файншмідт²⁴, досліджуючи вміст „пірофосфатної фракції“, т.бто фосфору, що гідролізується в pHCl при 100° за 7 хвил., виявили, що в м'язах сплячих тварин дуже небагато змінюється вміст цієї фракції.

Проте, як показали дальші дослідження Фердмана та його співробітників¹⁶, у м'язах за певних умов (втомлення жаб) може настати дефосфолування аденозинотрифосфатної кислоти шляхом відщеплення від неї цілої молекули пірофосфата, а при цьому зменшення вмісту аденозинотрифосфатної кислоти не відбивається на вмісті „пірофосфатної фракції“. А тому при дослідженні змін у „пірофосфатній фракції“ треба диференціювати цю кислоту та неорганічний пірофосфат.

Як видно з даних, поданих у табл. 1, при такому диференційованому визначенні компонентів „пірофосфатної фракції“ нам справді уда-

лося виявити, що під час зимової сплячки вміст аденозинотрифосфатної кислоти в м'язах ховрашків дуже зменшений. Тим часом як у м'язах контрольних ховрашків „пірфосфатна фракція“ майже цілком складається із аденозинотрифосфатної кислоти, неорганічного пірофосфату маємо невеличку кількість; у періоді сплячки співвідношення цих компонентів різко міняється: неорганічний пірфосфат становить від 40 до 68%; пірофосфат, що входить до складу аденозинотрифосфатної кислоти,—від 32 до 60% „пірофосфатної фракції“ м'язів (див. діагр. 1).

Отже, зниження функціональної здатності м'язів супроводжується (поруч із зменшенням вмісту креатинфосфатної кислоти) відщепленням від неї о-фосфатної кислоти (зменшенням вмісту аденозинотрифосфатної кислоти), відщепленням від неї неорганічного пірофосфату.

Табл. 1. Вміст аденозинотрифосфатної кислоти та неорганічного пірофосфату в м'язах (в mgr. % сухого лишку).

Tabl. 1. Teneur en acide adénosinotriphosphorique et en phosphate inorganique des muscles (en mgr. % du résidu sec).

Дата 1935 р. Date 1935	Стан тварини Etat de l'animal	Р-пірофосфатної фракції P de la fraction de pyrophosphate	Р- $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$ аденозинотрифосфатної кислоти P- $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$ de l'acide adénosinotriphosphorique	Р-неорганічного пірофосфату P—du pyrophosphate inorganique	Р-неорганічного пірофосфату (в проц. пірофосфатної фракції) P—du pyrophosphate inorganique (en % de la fraction de pyrophosphate)
16 лютого 16 Février	Сплячка Sommeil hivernal	0,885	0,347	0,538	60
22 „	„	0,577	0,192	0,385	67
3 березня 3 Mars	„	0,845	0,267	0,578	68
8 „	„	0,720	0,430	0,290	40
14 „	„	0,862	0,448	0,416	48
20 квітня 20 Avril	Контроль Contrôle	0,980	0,900	0,080	8
14 травня 14 Mai	„	0,976	0,912	0,064	7
14 „	„	0,995	0,915	0,080	8
16 „	„	1,020	0,980	0,040	4
16 „	„	0,912	0,870	0,042	5
16 „	„	0,900	0,900	0	0
16 лютого 16 Février	Пробудження Réveil	0,570	0,452	0,120	21
3 березня 3 Mars	„	0,905	0,495	0,410	45
8 „	„	1,040	0,610	0,430	41
14 „	„	1,023	0,732	0,291	28

Ці дані для нас цікаві ще й тому, що показують, що й гетеротермічним тваринам властиві процеси відщеплення пірофосфату від аденозинотрифосфатної кислоти, встановлені Фердманом і Файншмідт для м'язів холоднокровних тварин.

На підставі поданих даних треба вважати, що процес цей щільно пов'язаний з хемічною діяльністю.

При пробудженні тварини після сплячки, як видно з табл. 1, співвідношення в компонентах пірофосфатної фракції в різних випадках міняється. Тут мабуть причина та, що переплітаються два моменти: поперше, відновлення функціональної здатності м'яза (отже мабуть і хемічні процеси, що призводять до відновлення нормального хемічного складу), і зокрема ресинтез аденозинотрифосфатної кислоти, а подруге, під час пробудження тварина посилено рухається, а м'язова робота, як виявили Фердман та Файншмідт, призводить до відщеплення неорганічного пірофосфату від аденозинотрифосфатної кислоти.

Отже, в кожному окремому випадку вміст аденозинотрифосфатної кислоти та неорганічного пірофосфату в м'язах при пробудженні залежить від співвідношення між обома згаданими моментами — від того, який з них домінує.

Детальнішому вивченню цього питання будуть присвячені наші дальші дослідження.

b) Утворення амоніаку в м'язах при пробудженні після сплячки. При пробудженні тварин після сплячки настає, як ми вже казали, посилення м'язова діяльність. Огож цікаво було виявити, як відбивається період пробудження на утворенні амоніаку в м'язах.

Табл. 2. Вміст амоніаку в м'язах (в mgr. % сухого лишку).

Tabl. 2. Teneur en ammoniacque des muscles (en mgr. % du résidu sec).

Дата 1935 р. Date 1935	Стан тварини Etat de l'animal	N—NH ₃	N—NH ₃ після 3 год. автолізу в 2% NaHCO ₃ A: rés une autolyse de 3 h dans NaHCO ₃ à 2 p. cent	N—NH ₃ , що утворюється при автолізі (2—1) Formé pendant l'autolyse (2—1)
		1	2	3
3 січня 3 Janvier	Сплячка Sommeil hivernal	18,7	44,7	26,0
16 лютого 16 Février	"	26,2	41,5	15,3
22 "	"	25,0	50,8	25,8
3 березня 3 Mars	"	34,6	58,8	24,2
8 березня 8 Mars	"	22,8	39,2	16,4
14 "	"	18,2	46,5	28,3
16 лютого 16 Février	Пробудження Réveil	38,6	42,2	3,6
22 "	"	38,9	42,3	3,4
3 березня 3 Mars	"	46,8	57,4	10,6
8 "	"	33,8	46,5	12,7

Ми дослідили вміст амоніаку в м'язах і утворення його при 3-годинному автолізі м'язової кашки в 2% бікарбонаті при 40°. У таких умовах автолізу утворення амоніаку за Ембденом маємо коштом дезамінування аденілової кислоти (можливо, що частина — коштом дезамінування будьяких інших речовин).

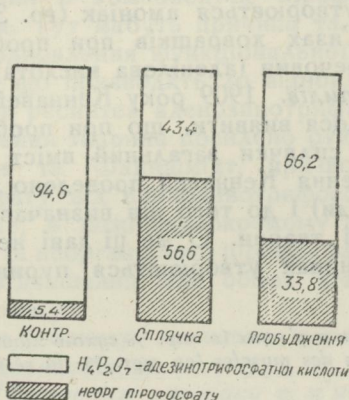
Як видно з даних, поданих у табл. 2, гр. 1, при пробудженні ховрашків після сплячки маємо значне утворення амоніаку в їх м'язах. Через те, що одночасно спостерігається зменшення вмісту речовин, із яких при бікарбонатному автолізі утворюється амоніак (гр. 3), треба вважати, що утворення амоніаку в м'язах ховрашків при пробудженні стається коштом дезамінування цих речовин (аденілова кислота).

с) Питання про синтез нуклеотидів. 1909 року Кеннавей надрукував таке повідомлення: йому вдалося виявити, що при пробудженні взимку сплячих тварин „Сані“ після сплячки загальний вміст пуринів в їх організмі збільшується. Дослідження Кеннавей проведено на дуже великому числі тварин (по два досліди) і до того він визначав загальний вміст пуринів у всьому організмі тварин. Оже ці дані не розв'язують питання про те, в яких тканинах утворюються пурини і які саме — вільні чи зв'язані.

Табл. 3. Вміст пуринів та нуклеотидів у м'язах (в мр. % сухого лишку).
Tabl. 3 Teneur en purines et en nucléotides des muscles (en mgr. % du résidu sec).

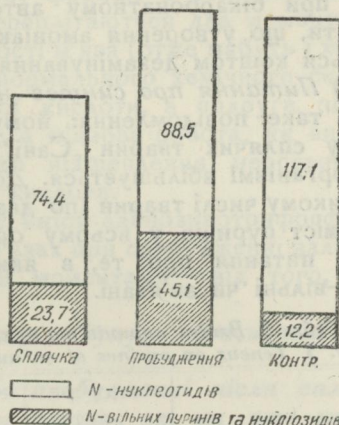
Дата 1935 р. Date 1935	Стан тварини Etat de l'animal	N пуринів N des purines	Нуклеотиди (з пен- тозою) Nucléotides (d'après la pentose)	N нуклеотидів N des nucléotides	N вільних пуринів та нуклеотидів (1-3) N des purines libres et des nucléotides (1-3)
		1	2	3	4
3 січня 3 Janvier	Сплячка Sommeil hivernal	101,4	—	—	—
10 „ 16 лютого 16 Février	„	96,3 106,3	— 180	— 84	— 22,3
22 „ 8 березня 8 Mars	„	95,4 94,3	148 161,1	69,1 75,1	26,3 19,2
14 „ 10 січня 10 Janvier	„ Пробудження Réveil	96,5 140	149 —	69,5 —	27,0 —
16 лютого 16 Février	„	123,8	191	89,1	34,7
22 „ 3 березня 3 Mars	„	137,3 198	188 218	87,9 102,1	49,4 95,9
8 „ 14 „	„	130,0 143,5	191 188	89,1 87,9	40,9 55,6
14 травня 14 Mai	Контрольні Contrôle	114,3	225	105	9,3
14 „ 8 липня 8 Juillet	„	131,0 132	236 280	110 130	21,0 2,0
8 „ 8 „	„	140,3 129	265 247	125 115,3	15,3 13,7

Фердман та Файншмідт 1930-31 року, досліджуючи зміни в складі азотистих сполук м'язів взимку сплячих тварин (ховрашки), що настають при сплячці та пробудженні, виявили, що при пробудженні тварин вміст остаточного азоту в їх м'язах дуже збільшується, і це збільшення тільки почасти спричинено утворенням креатину. У зв'язку з поданими даними Кеннавей автори припускають, що це збільшення вмісту остаточного азоту в м'язах, можливо, почасти пояснюється тим, що в періоді пробудження маємо утворення пуринів у м'язах.



Діагр. 1. Вміст аденозинтрифосфатної кислоти та неорганічного пірофосфату в м'язах (в процентах пірофосфатної фракції)

Diagramme 1. Teneur des muscles en acide adénosinotriphosphorique et en pyrophosphate inorganique (en % de la fraction des pyrophosphates).



Діагр. 2. Вміст азоту нуклеотидів, вільних пуринів і нуклеозидів у м'язах (у мг % сухої речовини).

Diagramme 2. Teneur des muscles en azote des nucléotides et des purines libres et en nucléosides (en mgr % du résidu sec).

Щоб з'ясувати питання, чи справді в м'язах при пробудженні тварини збільшується вміст пуринів, і які саме — вільні чи зв'язані, ми дослідили загальний вміст їх та нуклеотидів у безбілковому м'язовому екстракті. Як видно з даних, поданих у табл. 3 (гр. 1), загальний вміст пуринів (по азоту) в безбілковому м'язовому екстракті чимало збільшується в тварин при пробудженні.

У гр. 2 табл. 3 подано дані про вміст нуклеотидів за пентозою (в м'язах). Ці дані вказують на те, що при пробудженні тварини маємо також чимале збільшення вмісту нуклеотидів у м'язах.

При перерахуванні на азот виявляється, що збільшення загального вмісту пуринів у м'язах, що настає при пробудженні тварин, лише почасти спричинене збільшенням вмісту нуклеотидів, а почасти — утворенням вільних пуринів, а можливо — нуклеозидів.

Отже при пробудженні тварин у м'язах відбувається синтез і вільних пуринів і нуклеотидів.

У м'язах контрольних тварин загальний вміст пуринів вищий, ніж у сплячих, вміст вільних пуринів (та нуклеозидів) незначний (див. діагр. 2).

Ми дослідили далі, чи не збільшується в інших тканинах вміст пуринів при пробудженні ховрашків від сплячки, і виявили, що в жодній із досліджених тканин (серце, печінка, нирки, мозок та кров) ми не могли виявити помітного збільшення пуринів.

Отже, утворення пуринів, спостережуване при пробудженні тварин, мабуть, локалізується тільки в м'язовій тканині.

Висновки.

1. При зниженні функціональної здатності м'язів у періоді сплячки тварин спостерігається зменшення вмісту енергетичних речовин у них. Вміст аденозинотрифосфатної кислоти дуже знижений, а одночасно збільшується вміст неорганічного пірофосфату. Утворення неорганічного пірофосфату при розпаді аденозинотрифосфатної кислоти в м'язах, що їх виявили Фердман та Файншмідт у холонокровних тварин, маємо отже і в м'язах гетеротермічних тварин.

2. Пробудження тварин після сплячки, коли в тварини інтенсивно скорочуються м'язи, призводить до збільшення вмісту амоніаку в м'язах, — мабуть коштом дезамінування аденілової кислоти.

3. При пробудженні тварин в їх м'язах дуже збільшується загальний вміст пуринів; і це пояснюється утворенням вільних пуринів і синтезом нуклеотидів (зв'язаних пуринів).

В інших органах і тканинах (серце, печінка, нирки, мозок, кров) утворення пуринів при пробудженні тварини виявити не вдалося.

Література.

1. Embden.— Zeitschr. f. Physiol. Chem. 179 (1928).
2. Parnas.— Biochem. Zeitschr. 228, 366 (1934).
3. Liebig.— Ann. Chem. u Pharm. 62, 317 (1847).
4. Pohle.— Zeitschr. f. physiol. Chem. 184, 261 (1929).
5. Jakobsen.— J. biol. Chem. 57, 121 (1923).
6. Embden u. Schumacher.— Pflüg. Arch. 223, 486 (1929).
7. Lohmann.— Naturwissenschaften, 17, 624 (1929).
8. Fiske.— Science, 70, 381 (1929).
9. Lohmann.— Biochem. Z. 237, 445 (1931).
10. Barrenscheen u. Filz.— Ibid. 250, 281 (1932).
11. Embden.— Naunyn-Schmied. Archiv. 167, 50 (1932).
12. Ostern.— Biochem. Z. 270, 1 (1934).
13. Beattie, Milroy u. Stroin.— Biochem. H. 28, 84 (1934).
14. Meyerhof u. Lohmann.— Biochem. Z. 253, 451 (1931); 271, 264 (1934).
15. Parnas.— Klin. Woch. 29, 1017 (1935).
16. Ferdmann u. Fainschmidt.— Biochem. H. 277, 203 (1935).
17. Kennaway.— Biochem. H. 5, 188 (1909).
18. Lohmann.— Biochem. Z. 202, 466 (1928).
19. Jakobsen.— Ibid. 242, 292 (1931).
20. Lohmann.— Ibid. 272, 24 (1934).
21. Schmidt.— Zeitschr. f. physiol. Chem. 219, 191 (1933).
22. Conway.— Biochem. J. 27, 419. 1933.
23. Ferdmann u. Fainschmidt.— Biochem. Z. 248, 67 (1932); „Der Winterschlaf“ Erg. d. Biol. VIII, 1—74 (1932).

Нуклеотидный обмен у животных во время зимней спячки.

(Материалы к сравнительно биохимическому изучению нуклеотидного обмена).

О. Файншмидт и М. Окунь.

Биохимическая лаборатория (зав. — проф. Д. Л. Фердман) Украинского института экспериментальной медицины (директор — проф. Я. И. Лифшиц) и Украинский институт гигиены труда и профзаболеваний (дирекция — проф. В. Д. Горкин и засл. проф. Э. М. Каган).

Внутриклеточный обмен нуклеотидов является одной из новых проблем, выдвинутых современной биохимией. Среди нуклеотидов животного организма особый интерес представляют адениловая кислота и продукты ее фосфорилирования, аденозинотрифосфорная и аденозинополифосфорная кислоты.

Для выяснения некоторых моментов нуклеотидного обмена мы поставили ряд исследований над животными (сусликами) во время зимней спячки.

При изучении нуклеотидного обмена эти животные представили для нас интерес по двум причинам. С одной стороны, нам казалось возможным по содержанию в мышцах в периоде спячки аденозинотрифосфорной кислоты и продуктов ее распада судить об энергетических этапах превращения этого вещества, а с другой стороны, исследуя животных во время зимней спячки, мы пыгались подойти к выяснению вопроса о синтезе нуклеотидов в животном организме.

Пользуясь специфическими ферментами аденозинотрифосфатазой и пирофосфатазой, мы исследовали содержание как связанного (аденозинотрифосфорной кислоты), так и неорганического пирофосфата (диагр. 1, табл. 1).

Установлено, что понижение функциональной способности мышц, наблюдающееся в периоде спячки, сопровождается значительным понижением содержания аденозинотрифосфорной кислоты в них, причем одновременно увеличивается содержание неорганического пирофосфата. Наличие неорганического пирофосфата в мышцах животных во время зимней спячки показывает, что и гетеротермическим животным свойственен процесс отщепления пирофосфата от аденозинотрифосфорной кислоты, установленный Фердманом и Файншмидт для мышц холоднокровных животных (16).

Вопрос об условиях образования пуринов и синтезе нуклеотидов в животном организме почти не исследовался; мы поставили ряд исследований на сусликах, причем исследовали общее содержание пуринов (по Шмидту) в различных тканях и органах и содержание нуклеотидов в мышцах.

При этом удалось установить, что при пробуждении животных после спячки общее содержание пуринов в мышцах значительно увеличивается (в среднем оно достигает около 130 мг % по азоту, у спящих же в среднем найдено 98 мг % — диагр. 2 и табл. 3). Это увеличение происходит лишь частично за счет нуклеотидов: повидимому, при пробуждении животных в первую очередь идет образование свободных пуринов, а возможно и нуклеотидов. В мышцах контрольных животных общее содержание пуринов такое же, как у только-что пробудившихся, — однако, свободных пуринов и нуклеозидов они содержат очень мало.

В других исследованных органах и тканях (сердце, печень, почки, мозг, кровь) не удалось установить образования пуринов при пробуждении животных после спячки.

Суммируя результаты наших исследований, следует отметить, что нам удалось установить в мышцах гетеротермических животных (как это установлено в нашей лаборатории для лягушек) следующее:

Аденозинотрифосфорная кислота распадается с отщеплением неорганического пирофосфата (этап превращения аденозинотрифосфорной кислоты, наиболее существенный в энергетическом отношении).

В мышцах, при определенных условиях (пробуждение животного после спячки), может происходить синтез пуринов, причем образуются как свободные пурины, так и нуклеотиды.

Le métabolisme des nucléotides chez les animaux hibernants.

O. Fainschmidt et M. Okoun.

(Matériaux pour l'étude biochimique comparée du métabolisme des nucléotides).

1. Le métabolisme intracellulaire des nucléotides est un des nouveaux problèmes posés par la biochimie moderne. Parmi les nucléotides de l'organisme animal d'un intérêt tout particulier est l'acide adénylique et les produits de sa phospholysation—l'acide adénosinotriphosphorique et l'acide adénosinopolyphosphorique.

2. Dans le but d'éclairer certains moments du métabolisme des nucléotides, nous avons fait une série de recherches sur des animaux hibernants (spermophiles). Dans nos recherches sur le métabolisme des nucléotides les animaux hibernants nous ont intéressé pour deux raisons. D'un côté d'après la teneur des muscles en acide adénosinotriphosphorique et en produits de sa désagrégation pendant la période d'hibernation nous croyions possible de pouvoir juger des étapes énergétiques de la transformation de ce produit, et, d'un autre côté, en étudiant les animaux hibernants, nous avons tâché de jeter quelque lumière sur la synthèse des nucléotides dans l'organisme animal.

3. En nous servant de ferments spécifiques—de l'adénosinotriphosphatase et de la pyrophosphatase, nous avons étudié la teneur des muscles en pyrophosphate lié (acide adénosinotriphosphorique) et en pyrophosphate inorganique (diagramme 1 et table 1).

Il a été établi que l'affaiblissement des capacités fonctionnelles des muscles pendant l'hibernation est accompagné d'une diminution notable du taux d'acide adénosinotriphosphorique dans ceux-ci, avec augmentation simultanée du taux de pyrophosphate inorganique. La présence du pyrophosphate inorganique dans les muscles d'animaux hibernants montre que le processus de la séparation du pyrophosphate de l'acide adénosinotriphosphorique dans les muscles d'animaux à sang froid, constaté par Ferdmann et Fainschmidt, est également propre aux animaux hétérothermiques.

4. Le problème des conditions de la formation des purines et de la synthèse des nucléotides dans l'organisme animal n'a presque pas été investigué; nous avons fait une série de recherches sur des spermophiles, où nous avons déterminé la teneur totale en purines (d'après Schmidt) des différents tissus et organes de même que la teneur des muscles en nucléotides.

Il a été constaté que au moment de l'éveil des animaux après le sommeil hivernal la teneur totale des muscles en purines est considérablement plus grande (elle atteint en moyenne 130 mgr. % d'après l'azote), tandis que chez les animaux hibernants on a trouvé en moyenne 98 mgr. %). (Diagramme 2 et table 3).

Cette augmentation ne se produit que partiellement sur le compte des nucléotides; selon toute évidence les purines libres et peut-être aussi les nucléotides se forment les premiers au réveil des animaux.

La teneur totale en purines des muscles d'animaux de contrôle est la même que celle des animaux qui viennent de se réveiller, cependant ils contiennent très peu de purines libres et de nucléotides.

Dans d'autres viscères et tissus examinés (coeur, foie, reins, cerveau, sang) on n'a pu constater de formation de purines au moment du réveil des animaux après le sommeil hivernal.

En résumant les résultats de nos recherches, nous pouvons noter que dans les muscles d'animaux hétérothermiques (aussi bien que chez les grenouilles, comme il a été établi dans notre laboratoire) l'acide adénosinotriphosphorique se décompose avec élimination de pyrophosphate inorganique, ce qui représente l'étape de la transformation de l'acide adénosinotriphosphorique la plus importante au point de vue énergétique.

Ensuite il a été établi que dans certaines conditions (réveil de l'animal après le sommeil hivernal) une synthèse de purines peut avoir lieu dans les muscles, avec formation de purines libres et de nucléotides.]