

6482
Серія докторскихъ диссертаций, допущенныхъ къ защитѣ въ
ИМПЕРАТОРСКОЙ Военно-Медицинской Академіи въ
1896—1897 учебномъ году.

№ 7.

ИМПЕРАТОРСКАЯ

ВЕНАВЕРСКАГО МОДИЧ. ИНО

№ 4815

ИМПЕРАТОРСКАЯ

О СРАВНИТЕЛЬНОМЪ ВЛІЯНІИ
ПЕРЕВИРЕНЦА

ГИСТОНА И ПЯВУЧНАГО ЭКСТРАКТА

НА

СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ.

(Изъ Клинической лабораторіи Проф. О. И. Пастернацкаго).

ДИССЕРТАЦІЯ

НА СТЕПЕНЬ ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ

Льва Криличевскаго.

Цензоры диссертации, по порученіи конференціи были Профессора: А. Я.
Данилевскій, О. И. Пастернацкій и Приватъ-доцентъ А. П.
Фавицкій



64624
С.-ПЕТЕРБУРГЪ.

Типографія Дома Приврѣнія Малоуѣтнихъ Вѣднхъ. Лиговская ул, 26.

1896.

67070
K-82
Серия докторских диссертаций, допущенных къ защитѣ въ
ИМПЕРАТОРСКОЙ Военно-Медицинской Академіи въ
1896—1897 учебномъ году.

БИБЛИОТЕКА
Киевскаго Медич. Інституту
№ 4815
Листъ 1-82

7-НОВА 2012

№ 7.

О СРАВНИТЕЛЬНОМЪ ВЛІЯНІИ

ПРОВЕРЕНО 199

ГИСТОНА И ШЯВОЧНАГО ЭКСТРАКТА

НА

СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ.

(Изъ Клинической лабораторіи Проф. Э. И. Пастернакаго).

ДИССЕРТАЦІЯ
НА СТЕПЕНЬ ДОКТОРА-МЕДИЦИНЫ
Льва Криличевского.

Докторами диссертации, по порученію конференціи были Профессора: А. Я. Данилевскій, Э. И. Пастернацкій и Приказъ-докторъ А. П. Фаицкій.

Инв.  БИБЛИОТЕКА
№ 1-го Харьк. Мед. Института

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.

Типографія Дома Прирѣнія Малолѣтнихъ Вѣднихъ Лигоръ
1896.

Парусчетъ
1896 г. г.

3674

1958.

Переучет-60

ОГЛАВЛЕНИЕ.

Докторскую диссертацию лекаря Льва Исидоровича Бриличевского, под заглавием: „О сравнительном влиянии гистона и пивочного экстракта на свертываемость крови“, печатать разрешается с тем, чтобы по отпечатанн было представлено въ Конференцію ИМПЕРАТОРСКОЙ Военно-Медицинской Академіи 500 экземпляровъ диссертации (125 экземпляровъ въ Канцелярію, 375—въ Академическую бібліотеку) и 300 отдѣльныхъ оттисковъ краткаго резюме ея (выводовъ). С.-Петербургъ, Октября 12-го дня 1896 г.

Ученый Секретарь, Профессоръ А. Діанницъ.

	стр.
1. Введение	5
2. Краткій очеркъ современнаго состоянія вопроса о свертываніи крови	7
3. Морфологія процесса свертыванія крови	8
4. Химизмъ свертыванія крови	9
5. Сущность свертыванія крови.	12
6. Противосвертывающее дѣйствіе гистона и пивочнаго экстракта.	14
7. Соотношеніе между декальцификаціей и противосвертывающимъ дѣйствіемъ гистона и пивочнаго экстракта	22
8. Способъ добыванія гистона	23
9. Методъ добыванія пивочнаго экстракта	24
10. Опыты съ впрыскиваніемъ растворовъ гистона и пивочнаго экстракта въ сосудистую систему животныхъ	26
11. Опыты съ лишенной извести кровью	29
12. Выводы	35
13. Литература	37
14. Положенія	41
15. Автобіографія	43

64624

7 - ИЮН 1912

НАУК. БИБЛ. АКАДЕМІИ

НАУК. БИБЛ. АКАДЕМІИ

ВВЕДЕНИЕ.

Вопросъ о свертываніи крови составляетъ любимѣйшій предметъ физиологическихъ изысканій. Въ послѣднее время онъ обратилъ на себя вниманіе и со стороны врачей, такъ какъ оказалось, что вопросомъ этимъ затрогиваются основныя медицинскія проблемы. Изслѣдованія Woldridg'a 1) Bhering'a 2), а также Freund'a и Grosz'a 3) показали, что измѣненія въ свертываемости крови находятся въ тѣснѣйшей связи съ иммунитетомъ и со способностью живаго организма противостоятъ болѣзнетворнымъ влияніямъ и побѣждать ихъ, т. е. выдѣрживать отъ болѣзни. Отсюда можно предугадать, какъ это будетъ выяснено въ дальнѣйшемъ изложеніи, какой интересъ для патологіи представляютъ изслѣдованія надъ видоизмѣненіемъ свертываемости крови подъ влияніемъ гистона и пивочнаго экстракта. Этимъ оправдывается выборъ мною темы, названіе которой поставлено въ заголовкѣ моей работы. Но кромѣ этого значенія для ученія объ иммунитѣ тема моя представляетъ еще въ частности иной интересъ для патологіи, благодаря соотношенію между пептонами (альбумозами), солями извести и рахитомъ: въ своей работѣ я именно прихожу къ тому выводу, что альбумозы способны отнимать у крови и связывать соли извести. И уже существуетъ много

фактовъ, говорящихъ за то, что въ этиологии нѣкоторыхъ формъ рахита немаловажную роль играютъ альбумозы. Таковы были главные мотивы, побудившіе меня остановиться на моей темѣ. Нижеслѣдующая работа излагаетъ то, что мнѣ удалось выполнить изъ поставленной мною себѣ задачи. Первая глава содержитъ краткій очеркъ современного состоянія вопроса о свертываніи крови. Я разбираю въ ней какъ морфологическія изслѣдованія, такъ и химическія работы, посвященныя этому вопросу. Я стараюсь объединить результаты этихъ изысканій и обобщая ихъ въ одномъ основномъ выводѣ. Во второй главѣ я излагаю въ частности химическія свойства, способъ добыванія и дѣйствія на кровь тѣхъ веществъ, которыя служили главнымъ предметомъ моихъ собственныхъ изслѣдованій, т. е. *гистона* и *пѣночного экстракта*. Я указываю въ этой главѣ тѣ результаты, которые были достигнуты по отношенію къ указаннымъ двумъ веществамъ моими предшественниками. Въ третьей главѣ содержатся мои собственные изслѣдованія. Здѣсь описаны тѣ способы, при помощи которыхъ я добывалъ гистонъ и пѣночный экстрактъ. Изложена постановка моихъ опытовъ и переданы самые эти опыты, которые были сдѣланы какъ на живыхъ животныхъ, такъ и *in vitro* на крови, выпущенной изъ сосудовъ. Здѣсь находится также и анализъ моихъ опытовъ вмѣстѣ съ заключеніями, къ которымъ онѣ меня привели. Эти же заключенія резюмированы мною въ формѣ выводовъ въ послѣдней главѣ. Въ концѣ труда приложенъ литературный указатель главнѣйшихъ изъ источниковъ, которыми мнѣ приходилось пользоваться.

ГЛАВА I.

Краткій очеркъ современного состоянія вопроса о свертываніи крови.

Не смотря на интересъ, съ которымъ ученые уже давно относятся къ процессу свертыванія крови, явленіе это до сихъ поръ представляется далеко еще неполнѣ выясненнымъ. Такое заключеніе съ очевидностью вытекаетъ изъ нижеслѣдующаго краткаго историческаго очерка вопроса.

Свертываніе крови, какъ извѣстно, заключается въ томъ, что она, выпущенная жидкою изъ кровеносныхъ сосудовъ, постепенно сгущается и принимаетъ студенистую консистенцію. Черезъ нѣкоторое время сгустившаяся кровь раздѣляется на двѣ части, изъ коихъ одна, болѣе плотная (кровоинной *свертокъ*), окрашенная въ красный цвѣтъ, сокращаясь, выжимаетъ изъ себя другую часть, жидкую, желтоватую (кровоинную *сыворотку*, или *serum*). Сгустокъ заключаетъ въ себѣ красные и бѣлые кровяные шарики и фибринъ, или волокнину, которая и придаетъ ему плотную консистенцію. Жидкая же кровь, до своего свертыванія, заключаетъ въ себѣ бѣлые и красные кровяные шарики, плавающіе въ жидкости, называемой *плазмой*. Отсюда слѣдуетъ, что при свертываніи плазма даетъ фибринъ и сыворотку.

Фибринъ есть бѣловое тѣло определенныхъ физическихъ и химическихъ свойствъ. Въ свѣжемъ состояніи онъ обладаетъ эластичностью и сократительностью, отличающіе этимъ отъ остальныхъ бѣлковъ. Фибринъ почти не раство-

римвъ въ водѣ и въ растворахъ среднихъ солей. При болѣе продолжительномъ дѣйствіи послѣднихъ фибринъ приходитъ въ растворъ, но при этомъ онъ переваривается и распадается на нѣсколько простѣйшихъ бѣлковыхъ тѣлъ—глобулины и альбумозы. По Hamarsten'у составъ фибрина таковъ: С=52, 68; Н=6, 83; N=16, 91; S=1, 1. Кромѣ того въ золь фибрина всегда заключается кальцій (Virchow *), главнымъ образомъ въ видѣ фосфорнокислаго кальция въ количествѣ до 1% (Freund *). Вопросъ о причинахъ свертыванія крови и объясненіе этого процесса можетъ быть рассматриваемъ съ двухъ точекъ зрѣнія: съ морфологической и химической. Къ первой относится вопросъ о томъ, откуда берутся элементы, производящіе свертываніе крови, выпущенной изъ сосудовъ? Ко второй точкѣ зрѣнія относится задача опредѣленія химическаго процесса, къ которому привело до сихъ поръ морфологическое и химическое изученіе процесса свертыванія крови.

А) Морфологія процесса свертыванія крови.

Внутри живой сосудистой системы кровь при нормальныхъ условіяхъ не свертывается. Grücke *) показатъ, что важнымъ факторомъ, обеспечивающимъ жидкое состояніе крови въ организмѣ, является эпителий сосудистой системы. Дальнѣйшія изслѣдованія показали, что при свертываніи крови вѣгъ кровеносныхъ сосудовъ главнѣйшую роль играетъ соприкосновеніе крови съ посторонними ей элементами, прилипаніе кровяныхъ шариковъ къ инороднымъ тѣламъ, происходящій при этомъ обмѣнъ веществъ между кровяными шариками и плазмой. Такимъ образомъ физическія измѣненія вызываютъ химическія реакціи, обуславливающія свертываніе крови. Уже давно стало извѣстно (Addison *), что въ крови, выходящей изъ сосудовъ, происходитъ массовая гибель и распаденіе морфологическихъ элементовъ. Большая часть авторовъ вслѣдъ за Addison'омъ, и во главѣ всѣхъ ихъ Al. Schmidt *), приписываютъ главную роль въ свертываніи крови *распадению бѣлжъ кровяныхъ шариковъ*. Въ на-

стоящее время, благодаря трудамъ Löwit'a *), Griesbach'a **) и Lilienfeld'a ***) можно признать эту роль окончательно доказанною. Съ другой стороны Bizzozero *), Hayem **) склонны приписать главнѣйшее участіе въ образованіи фибрина третьему форменному элементу крови—*кровянымъ пластинкамъ*. Итакъ, морфологическое изслѣдованіе свертыванія крови даетъ слѣдующій результатъ: при выходѣ жидкой крови изъ сосудистой системы ея форменные элементы, а именно лейкоциты и, вѣроятно также кровяныя пластинки, соприкасаясь съ чуждыми имъ тѣлами, распадаются и отдаютъ свои составныя части кровяной плазмѣ. Благодаря этому, въ послѣдней происходитъ свертываніе и образованіе фибрина. Спрашивается, какія же составныя части лейкоцитовъ вызываютъ свертываніе крови и въ чемъ же заключается самый процессъ свертыванія? На это намъ могутъ отвѣтить изслѣдованія, сдѣланныя со второй изъ указанныхъ точекъ зрѣнія—съ химической. Въ слѣдующемъ параграфѣ мы увидимъ, что всѣ ученые согласно считаютъ возбудителями свертыванія происходящія изъ распада лейкоцитовъ и безцвѣтныхъ пластинокъ чрезвычайно сложныя органическія тѣла, извѣстныя подъ именемъ *нуклеопротеида, нуклеоцистона, нуклеина, клеточнаго глобулина* β и т. д. Общую характеристикою этихъ тѣлъ является большое содержаніе въ нихъ органически связаннаго фосфора. Фибринъ, слѣдовательно, осаждается вслѣдствіе дѣйствія этихъ фосфоросодержащихъ тѣлъ на кровяную плазму. Спрашивается, какой же химическій процессъ совершается при этомъ въ сей послѣдней?

В) Химизмъ свертыванія крови.

Заслуга перваго точнаго химическаго изслѣдованія кровяной плазмы принадлежитъ Denis'у **), давшему объясненіе свертыванія крови какъ распаденіе основнаго вещества, *плазмина*, на два другихъ, изъ коихъ одно, нерастворимое, выпадаетъ подъ именемъ *фабрина*, другое же остается въ жидкости и называется *растворимымъ фабриномъ*. Al. Schmidt **),

посвятивший почти всю свою жизнь изслѣдованію вопроса о свертываніи крови, пришелъ въ концѣ концовъ къ такимъ выводамъ: въ свертываніи крови принимаютъ участіе 3 фактора—фибриногенъ, фибринопластическое вещество и фибринъ-ферментъ. Два первыхъ, подъ вліяніемъ послѣдняго, вступаютъ въ реакцію между собою и, соединясь, образуютъ фибринъ. Реакція эта обладаетъ всѣми свойствами ферментативной и обуславливающей ея дѣятель-фибринъ-ферментъ-есть особаго рода бродило. Всѣ три тѣла, найденныя Al. Schmid'омъ, происходятъ изъ клѣточекъ и находится между собою въ генетической связи. Силами организма, и главнымъ образомъ, зимопластическими свойствами сыворотки эти тѣла переводятся одно въ другое. Такова въ самыхъ краткихъ чертахъ теорія свертыванія крови, данная Al. Schmid'омъ. Однако же вскорѣ послѣ ея появленія она была въ значительной степени упрощена Hammarsten'омъ¹⁹⁾ который показалъ, что для свертыванія крови не требуется участія фибринопластическаго вещества—чистый фибриногенъ даетъ фибринъ подъ вліяніемъ фибринъ-фермента. Въ новѣйшее время физиологія процесса свертыванія крови обогатилась многими весьма важными открытіями. Уже Вирхову, какъ мы сказали, было извѣстно, что фибринъ заключаетъ въ своемъ составѣ известъ. Изслѣдованіями Freund'a, а главнымъ образомъ, Artus'a и Pages'a²⁰⁾, было доказано, что известъ обязательно необходима для выпаденія фибрина; кровь, лишенная извести, примѣсью фтористаго или шавелексислаго натра, или мыльнаго раствора, теряетъ способность свертываться. Она свертывается лишь тогда, когда ей будутъ возвращены недостающія соли извести. Процессъ свертыванія крови очевидно аналогиченъ створаживанію молока отъ счужаго бродила. И, дѣйствительно, Lilienfeld¹⁹⁾ доказалъ, что фибриногенъ при дѣйствіи кислотъ распадается на два тѣла, изъ коихъ одно, *тромбозинъ*, соединясь съ солями кальція, способно дать нерастворимый фибринъ, другое же есть *альбумоза*, препятствующая свертыванію крови. Расщепленіе фибриногена производится также нуклеиновой кислотой, что сразу по мнѣнію Lilienfeld'a объясняетъ механизмъ вліянія клѣточныхъ элементовъ на ускореніе свертыванія

крови. Интересно, что при этомъ свертываніи тромбозина, которое по опытамъ Lilienfeld'a происходитъ безъ всякаго участія фибринъ-фермента, въ концѣ реакціи въ жидкости, плавающей надъ осѣвшимъ фибриномъ, можно доказать присутствіе фибринъ-фермента, который, слѣдовательно появился какъ продуктъ, какъ слѣдствіе реакціи, а не ея причина. Что касается этого фермента, существованіе котораго подтверждается всѣми изслѣдователями, то, по мнѣнію Rekelharing'a¹⁹⁾, это тѣло есть сложный нуклео-протеидъ, заключающій въ себѣ известъ и служащій для передачи извести фибриногену. Въ предъидущемъ мы уже упоминали объ альбумозѣ, которая по изслѣдованіямъ Lilienfeld'a препятствуетъ свертыванію крови и образуется изъ фибриногена. По изслѣдованіямъ Hammarsten'a²⁰⁾ и L. Frédéricq'a²¹⁾ это тѣло не есть альбумоза, а фибринъ-глобулинъ.

Давно уже по изслѣдованіямъ Fano²²⁾ и Schmidt-Mühlheim'a²³⁾ извѣстно, что обыкновенный пептонъ (по нынѣшней номенклатурѣ пропептонъ или альбумоза) при выпрыскиваніи въ кровь собаки лишается ея способности свертываться. Этотъ пептонъ дѣйствуетъ только при выпрыскиваніи въ сосудистую систему собаки, на выпущенную же кровь, или при выпрыскиваніи въ сосудистую систему другихъ животныхъ, онъ не дѣйствуетъ. Наконецъ въ послѣднее время Lilienfeld²⁴⁾ показалъ, что особая альбумоза, входящая въ составъ клѣточныхъ ядеръ, такъ называемый *гистонъ*, чрезвычайно рѣзко вліяетъ на свертываемость крови: при выпрыскиваніи въ кровь собаки и кролика, а также при привлеченіи къ крови, выпущенной изъ сосудовъ, *гистонъ* дѣлаетъ ее несвертывающеюся; онъ вліяетъ такимъ же образомъ и на фибриногенъ.

Такимъ образомъ новѣйшія изслѣдованія указываютъ на факторы, заключенные въ самой крови и которые заправляютъ процессомъ ея свертыванія. Съ одной стороны бѣлые кровяные шарики служатъ матеріаломъ для образованія нуклеиновой кислоты, которая переводитъ фибриногенъ въ тромбозинъ, а этотъ послѣдній, соединясь съ кальціемъ, даетъ фибринъ. Стало быть бѣлые кровяные шарики являются однимъ изъ факторовъ, свертывающихъ кровь. Съ другой стороны однако эти же бѣлые кровяные шарики заклю-

чають въ себѣ *гистонъ*, который задерживаетъ свертываніе крови. Значитъ бѣлые кровяные шарики могутъ противо-дѣйствовать процессу свертыванія крови. Прибавимъ къ этому и то, что продуктомъ фибриногена является кромѣ свертывающагося тромбозина еще и фибринъ-глобулинъ, препятствующій свертыванію, и, кромѣ того, фибринъ-ферментъ, вызывающій свертываніе крови.

С) Сущность процесса свертыванія.

Спрашивается, какимъ же образомъ можно резюмировать всё эти чрезвычайно разнообразныя и сложныя химическія отношенія? Мы уже видѣли какую важную роль играетъ фосфорная кислота, входящая въ составъ различныхъ веществъ, вызывающихъ свертываніе. Она заключается и въ фибринъ-ферментъ (сложный нуклеопротеидъ по Pechelharng'y) и въ лейконуклеинъ, въ нуклеинъ и въ нуклеиновой кислотѣ. Наконецъ и зимопластическія вещества Al. Schmidt'a ²³⁾ суть ничто иное, какъ кислый фосфорнокислый калий по Lilienfeld'y ²⁴⁾.

Такимъ образомъ можно думать, что *свертываніе крови обуславливается дѣйствіемъ на кровяную плазму фосфорной кислоты, выходящей изъ форменныхъ элементовъ крови при ихъ распадѣ*. Фибринъ, какъ мы уже сказали, заключаетъ въ себѣ до 1% фосфорнокислаго кальция и вотъ можно думать что въ этомъ образованіи фосфорнокислаго кальция и заключается основная реакція, вызывающая свертываніе крови: образующійся осадокъ фосфорнокислаго кальция увлекаетъ за собою такъ или иначе связанное съ нимъ бѣловое тѣло. Многіе факты говорятъ за то, что бѣлки разделяютъ реакцію заключающихся въ нихъ неорганическихъ веществъ.

Укажу лишь на одинъ примѣръ: всё бѣлки болѣе или менѣе легко осаждаются алкоголемъ, но бѣлки (пептоны) лишенные солей, въ алкогольѣ (75%) растворимы. Можетъ быть свертываніе есть только частный случай того общаго закона, что бѣлки увлекаются болѣе или менѣе совершенно разнообразными осадками, происходящими въ ихъ раство-

рахъ. Какъ бы то ни было, *образованіе фосфорнокислаго кальция при свертываніи крови есть самое простое явленіе во всемъ этомъ процессѣ*. Считая эту реакцію выпаденія фосфорнокислаго кальция основою всего процесса свертыванія крови, мы должны проверить это мнѣніе на остальныхъ известныхъ относительно свертыванія крови фактахъ. Въ этомъ отношеніи глубокознаменательны открытія, которыя сдѣланы въ новѣйшее время и которыя указываютъ на значеніе кальция въ дѣлѣ свертыванія. Какъ мы уже сказали, цѣлый рядъ веществъ—фтористый натръ, щавелекислый натръ и мыльный растворъ—предупреждаютъ по опытамъ Artus'a и Pages'a свертываніе крови, отнимая у нея кальцій.

Очевидно, что факты эти подтверждаютъ изложенный нами выше взглядъ, что *свертываніе крови есть выпаденіе фосфорно-кислаго кальция*. Прибавимъ тутъ же, что и дополнителный къ этому опытъ, а именно лишеніе плазмы фосфорныхъ солей также препятствуетъ свертыванію. Этотъ фактъ былъ доказанъ Freund'омъ ⁵⁾. Дѣйствуя на щавелекислую плазму небольшимъ количествомъ амміака и магни-эйною микстурою для осажденія фосфорной кислоты и нейтрализуя за тѣмъ фильтратъ, Freund нашель, что этотъ фильтратъ не свертывается, не смотря на прибавленіе къ нему солей извести. Свертываемость же его возстанавляется отъ меньшихъ количествъ фосфорной кислоты. Существуетъ, однако, еще много другихъ веществъ, препятствующихъ свертыванію крови. Это—альбумозы, гистонъ, пивочный экстрактъ, сокъ смоквишни, экстракты гомара и раковъ. Спрашивается, какимъ образомъ онѣ дѣйствуютъ на кровь и можетъ ли быть объяснено ихъ дѣйствіе съ точки зрѣнія только что изложеннаго нами взгляда на химизмъ свертыванія, какъ на выпаденіе фосфорнокислаго кальция?

ГЛАВА II.

Противосвертывающее дѣйствіе гистона и шівочнаго экстракта.

Schmidt Muhlheim ²³⁾ открылъ, что растворъ обыкновеннаго пептона (Witte), введенный въ кровь собаки, лишается ея способности свертываться. Растворъ пептона дѣйствуетъ только внутри сосудистой системы собаки, на выпущенную же кровь, или при впрыскиваніи въ вены другихъ животныхъ, пептонъ не оказываетъ никакого дѣйствія.

Politzer ²⁴⁾ показалъ, что это дѣйствіе на кровь, прилисаемое пептону, принадлежитъ въ сущности не ему, а пропептону или альбумозамъ, а особенно гетероальбумозамъ (Kühne ²⁵⁾). Въ послѣднее время Lilienfeld ²⁶⁾ показалъ, что особая альбумоза, входящая въ составъ клеточныхъ ядеръ, такъ называемый *гистонъ*, чрезвычайно рѣзко вліяетъ на свертываемость крови. При впрыскиваніи въ кровь кролика и собаки, а также при прибавленіи къ крови, выпущенной изъ сосудовъ, *гистонъ* дѣлаетъ ее несвертывающею; онъ вліяетъ такимъ же образомъ и на фибриногенъ.

Гистонъ (Histon) — бѣловое тѣло, впервые открытое Kossel'емъ ²⁷⁾ въ красныхъ кровяныхъ шарикахъ гуся. Подробно онъ былъ изученъ Lilienfeld'омъ ²⁸⁾, который призналъ его за постоянную составную часть лейкоцитовъ. По его изслѣдованіямъ клеточныя ядра лейкоцитовъ лимфатическихъ железъ и зобной железы телятъ заключаютъ въ себѣ бѣловое тѣло, *нуклеогистонъ*, представляющей собою соедине-

ніе основнаго вещества—*гистона* съ кислымъ *лейконуклеиномъ*. Нуклеогистонъ, будучи подвергнутъ дѣйствію соляной кислоты, углекислаго барита или углекислой извести, расщепляется на: а) *гистонъ* и в) *лейконуклеинъ*—кислое тѣло, которое растворимо въ минеральныхъ кислотахъ и которое, при обработкѣ крепкими щелочами, расщепляется на: 1) *бѣлокъ* (Eiweiss) и 2) *нуклеиновую кислоту*, разлагающуюся при кипяченіи съ минеральными кислотами, образуя *органическія вещества* (Аденинъ, Тиминъ и Левулиновую кислоту) и *фосфорную кислоту*. Схематически реакція эта представляется въ слѣдующемъ видѣ:

НУКЛЕОГИСТОНЪ.

Гистонъ. Лейконуклеинъ.

Альбуминъ (Eiweiss)	Нуклеиновая кислота.
------------------------	-------------------------

Химическій составъ нуклеогистона таковъ: C=48, 46¹/₂%; H=7¹/₂%; N=16, 86¹/₂%; P=3,025¹/₂%; S=0,701¹/₂%.

Гистонъ есть чрезвычайно распространенное въ организмѣ тѣло. Онъ былъ найденъ Lilienfeld'омъ, кромѣ thymus'a, лимфатическихъ и сѣмянныхъ железъ, также въ клеткахъ семензекки, сперматозоидахъ и въ эпителии тонкихъ кишекъ. При дальнѣйшихъ изслѣдованіяхъ онъ, быть можетъ, составитъ обычную составную часть всѣхъ клеточныхъ ядеръ. Характеристическая химическая реакція гистона есть его *нерастворимость въ аммиакъ*. Нужно при этомъ замѣтить, что гистонъ, различнаго происхожденія, не вполне одинаково относится къ только-что упомянутому реактиву, тогда какъ впервые открытій гистонъ въ красныхъ кровяныхъ шарикахъ гуся, первоначальный гистонъ Kossel'я ²⁹⁾, только осаждается аммиакомъ, но не переводится имъ въ нерастворимое состояніе. Напротивъ того, гистонъ Lilienfeld'a изъ зобной железы свертывается отъ дѣйствія аммиака и становится нерастворимымъ въ водѣ и почти нерастворимымъ въ кислотахъ. По остальнымъ своимъ химическимъ свойствамъ ги-

стонъ очень близокъ къ альбумозамъ. Онъ легко растворимъ въ водѣ, не осаждается ни щелочами, ни кислотами, нерастворимъ въ спиртѣ и эфирѣ, даетъ буреющую реакцію на холоду.—Кромѣ гистона существуютъ еще альбумозы, обладающія противосвертывающимъ дѣйствіемъ. Сюда относятся два тѣла, открытыя Freund'омъ и Grosz'омъ³¹). Одно изъ нихъ получается изъ уксуснокислаго фильтрата, осажденного уксусной кислотой воднаго экстракта thymus'a, другое тѣло осаждается четвернымъ объемомъ алкоголя изъ фильтрата щелочнаго раствора нуклеина, осажденного соляной кислотой.

Наконѣкъ къ альбумозамъ также принадлежитъ, по мнѣнію многихъ авторовъ, и *дѣйствующее вещество пивочнаго экстракта*. Уже давно известно, что кровь какъ самой пивки, такъ и насосанная ею кровь животныхъ, не обладаетъ способностью свертываться и, eo ipso, остается на болѣе или менѣе продолжительное время несвернувшейся. Первый, наблюдавшій замедленіе свертыванія крови, проглоченной пивкой, былъ Morand³²), не давшій, къ сожалѣнію, этому явленію какого-либо объясненія. Вслѣдъ за этимъ наблюденіемъ явилась работа Stirling'a и Brito³³), которые описали процессъ перевариванія крови въ пищеварительномъ каналѣ самой пивки. Затѣмъ появилась работа въ томъ же направленіи, но съ нѣкоторою болѣею подробностью, Fubini и Benedectini³⁴). Изъ русскихъ ученыхъ по изслѣдованію данного вопроса мы должны указать на Проф. Воскресенскаго³⁵), который, строго говоря, первый отмѣтилъ явленіе несвертываемости крови, выжатой изъ пивки. Затѣмъ, Проф. Дьяконовъ³⁶), обративъ вниманіе на особенності медицинскіи пивки, высказалъ предположеніе о существованіи въ кишечномъ каналѣ пивки какого-то растворяющаго дѣятеля, который дѣлаетъ кровь несвертывающею. Проф. Э. И. Пастернацкій³⁷) предложилъ пользоваться пивочною кровью при трансфузіяхъ; еще раньше онъ³⁸) обратилъ вниманіе на крайне интересный клиническій фактъ: бактерии рекурентиковъ, будучи проглочены пивкой, приставленной къ тѣлу одержимому возвратнымъ тифомъ, сохраняются живыми въ ея крови неопредѣленно долгое время. Болѣе систематиче-

скимъ изученіемъ медицинскіи пивки заваялся Haucraft³⁹), который нашелъ, что водный экстрактъ изъ головокъ пивнокъ обладаетъ противосвертывающимъ дѣйствіемъ при впрыскиваніи въ кровеносную систему животныхъ. Dickinson⁴⁰), продолжая эти изслѣдованія, нашелъ, что въ экстрактѣ Haucraft'a заключается альбумоза, тогда какъ точно также приготовленный экстрактъ изъ заднихъ концевъ пивнокъ альбумозы не содержитъ. Дѣйствующее начало не можетъ быть отдѣлено отъ альбумозы и вмѣстѣ съ нею осаждается сърнокислымъ амміакомъ. Фибринъ-ферментъ, а также кѣточный глобулинъ β Halliburton'a⁴¹) теряютъ при дѣйствіи пивочнаго экстракта свои свертывающія кровь свойства. Наконѣкъ тотъ же Dickinson⁴¹) нашелъ, что избытокъ фибринъ-фермента, прибавленный къ пивочной плазмѣ, вызываетъ въ ней свертываніе. Этими изслѣдованіями Dickinson'a, очевидно, дѣйствіе пивочнаго экстракта сводится на свойства заключающейся въ немъ альбумозы. Поэтому можно думать, что только-что рассмотрѣнные нами вещества, а именно—обыкновенный пропептонъ, гистонъ и пивочный экстрактъ, дѣйствуя аналогичнымъ образомъ на свертываніе крови, т. е. претворяюща ея и будучи близкими между собою по химическому составу, такъ какъ они все принадлежатъ къ одной и той же группѣ белковыхъ веществъ, идентичны и по химической основѣ своего дѣйствія. Съ другой стороны такъ какъ мы раньше видѣли, что свертываніе крови можетъ сведено на осажденіе фосфорнокислаго кальція и что препятствуютъ свертыванію вещества, отнимающія у крови кальцій, то является вопросъ, не заключается ли въ отнятіи у крови кальція сущность противосвертывающаго дѣйствія льюлько что перечисленныхъ нами альбумозъ?

Уже до нашихъ изслѣдованій нѣкоторые авторы задавались этимъ вопросомъ о связи между собою кальцификаціи пропептоновъ и пивочнаго экстракта. Изъ нашихъ предшественниковъ мы должны указать на Pекельхаринга⁴²) и Кузнецова⁴³). Pекельхарингъ⁴²) нашелъ, что дѣйствіе пептона какъ на кровяное давленіе, такъ и на свертываніе крови, можетъ быть парализовано впрыскиваніемъ животному хлористаго кальція. Pекельхарингъ, поэтому, пришелъ къ тому выводу, что

ПЕРЕВИДЕНА 1936

ПЕРИОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ
№ 48/5
1936

пептонъ обладаетъ очень сильнымъ средствомъ къ солямъ кальція. Н. Кузнецовъ⁴¹⁾ въ трудѣ своемъ „о вліяніи секрета медицинской пивки на процессъ свертыванія крови“ приводитъ также къ заключенію, что пивка препятствуетъ свертыванію крови, отнимая у нея кальцій, такъ какъ прибавленіемъ солей кальція можно парализовать дѣйствіе пивки. Но, съ другой стороны, дѣйствіе пивки отнюдь не идентично дѣйствію альбумозы и различіе между этими двумя категориями шестствъ видно изъ слѣдующей таблицы, даваемой Кузнецовымъ:

Дѣйствіе пивочнаго экстракта.

1. Выдѣленіе CO_2 при инъекціяхъ повышено (Bohr⁵¹⁾, Lahousse⁵²⁾, Bleichstein⁵³⁾.
2. Повторныя инъекціи дѣйствуютъ прекрасно послѣ прекращенія дѣйствія предъидущихъ (Dickinson⁴¹⁾
3. Дѣйствуетъ in vitro.
4. Дѣйствуетъ на кровь кролика.

Дѣйствіе пептона.

1. Выдѣленіе CO_2 понижено (Bohr⁵¹⁾.
2. Повторныя инъекціи не оказываютъ никакого дѣйствія (Grosjean).
3. Дѣйствуетъ только при инъекціяхъ (Grosjean и др.).
4. На кролика не дѣйствуетъ.

Однако это сопоставленіе теряетъ цѣнность съ тѣхъ поръ, какъ открытъ *гистонъ*, который, какъ и пивочный экстрактъ, дѣйствуетъ in vitro также, какъ и внутри кровеносной системы и проявляетъ свое дѣйствіе не на одной собацѣ, а также на кроликѣ. Очевидно, слѣдовательно, что то сравнительное изслѣдованіе, которое было произведено Кузнецовымъ по вопросу о соотношеніи между пропептонами и пивочнымъ экстрактомъ должно было быть повторено для вновь открытаго *твля-гистона*. Этотъ-то работой я и имѣлъ въ виду пополнить своей настоящей работой, къ изложенію которой я теперь и перехожу. Но, до того, скажемъ сначала нѣсколько словъ о химическихъ свойствахъ дѣйствующаго начала пивочнаго экстракта на основаніи какъ нашихъ собственныхъ изслѣдованій, такъ и на основаніи данныхъ Dickinson'a и Кузнецова:

1. Пивочный экстрактъ даетъ нейтральную реакцію на лакмусъ.
 2. Кипяченіе не вызываетъ свертыванія и не уничтожаетъ специфической силы экстракта.
 3. Щелочи не производятъ осадка.
 4. Слѣды уксусной кислоты вызываютъ помутнѣніе, исчезающее при избыткѣ кислоты.
 5. Крѣпкая уксусная кислота безъ поваренной соли не даетъ осадка, но осаждаетъ экстрактъ, насыщенный NaCl .
 6. Азотная кислота на холоду даетъ ясный осадокъ, исчезающій при кипяченіи и снова появляющійся при охлажденіи. Реакція эта, по мнѣнію Кузнецова, происходитъ въ растворѣ, содержащемъ NaCl .
 7. Насыщеніе NaCl , MgSO_4 не даетъ осадка.
 8. Сѣрнистая мѣдь, основной уксуснокислый свинецъ, сулема даютъ осадки, нерастворимые въ избыткѣ этихъ растворовъ.
 9. Насыщеніе сѣрнистымъ амміакомъ осаждаетъ дѣйствующее вещество вполне.
 10. Биуретовая реакція даетъ слабое розовое окрашиваніе (только въ крѣпкомъ экстрактѣ).
 11. Уксусная кислота и желѣзосинеродистый калий въ содѣержащихъ растворахъ даютъ только слабую муть.
 12. Пикриновая кислота, фосфорновольфрамовая кислота, соляная кислота, дубильная кислота, двуокислая ртуть и сулема даютъ только слабую муть.
- Цитируемые мною авторы сопоставляютъ эти реакціи со слѣдующею схемою и указываютъ на принадлежность дѣйствующаго начала пивочнаго экстракта къ отдѣлу прото и дейтероальбумозы Kühne²⁹⁾. Реакціи: 2, 3, 8, 10 и 12—характерны вообще для альбумозъ, а 5, 6 и 7—для дейтероальбумозы.

РЕАКТИВЫ.

	Горячая и холодная вода.	Горячий раствор на Cl.	Насыщенный раствор Mg So, или Am, So.	Насыщение Am, So.	HN ₃ .	Cu So.	Cu So, и NH ₃ или Na Ho.	Cu So, и KCo.
О	Протоальбумоза	Растворима.	Растворима.	Осаждается.	Осаждается на холоду, осадок растворяется при нагревании и снова выпадает на холоду.	Осаждается.	Осаждается.	Розовый раствор.
О	Дейтероальбумоза.	Нерастворима.	Растворима.	Осаждается.	Какъ при протоальбумозно голъ, но при избыткѣ соли.	Растворима.	Какъ при дейтероальбумозѣ.	
III	Дейтероальбумоза.	Растворима.	Растворима.	Осаждается.	Какъ при протоальбумозно голъ, но при избыткѣ соли.	Растворима.	Какъ при протоальбумозѣ.	
III	Центоны.	Растворима.	Растворима.	Растворима.	Целебной реакціи нѣтъ.	Растворима.	Какъ при протоальбумозѣ.	
IV	Цивочный экстрактъ.	Растворима.	Растворима.	Осаждается.	Какъ при протоальбумозно голъ, но при избыткѣ соли.	Осаждается.	Осаждается.	Розовый раствор.

Кузнецовъ замѣчаетъ по поводу этого сопоставления, что, во первыхъ, пивочный экстрактъ представляетъ собою наибольшее сходство съ реакціями дейтероальбумозы. Полному равенству тѣхъ и другихъ, по его мнѣнію, препятствуютъ только осаждаемость экстракта посредствомъ сѣрнокислой мѣди, чего въ дейтероальбумозѣ не замѣчается. Во вторыхъ, весьма значительное сходство реакціи экстракта съ реакціями протоальбумозы, нарушаемое различіемъ дѣйствія азотной кислоты и неосаждаемостью экстракта посредствомъ насыщения поваренною солью и сѣрнокислымъ магніемъ. Вслѣдствіе отсутствія реакціи осаждения NaCl и $Mg SO_4$, Кузнецовъ не признаетъ дѣйствующаго начала пивочнаго экстракта за смѣсь прото и дейтероальбумозы, а находитъ его очень близкимъ къ альбумозамъ и представляетъ его какъ продуктъ возможнаго незначительнаго измѣненія бѣлковъ. Нужно прибавить, что свойство пивки предотвращать свертываніе крови имѣеть не одинъ только теоретическій интересъ, но оно, напротивъ того, нашло себѣ и практическое примѣненіе. Такъ Landois ⁵⁴⁾ примѣнилъ пивочный экстрактъ, чтобы предотвратить свертываніе вливаемой крови при трансфузіи. Проф. Э. И. Пастернацкій, какъ мы уже упоминали, нашелъ въ пивкѣ способъ сохранения живыми спирохетъ Obermayer'a, а дальнѣйшія изслѣдованія показали, что этотъ способъ примѣнимъ и къ другимъ микро-организмамъ, каковы напр. для плазмодій малярии (Сахаровъ ⁵⁵⁾), сибиро-язвенныхъ палочекъ и холерныхъ бациллъ (Влаевъ ⁵⁶⁾). Наконецъ пивочный экстрактъ начинаетъ пользоваться широкимъ примѣненіемъ въ физиологической методикѣ. Такъ напр. Prof. Joffroy ⁵⁷⁾ доказалъ своими опытами ту большую пользу, которую приноситъ пивочный экстрактъ при вприскиваніи въ кровь животнымъ сильнодѣйствующихъ веществъ, которая безъ пивочнаго экстракта вызываютъ обширные тромбозы.

а) Способъ добыванія гистона.

Я добывалъ *гистонъ* по способу указанному Lilienfeld'омъ изъ зобныхъ железъ телятъ и поступалъ при этомъ такимъ образомъ: я бралъ нѣсколько штукъ железъ, освободялъ ихъ отъ жира и клѣтчатки, изрѣзывалъ на мелкіе кусочки и помѣщалъ ихъ въ колбу съ водою, къ которой прибавлялъ весьма незначительное количество двууглекислой соды до получения слабощелочной реакціи. Колба съ этимъ содержимымъ, будучи хорошо взболтана, отстаивалась въ теченіи сутокъ и болѣе въ холодномъ мѣстѣ (не выше 5°), чтобы избѣгнуть загниванія экстракта. Затѣмъ полученный экстрактъ отфильтровывался, осаждался уксусной кислотой (0,2 pro mille) и вновь отстаивался до получения полного осадка. Осадокъ этотъ собирался на фильтрѣ, вновь растворялся при помощи двууглекислой соды и вновь осаждался уксусной кислотой. Полученный затѣмъ осадокъ вновь собирался на фильтрѣ, промывался водою, спиртомъ и эфиромъ. Онъ представлялъ собою *нуклеогистонъ* Lilienfeld'а. Этотъ *нуклеогистонъ* растирался въ фарфоровой чашкѣ въ слабомъ растврѣ соляной кислоты (0,8%), дѣйствию котораго подвергался нѣсколько часовъ. Соляная кислота имѣетъ свойство расщеплять нуклеогистонъ и соединяться съ раствореннымъ въ ней гистонномъ, оставляя лейконуклеинъ въ осадкѣ. Послѣ отстаиванія лейконуклеина, находящагося въ растврѣ гистонъ отдѣлялся отъ осадка фильтрованіемъ и фильтратъ осаждался четвернымъ объемомъ спирта и эфира. Полученный осадокъ, *соляно-кислый гистонъ*, собирался на фильтрѣ, высушивался подъ эксикаторомъ и въ термостатѣ (t° 37) и, по высушиваніи, превращался въ ступкѣ въ мелкій порошокъ, чисто бѣлаго цвѣта.

Этотъ порошокъ, легко растворимый въ водѣ и осаждаемый амміакомъ, и служилъ для всѣхъ нашихъ дальнѣйшихъ опытовъ. Что добытое нами тѣло было дѣйствительно гистономъ доказывается, во-первыхъ, тѣмъ, что оно было получено по методу, выработанному Kossel'емъ для добыванія гистона; во-вторыхъ, тѣмъ, что оно обладало реакціями ги-

ГЛАВА III.

Соотношеніе между декальцификаціей и противосвертывающимъ дѣйствиємъ гистона и пивочнаго экстракта.

Планъ моихъ опытовъ былъ таковъ. Если гистонъ, какъ и пивочный экстрактъ, дѣйствуетъ на кровь отнятіемъ солей извести, то прибавленіемъ къ крови солей извести мож но парализовать дѣйствіе на кровь этихъ веществъ. Вместе съ тѣмъ, вслѣдствіе положительнаго отвѣта на этотъ вопросъ, возможно будетъ выразить противосвертывающее дѣйствіе гистона съ одной стороны, пивочнаго экстракта съ другой въ эквивалентахъ хлористаго кальція, что позволитъ произвести точное количественное сравненіе силы дѣйствія обоихъ веществъ.

Всѣ эти опыты должны были быть продѣланы *in vitro* уже вслѣдствіе одного того, что хлористый кальцій чрезвычайно ядовитъ для животныхъ. Изъ сказаннаго само собою вытекаетъ постановка моихъ опытовъ. Я долженъ былъ прежде всего имѣть кровь несвертывающуюся *in vitro* вслѣдствіе декальцификаціи. Затѣмъ я долженъ былъ опредѣлить, какимъ количествомъ хлористаго кальція данный объемъ крови створаживается. За симъ мнѣ оставалось изслѣдовать какого излишка хлористаго кальція требуетъ эта же кровь послѣ прибавленія къ ней гистона и пивочнаго экстракта.

Переходя теперь къ изложенію самыхъ опытовъ, я долженъ разсказать о способѣ приготовленія мною *гистона* и *пивочнаго экстракта*.

стона (наружным видомъ, цвѣтомъ, растворимостью въ водѣ, осаждаемостью щелочами и свертываемостью амміакомъ). Что касается его химическаго состава, то мы не дѣдали, правда, элементарнаго анализа, но удовольствовались основными качественными реакціями. Эти реакціи доказали намъ, что данное вещество принадлежитъ къ разряду бѣлковыхъ (ксантопротеиновая реакція, миловановая реакція Адамкевича, сѣрнистый аммоній, алкоголь—все даютъ положительные результаты). Кроме того, мы узнали, что наше тѣло принадлежитъ къ тѣмъ изъ бѣлковыхъ тѣлъ, которыя называются *альбумозами* (при буретовой реакціи его растворъ окрашивается въ красный цвѣтъ на холоду). Наконецъ, добытый нами *гистонъ* заключаетъ только слѣды фосфора, а именно, остающаяся при сжиганіи его зола, будучи растворена въ подкисленной водѣ, не даетъ опредѣленныхъ осадковъ ни съ магnezіальной смѣсью по методу Гоппе-Зейлера, ни съ молибденовою кислотой при избыткѣ амміака, ни съ уксуснокислымъ ураномъ.

а) Методъ добыванія пивочнаго экстракта.

Hausrath⁴²⁾ бралъ отрѣзки глотки пивковъ, подвергалъ ихъ вытяжкѣ 6% растворомъ хлористаго натрія и говоритъ, что вытяжка изъ остальныхъ частей пивки дѣйствуетъ несравненно хуже и даже почти совсѣмъ не дѣйствуетъ.

Гистологическое изслѣдованіе стѣнокъ пищеварительнаго канала, произведенное Ray-Lancker⁴³⁾ омъ, показало, что дѣйствующее на кровь начало секрета пивки есть выдѣленіе эпителиальныхъ кѣлѣчекъ, выступающихъ хоботокъ и глоточную полость. И, дѣйствительно, въ опытахъ Hausrath'a порція крови съ вытяжкой изъ глотокъ свернулась только черезъ 30 минутъ. Подтверженіемъ этому мы находимъ въ вышедшей въ прошедшемъ году монографіи Leucart'a⁴⁴⁾, въ которой авторъ этотъ весьма обстоятельно излагаетъ анатомію и процессъ пищеваренія пивки. Въ этомъ трудѣ Leucart, согласно съ мнѣніемъ Hausrath'a, указываетъ, что мѣ-

стомъ локализациіи секрета являются эпителиальныя кѣлѣчки, выступающія хоботокъ и глоточную полость пивки и что въ остальныхъ частяхъ тѣла ея секретъ этотъ является въ весьма минимальномъ количествѣ, какъ случайная примѣсь. Léon Frédéricq⁴⁵⁾ предлагаетъ растолочь убитую хлороформомъ пивку въ водѣ и для опытовъ употребить отфильтрованную жидкость, но, понятно, что такая постановка дѣла не имѣетъ строгаго научнаго значенія, ибо, помимо того, что невозможно знать какому веществу въ жидкости столь сложнаго состава надо будетъ приписать обнаруженное дѣйствіе, добытое, такимъ образомъ, вещество не свободно будетъ отъ загрязненія. По мнѣнію же Кузнецова приготовленный такимъ образомъ экстрактъ не обнаруживаетъ никакого застывающаго на свертываніе крови дѣйствія. Hausrath⁴²⁾ добывалъ свой экстрактъ слѣдующимъ образомъ: отрѣзанные передніе концы пивковъ онъ помѣщалъ въ алкоголь и содержалъ ихъ въ немъ 2—3 дня, затѣмъ извлекалъ ихъ оттуда, подеушивалъ ихъ и обрабатывалъ водою въ пропорціи отъ 5 до 10 куб. ц. на каждую пивку. Мы видоизмѣнили способъ Hausrath'a слѣдующимъ образомъ: головки и шейки пивковъ, по отдѣленію ихъ отъ туловища, мы помѣщали въ кобу со спиртомъ, въ которомъ онѣ сохранялись въ теченіи двухъ сутокъ, а затѣмъ перемѣщались въ смѣсь равныхъ частей спирта и эфира и помѣщались въ термостатъ (37°) на 3—4 сутокъ. Велѣвъ затѣмъ пивочныя головки и шейки извлекались оттуда и подвергались полной просушкѣ въ термостатѣ (т° 37) въ теченіи 3 сутокъ, далѣе измѣщались въ ступкѣ въ порошокъ буроватаго цвѣта. За симъ порошокъ этотъ помѣщали въ сосудъ, предварительно стерилизованный, и въ него вливали физиологическій растворъ поваренной соли или просто дистиллированная вода съ такимъ расчетомъ, чтобы на каждую пивку приходилось 8—10 куб. ц. воды или раствора. Смѣсь эту мы подвергали потомъ кипяченію въ водяной банѣ въ теченіи 3 часовъ и отфильтровывали черезъ бумажный фильтръ. Полученный такимъ образомъ фильтратъ заключалъ въ себѣ дѣйствующее начало пивочнаго экстракта, которое давало намъ вышеописанныя реакціи. Этотъ фильтратъ долго выпаривался на водяной

Л. П. ПИВКОВА
 ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗСЛѢДОВАНИЕ ПИВКИ
 30
 1909

банѣ до-суха, подеушивался подѣ эксикаторомъ до-суха и измельчивался въ порошокъ буроваго цвѣта, который и служилъ намъ для дальнѣйшихъ нашихъ опытовъ. Такимъ образомъ добывалось дѣйствующее вещество пиваковъ въ твердомъ видѣ, чѣмъ достигалась возможность болѣе точнаго сравненія его съ гистономъ.

б) Опыты съ выпрыскиваніемъ растворовъ гистона и пивачнаго экстракта въ сосудистую систему животныхъ.

Первые наши опыты имѣли въ виду провѣрить тотъ фактъ, что, какъ гистонъ, такъ и пивачный экстрактъ, введенные въ сосудистую систему животныхъ, имѣютъ свойство лишать кровь этихъ животныхъ ея нормальной способности свертываться. Съ этою цѣлью мною были произведены слѣдующіе опыты:

ОПЫТЪ 1. (14 Января 1896 г.). Кролику, вѣсомъ 1215 гtm., впрыснуто было въ правую краевую ушную вену 30 куб. ц. 0,4% гистона въ 1 ч. 35 м. дня. Въ 1 ч. 38 м., т. е. черезъ 3 минуты, извлеченъ при помощи тонкой стеклянной канюльки 1 куб. ц. крови изъ лѣвой ушной краевой вены, перенесенъ на предметное стекло и поставленъ въ влажную камеру: *кровь оставалась жидкою въ теченіи 14 часовъ.*

ОПЫТЪ 2. (1 Февраля 1896 г.). Кролику, вѣсомъ 1350 гtm., впрыснуто было въ правую краевую ушную вену 30 куб. ц. 0,4% гистона въ 11 ч. утра. Кровь, извлеченная черезъ 30 минутъ изъ лѣвой краевой ушной вены *оказалась жидкою и свернулась черезъ 4 часа.*

• ОПЫТЪ 3. (2 Февраля 1896 г.). Этому же кролику впрыснуто было такое же количество 0,4% гистона въ лѣвую краевую ушную вену въ 10 часовъ утра. Извлеченная тотчасъ же кровь, черезъ 1 минуту, изъ правой краевой ушной

вены *оказалась совершенно жидкою*, стала свертываться черезъ 2 часа и совершенно свернулась черезъ 4 ч. 45 м. Кроликъ на слѣдующій день погибъ, потерявши въ вѣсъ около 200 gtm. При вскрытіи найдено значительное уменьшеніе селезенки. Въ другихъ паренхиматозныхъ органахъ никакихъ особенныхъ измѣненій микроскопически не найдено. Въ крови, извлеченной изъ сердца, при микроскопическомъ изслѣдованіи измѣненій не обнаружено, лейкоцитоза не замѣчалось.

ОПЫТЪ 4. (4 Февраля 1896 г.). Собакѣ, вѣсомъ 700 gtm., впрыснуто было 40 куб. ц. 0,3% (2 грамма) гистона въ venam saphenam d. въ 12 часовъ дня и тотчасъ же, черезъ 2 минуты, извлечена кровь изъ art. carotide. Выпущенная въ колбу, предварительно стерелизованную, кровь (около 300 куб. ц.) *оказалась совершенно жидкою*; стала весьма значительно свертываться черезъ 14 часовъ и окончательно свернулась черезъ 22 часа. Слѣдующая порція крови (около 10 куб. ц.) была извлечена вслѣдъ за этою черезъ 30 минутъ: кровь тотчасъ же свернулась и дала большой, плотный сгустокъ.

ОПЫТЪ 5. (7 Февраля 1896 г.). Кролику, вѣсомъ 2000 gtm., впрыснуто въ правую краевую ушную вену 28 куб. ц. 0,6% гистона въ 12 часовъ дня. Извлеченная черезъ 20 м. кровь изъ лѣвой ушной краевой вены *оказалась совершенно жидкою*, стала свертываться черезъ 3 ч. 45 м. и совершенно свернулась черезъ 4 часа. Слѣдующая порція крови была извлечена въ 8 час. вечера, т. е. черезъ 8 часовъ: *кровь жидкая, свертывалась черезъ 1 часъ.*

ОПЫТЪ 6. (3 Февраля 1896 г.). Кролику, вѣсомъ 1330 gtm., впрыснуто въ правую краевую ушную вену 30 куб. ц. 0,4% раствора пивачнаго экстракта въ 10 часовъ утра. Извлеченная черезъ 2 минуты кровь изъ лѣвой краевой ушной вены перемѣнена была при помощи стеклянной канюльки на предметное стекло и поставлена въ влажную камеру. *Кровь эта оставалась жидкою въ теченіи 20 часовъ.*

ОПЫТЪ 7. (4 Февраля 1896 г.). Этому же кролику на слѣдующій день впрыснуто было въ лѣвую краевую ушную вену такое же количество $0,4\frac{1}{2}\%$ раствора пивочнаго экстракта въ 10 час. утра. Извлеченная тотчасъ же кровь, черезъ 2 м., *оставалась жидкою въ теченіи 12 часовъ.*

ОПЫТЪ 8. (5 Февраля 1896 г.). Кролику, вѣсомъ 2000 гтм., впрыснуто 28 куб. п. $0,6\frac{1}{2}\%$ раствора пивочнаго экстракта въ правую краевую ушную вену въ 12 ч. дня. Извлеченная черезъ 20 м. кровь изъ лѣвой краевой ушной вены *оказалась совершенно жидкою*, стала свертываться черезъ 5 часовъ и совершенно свернулась черезъ 6 ч. 20 м. Слѣдующая порція крови была извлечена въ 8 часовъ вечера, т. е. черезъ 8 часовъ: *кровь жидкая*, свернувшаяся черезъ 2 часа 25 минутъ.

Изъ приведенныхъ опытовъ слѣдуетъ, что *гистонъ и пивочный экстрактъ*, будучи введены въ кровеносную систему животныхъ, обладаютъ способностью задерживать свертываніе крови этихъ животныхъ на болѣе или менѣе продолжительное время. Послѣ введенія этихъ веществъ въ кровеносную систему животныхъ кровь послѣднихъ, извлеченная тотчасъ же или спустя короткое время, оказывается или совершенно утратившею способность свертываться, или же обладающею чрезвычайно замедленною способностью къ свертыванію, которое наступаетъ различно и, по всей вѣроятности, находится въ зависимости или отъ количества впрыснутаго вещества, или отъ индивидуальности животнаго. Однако несвертываемость крови, наступающая послѣ введенія гистона или пивочнаго экстракта, остается не надолго, ибо иногда уже черезъ полчаса, или черезъ часъ, крови возвращается ея физиологическое свойство свертываться, хотя въ другихъ случаяхъ удается констатировать еще черезъ 8 часовъ послѣ впрысыванія гистона или пивочнаго экстракта (опыты 5 и 8) замедленную свертываемость крови. Мы не изслѣдовали вопроса о причинахъ непродолжительности дѣйствія гистона, тѣмъ не менѣе, однако, мы не можемъ не выразить предположенія, что это вещество можетъ, во-пер-

выхъ, связываться въ животномъ организмѣ и, во-вторыхъ, какъ это было доказано опытами Rud. Kolisch'a и Rich. Vugian' ²⁰⁾, оно можетъ выдѣлиться мочою. Во всякомъ случаѣ этими опытами мы не могли прийти къ рѣшенію нашей главной задачи, т. е. къ выясненію механизма противосвертывающаго дѣйствія гистона и пивочнаго экстракта. Для того, чтобы подойти поближе къ рѣшенію нашей задачи, намъ нужно было изучить вліяніе этихъ веществъ на одну лишь кровяную ткань, безъ всякаго вмѣшательства другихъ органовъ и системъ животнаго. Намъ нужно было исключить изъ постановки нашихъ опытовъ тѣ постороннія вліянія, которая оказываютъ печень и почки на всѣ вещества, вводимыя въ кровь. Мы должны были изучить прежде всего вліяніе гистона и пивочнаго экстракта на свертываемость крови, и только на нее. Лишь при такомъ условіи возможно сравнительное изученіе обоихъ этихъ веществъ. Пояснимъ это примѣромъ. Изъ только-что приведенныхъ опытовъ вытекаетъ, что пивочный экстрактъ дѣйствуетъ энергичнѣе, такъ какъ впрыснутый въ одинаковомъ съ послѣднимъ количествѣ, онъ удерживаетъ кровь жидкою на болѣе продолжительное время. На такой выводъ можно возразить, что неодинаковость въ дѣйствіи этихъ веществъ зависитъ отъ неодинаковой быстроты, съ которою онѣ выводятся почками. И гистонъ, съ болѣею быстрою удаленіемъ изъ тѣла, не успѣваетъ проявить всего своего дѣйствія. Для того, чтобы избѣжить подобныхъ возраженій и чтобы изучить дѣйствіе сказанныхъ веществъ на кровяную ткань, я придумалъ слѣдующую постановку опытовъ:

д) Опыты съ лишенной извести кровью.

Я дѣйствовалъ гистонъ и пивочнымъ экстрактомъ на кровь, выпущенную изъ тѣла животнаго. Для того, чтобы имѣть запасъ этой крови, я воспользовался уже упомянутыми мною опытами Artus'a и Pages'a, которые доказали, что кровь, лишенная извести при помощи фтористаго натра, или

щавелекислого натра, или щелочных солей высших жирных кислот (мыльный раствор), теряет способность свертываться и что эта способность возвращается к ней при прибавлении достаточного количества хлористого кальция. Изъ сказанных веществъ я выбралъ *фтористый натръ*, такъ какъ, сверхъ сказаннаго, онъ обладаетъ еще и противогнилостными свойствами.

Фтористый натръ позволяетъ такимъ образомъ произвольно долгое время сохранить кровь жидкою и непертяшеюся. Дальнѣйшій ходъ опытовъ ясенъ самъ собою. Взвѣсивъ двѣ порціи жидкой и лишенной кальция крови, мы прибавляемъ къ нимъ съ одной стороны растворъ двууглекислой соды или дистиллированной воды, съ другой же стороны такое же количество гистона или пивочнаго экстракта. Затѣмъ мы прибавляемъ къ обѣимъ порціямъ крѣпкій, насыщенный растворъ хлористаго кальция. Скажемъ сейчасъ, что мы при этомъ нашли слѣдующій интересный фактъ. Окажется, что гистонъ дѣйствуетъ точно также, какъ всѣ только-что упомянутыя вещества, связывающія кальцій крови (фтористый натръ, щавелекислый натръ и мыльный растворъ), а именно подобно тому, какъ дѣйствіе фтористаго натра парализуется прибавленіемъ соответственныхъ количествъ хлористаго кальция, точно также и задерживающее свертываніе крови дѣйствіе гистона и пивочнаго экстракта уничтожается прибавленіемъ новыхъ количествъ солей извести. Отсюда слѣдуетъ чрезвычайно важный выводъ, что *гистонъ и пивочный экстрактъ задерживаютъ свертываніе крови, связывая находящуюся въ ней извѣсть*. Этотъ выводъ доказывается мною точными количественными данными, выражающими дѣйствіе гистона и пивочнаго экстракта въ эквивалентныхъ количествахъ хлористаго кальция. Замѣтимъ, мимоходомъ, что мы не могли бы прийти къ подобному точному выводу при иной, кромѣ этой, постановкѣ опытовъ, потому что хлористый кальцій нельзя вводить въ тѣло животныхъ, вслѣдствіе его чрезвычайной ядовитости. Перейдемъ теперь къ изложенію нашихъ основныхъ опытовъ:

ОПЫТЪ 1. Взято въ пробирку 10 куб. ц. выпущенной изъ собаки артеріальной крови, лишенной извести при помощи фтористаго натра. Къ ней, посредствомъ тонкой стеклянной канюльки, прилито 100 капель воды, равная по объему 2 куб. цент. Къ этой смѣси, при помощи той же канюльки, прибавлено 200 капель насыщеннаго раствора хлористаго кальция, равная по объему 4 куб. цент. *Получилась вполне свернувшаяся кровь.*

ОПЫТЪ 2. Взято къ пробирку 10 куб. ц. такой же (фтористой) крови, къ которой при помощи той же канюльки прилито 100 капель 10 % раствора гистона, равная по объему 2 куб. ц. Къ этой смѣси посредствомъ той же канюльки прибавлено 350 капель насыщеннаго раствора хлористаго кальция, равная по объему 7 куб. ц. *Получилась вполне свернувшаяся кровь.*

ОПЫТЪ 3. Взято въ пробирку 5 куб. ц. фтористой крови и къ ней прилито при помощи той же канюльки 50 капель воды, равная по объему 1 куб. ц. Къ этой смѣси при посредствѣ той же канюльки прибавлено 100 капель насыщеннаго раствора хлористаго кальция, равная по объему 2 куб. цент. *Получилась кровь вполне свернувшаяся.*

ОПЫТЪ 4. Взято въ пробирку 5 куб. ц. фтористой крови, къ которой при помощи той же канюльки прилито 50 капель 10 % раствора гистона, равная по объему 1 куб. ц. Къ этой смѣси тако же канюлькою прибавлено 180 капель насыщеннаго раствора хлористаго кальция, равная по объему 3,5 куб. ц. *Получилась вполне свернувшаяся кровь.*

ОПЫТЪ 5. Взято въ пробирку 1 куб. ц. фтористой крови, къ которой при помощи той же канюльки прилито 10 капель воды, равная по объему 0,2 куб. ц. Къ этой смѣси прибавлено при посредствѣ той же канюльки 20 капель насыщеннаго раствора хлористаго кальция, равная по объему 0,4 куб. ц. *Получилась кровь вполне свернувшаяся.*

ОПЫТЪ 6. Взято въ пробирку 1 куб. ц. фтористой крови, къ которой при помощи той же канюльки прилито 10 капель 10% раствора гистона. Къ этой смѣси помощью той же канюльки прибавлено 50 капель насыщеннаго раствора хлористаго кальция равныя по объему 1 куб. ц. Получилась вполне свернувшаяся кровь.

ОПЫТЪ 7. Взято въ пробирку 10 куб. цент. фтористой крови и къ ней при помощи той же канюльки прилито 100 капель воды, равныя по объему 2 куб. ц. Къ этой смѣси при помощи той же канюльки прибавлено 200 капель насыщеннаго раствора хлористаго кальция, равныя по объему 4 куб. цент. Получилась вполне свернувшаяся кровь.

ОПЫТЪ 8. Взято въ пробирку 10 куб. ц. фтористой крови и къ ней прилито тою же канюлкою 100 капель 10% раствора пивочнаго экстракта, равныя по объему 2 куб. ц. Къ этой смѣси помощью той же канюльки прибавлено 700 капель насыщеннаго раствора хлористаго кальция, равныя по объему 14 куб. ц. Получилась вполне свернувшаяся кровь.

ОПЫТЪ 9. Взято въ пробирку 5 куб. ц. фтористой крови и къ ней при помощи той же канюльки прилито 50 капель воды, равныя по объему 1 куб. ц. Къ этой смѣси посредством той же канюльки прибавлено 10 капель насыщеннаго раствора хлористаго кальция, равныя по объему 0,2 куб. ц. Получилась вполне свернувшаяся кровь.

ОПЫТЪ 10. Взято въ пробирку 5 куб. ц. фтористой крови и къ ней при помощи той же канюльки прилито 50 капель 10% раствора пивочнаго экстракта, равныя по объему 1 куб. ц. Къ этой смѣси при посредствѣ этой же канюльки прибавлено 50 капель насыщеннаго раствора хлористаго кальция, равныя по объему 7 куб. ц. Получилась вполне свернувшаяся кровь.

ОПЫТЪ 11. Взято въ пробирку 1 куб. ц. фтористой крови и къ ней помощью той же канюльки прилито 10 капель

воды, равныя по объему 0,2 куб. ц. Къ этой смѣси помощью той же канюльки прибавлено 20 капель насыщеннаго раствора хлористаго кальция, равныя по объему 0,4 куб. ц. Получилась вполне свернувшаяся кровь.

ОПЫТЪ 12. Взято въ пробирку 1 куб. ц. фтористой крови и къ ней при посредствѣ той же канюльки прилито 10 капель 10% раствора пивочнаго экстракта, равныя по объему 0,2 куб. ц. Къ этой смѣси помощью той же канюльки прибавлено 50 капель насыщеннаго раствора хлористаго кальция, равныя по объему 1 куб. ц. Получилась вполне свернувшаяся кровь.

ОПЫТЪ 13. (Контрольный). Взято въ пробирку 5 куб. ц. фтористой крови и къ ней при помощи той же канюльки прилито 50 кап. воды, равныя по объему 1 куб. ц. Къ этой смѣси при посредствѣ этой же канюльки прибавлено 100 капель воды, равныя по объему 2 куб. ц. Кровь оставалась жидкою, безъ наклонности къ свертыванію.

Изложенные нами опыты позволяютъ намъ прийти къ слѣдующимъ заключеніямъ: растворы гистона и пивочнаго экстракта дѣйствуютъ на несвертываемость крови при нашихъ условіяхъ опытовъ совершенно аналогично одинъ другому. Ихъ дѣйствіе парализуется прибавленіемъ къ крови избытка хлористаго кальция. Оно, слѣдовательно, заключается въ связываніи свободнаго кальция крови. Будучи такимъ образомъ связаннымъ, кальцій ужъ не соединяется съ тромбиномъ, который, поэтому, остается въ растворѣ и не превращается въ свернутый фибринъ. Гистонъ и пивочный экстрактъ дѣйствуютъ на кровь точно также, какъ фтористый натръ, щавелекислый натръ и мыльный растворъ. Всѣ эти вещества имѣютъ съ кальціемъ средство болѣе сильное, чѣмъ средство съ тромбиномъ. Въ основѣ ихъ дѣйствія заложенъ одинъ и тотъ-же механизмъ. При такой полной аналогіи между дѣйствіемъ гистона и пивочнаго экстракта, аналогіи, которая простирается не на одно лишь только-что описанное отношеніе ихъ къ извести, но и на способъ ихъ

дѣйствія, какъ *in vitro*, такъ и въ тѣлѣ животныхъ различныхъ породъ, тѣмъ не менѣе, однако, два эти вещества должны быть признаны отличными одинъ отъ другого. Доказывается это отличие слѣдующими фактами. Во-первыхъ, въ пивячонномъ экстрактѣ нельзя найти гистона съ его отличительными признаками, т. е. съ его нерастворимостью въ аммиакѣ. Во вторыхъ, пивячонный экстрактъ—тѣло, по способу добычя, его сложное, дѣйствуетъ значительно энергичнѣе, чѣмъ гистонъ, представляющійся веществомъ сравнительно болѣе простымъ. Дѣйствіе пивячоннаго экстракта не можетъ, слѣдовательно, быть обусловлено заключающимися въ немъ гистонами. Мы думаемъ, что гистонъ, пивячонный экстрактъ являются только двумя различными представителями обширной группы веществъ, альбумозъ, которая всѣ въ различной степени обладаютъ противосвертывающимъ свойствомъ. На основаніи нашихъ опытовъ эта группа веществъ должна быть вмѣстѣ съ тѣлами, изученными Artus'омъ и Pages'омъ (фтористый натръ, щавелекислый натръ и мыльный растворъ), войти въ болѣе обширную категорию веществъ, обладающихъ сильнымъ средствомъ къ извести крови. На этомъ я остановлюсь въ своихъ непосредственныхъ заключеніяхъ слѣдующихъ мною опытовъ, но вмѣстѣ съ тѣмъ не обратитъ вниманія на интереснѣйшіе факты, которые приносятъ клиника въ подтвержденіе моей мысли и которые, въ свою очередь, придаютъ послѣдней особенное значеніе въ патогенезѣ рахита. Известно, что въ послѣднее время клиницистамъ все чаще и чаще попадается новая форма дѣтскаго рахита—болѣзнъ Барлова. Не вдаваясь въ подробное описаніе этого геморрагическаго рахита, создавшаго уже обширную литературу, мы скажемъ только, что она появляется при искусственномъ питаніи дѣтей суррогатами материнскаго молока и, главнымъ образомъ, подъ вліяніемъ соматозъ. Соматозы эти ничто иное, какъ альбумозы, приготовленныя посредствомъ перегрѣтаго пара (Neumeister). Является вопросъ, нельзя ли поставить въ связь этотъ рахитъ со средствомъ альбумозъ къ солимъ извести и не найдемъ ли мы именно въ альбумозахъ, гистонѣ и пивячонномъ экстрактѣ вещества, накопленіе которыхъ въ сосудахъ

тѣла животного, выяснитъ неправильность отложенія извести въ костяхъ рахитиковъ? Мы надѣемся современемъ имѣть возможность заняться специально разработкою этихъ вопросовъ. Сдѣланные же до сихъ поръ въ этомъ направленіи опыты доказываютъ, что повторное введеніе гистона въ организмъ кролика вызываетъ значительныя патологическія въ немъ измѣненія. Наши опыты позволяютъ только намѣтить эти вопросы для будущихъ изслѣдованій. Я говорю о нихъ только потому, что они подтверждаютъ главный результатъ моей работы, что *гистонъ, какъ и пивячонный экстрактъ, какъ и остальные альбумозы, останавливаютъ свертываніе крови, отнимая у нея известъ.*

ВЫВОДЫ.

Резюмируя все изложенное, я позволю себѣ сдѣлать на основаніи моихъ изслѣдованій слѣдующіе выводы:

1. Гистонъ и пивячонный экстрактъ препятствуютъ свертыванію крови, какъ при введеніи этихъ веществъ въ кровеносныя сосуды, такъ и при дѣйствіи ихъ *in vitro* на выпущенную кровь.
2. Оба эти вещества дѣйствуютъ на кровь совершенно аналогично одинъ другому и различаются между собою только по интенсивности своего вліянія.
3. Пивячонный экстрактъ дѣйствуетъ на кровь энергичнѣе, чѣмъ гистонъ.

4. Дѣйствиѣ обоихъ веществъ на кровь парализуется прибавленіемъ къ крови хлористаго калыя.

5. Противосвертывающее дѣйствиѣ обоихъ веществъ основано на связываніи ими свободнаго калыя крови.

6. Пивочный экстрактъ не заключаетъ въ себѣ вещества съ характеромъ гистона.

Заканчивая настоящую мою работу, считаю своимъ приятнымъ долгомъ выразить благодарность глубокоуважаемому Профессору Теодору Игнатьевичу Пастернакочу за его полезныя совѣты и указанія. Выражаю также мою благодарность приватъ-доценту Александру Павловичу Фавишкочу за его всегдашнюю готовность помочь словомъ и дѣломъ и искреннюю мою признательность ближайшему руководителю настоящаго моего труда доктору медицины Николаю Теодоровичу Гамалѣю, какъ за предложенную тему, такъ и за помощь и указанія при выполнении моей работы.

ЛИТЕРАТУРА.

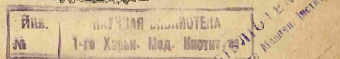
- 1) *Woodridge*—Du Boys-Raymond's Arch. 1882 r. стр. 387—411; 1883 r. стр. 389—393.
- 2) *Behringe*—Gesamelte Abhandlungen. 1893 r.
- 3) *Freund u Grosz*.—Centralblatt. f. inn. Med. 1895 r. стр. 38.
- 4) *Virchow*—Zeitschrift f. rat. Med. 1846 r. стр. 262.
- 5) *Freund*—Jahrbuch f. K. K. Gesellsch. d. Aerzte. 1886 r.
- 6) *Addison*—Land. Med. Gazette, Bd 1. 1890 r. стр. 121.
- 7) *Al. Schmidt*—Blutlehre 1892 r.
- 8) *Brücke*—Wircb. Arch. Bd. 12. 1857 r. стр. 81, 92, 172.
- 9) *Löwit*—Prod. Med. Wochenschr. 1889 r.
- 10) *Griesbach*—Pflügers Arch. Bd. 50.
- 11) *Léon Frédéricq*—Festschr. f. Physiol. Chemie Bd 29. 1894 r. стр. 89—169.
- 12) *Bizzozero*—Wircb. Arch. Bd. 90. стр. 261—332.
- 13) *Hayem*—Du Sang. Paris. 1889 r.
- 14) *Al. Schmidt*—Die Lehre d. ferment. Gerinung. Dorpat. 1878 r. стр. 22.
- 15) *Hammarsten*—Arch. d. Ges. physiol. XIV. 1877 r. стр. 211; XVII 1878 r. стр. 413, XVIII. 1878 r. стр. 38; XIX 1879 r. стр. 563.
- 16) *Denis*—Memoires sur le sang. Paris. 1859 r.
- 17) *Artus u Pagès*—Arch. d. phys. norm. u. path. Ler V. 1. 2 стр. 779.
- 18) *L. Littenfeld*—Ueber d. flüssigen Zustand des Blates u. Blutgerinnung. Du Boys Raymond's Arch. 1892 r. стр. 550.
- 19) *E. Pekelharing*—Untersuchung. ueber. d. Fibrinferment. Amsterdam. 1892 r.
- 20) *Hammarsten*—O. Pflügers Arch. XIV стр. 21; XVII стр. 413; XXII стр. 459.
- 21) *Léon Frédéricq*—Exercices pratiques d. Physiol. Paris. 1891 r. стр. 19.

- 22) *Fano*—Du Boys Raymond's Arch. f. Phys. 1881 г. стр. 277—297.
 23) *Schmidt-Mühlheim*—Du Boys Raymonds Arch. f. Physiol. 1879 г.
 24) *L. Liliensfeld*—Zeitschr. f. Phys. Chemie XX. Bd 1. H. 2. 1894 г.
 25) *Al. Schmidt*—Beiträge zur Blutlehre Wiesbaden. 1895 г.
 26) *L. Liliensfeld*—Zeitschr. f. Physiol. Bd. 20. 1895 г.
 27) *Politzer*—Journal. of. Physiol. Bd. 7 стр. 282.
 28) *L. Liliensfeld*—Verhandl. d. Physiol. Gesellsch. Berlin. 1893 г. стр. 217.
 29) *A. Kühne*—Zeitschr. f. Biol. Neue Folge. Bd. 2. 1893 г.
 30) *Kossel A.*—Zeitschr. f. Physiol. Chemie. 1894 г.
 31) *Kossel. A.*—Du Boys Raymonds Arch. 1891 г. стр. 181.
 32) *Morand*—Observations sur l'anat. de sangsues. Paris. 1793 г.
 33) *Stirling u Brito*—On the digestion of blood by the common leech. Journal. Anat. XVI. стр. 446.
 34) *Fubini u Benedietini*—Ueber d. Bluteigel gesogene Blut. Moleschot's Untersuchung. zur Naturl. d. Menschen. XIV. стр. 520.
 35) *Воскресенский Проф.* Монография врачебной пиявки. Спб. 1859 г. стр. 458.
 36) *Дьяконов К. Проф.* „Извѣщенія человѣческой крови“. Медицинскій Вѣстникъ. 1868 г. № 3.
 37) *Пастернакѣй Ѡ. И. Проф.* Протоколы Общ. Охр. Нар. Здравія а 1893 г.
 38) *Пастернакѣй Ѡ. И. Проф.* Газета „Врачъ“ за 1892 г. стр. 1176.
 39) *Haicraft*—On the action of a secretion oisained from the med. leech. of the coagulation of the Blood. Proceed. of. Roy. Society of London 1884 г. стр. 478, And. Proceed. of. Phis. Soc. 1884 г. стр. 13.
 40) *Leuwart*—Die Parasiten des Menschen. 2 Auflage. 1894 г.
 41) *Dickinson*—Journal of. Physiol. Hr. 11 стр. 566—572.
 42) *Haycraft*—Comptes rendues des travaux de la section Phys. Copenhagenne 1884.
 43) *Hallburton Kaiser*—Proceed. Roy. Soc. 1888 г. стр. 255—268.
 44) *Hallburton-Kaiser*—Maly's Jahrbuch f. Thier. Chem. 1888 г.
 45) *Pekelhariug*—Untern. Beitrage Z: Wiss. Med. Festschrift. 1891 г. стр. 433.
 46) — Verhandl. d. Konicl. Acad. v. Wetenschoppen. Amsterdam. Bd. I. Nr. 3.
 47) *Кутцовъ Н.* О вліяніи секрета медич. пиявки на свертываніе крови. Труды биолог. Сецип Общ. Охр. Нар. здравія за 1894—1895 г.
 48) *Ray-Lankester*—Proc. Roy. Soc. 36. 1884 г.
 49) *Hallburton-Kaiser*—Journ. of. Phys. 9. 1888 г. стр. 270.
 50) *R. Kolisch u R. Bvrian*—Ueber die Eiweiskörper d. Loukämischen Harnes mit besond. Berücksichtigung des Histon. Zeitschr. f. klin. Med. 1896 г. Bd. XXIX. 3 u 4 Heft.
 51) *Bohr*—Centralbl. f. Physiol. № 11. 1888 г. стр. 261.
 52) *Lahousse*—Centralbl. f. Physiol. № 6. 1892 г. стр. 24.
 53) *Blochstein*—Du Boys Raymond's Arch. 1891 г. стр. 394—401.

- 54) *Landois*—Ueber d. Verwendung von Blutegelextract bei d. transfusion. München Medicin. Vochenschr. № 50. 1891 г.
 55) *Joffroy Prof.*—Arch. de Medic. experiment. № 1. 1891 г.
 56) *Власов Г. М.*—Диссертація. 1893 г.
 57) *Сахаровъ*—Протоколы Кавк. Мех. Общ. 1893 г. № 12 (Annales de l' Institut Pasteur) 1893 г.

ПОЛОЖЕНІЯ.

1. Свертываніе крови сопровождается осажденіем фосфорнокислаго кальція.
2. Гистонъ и пивочный экстрактъ имѣютъ сродство къ солямъ кальція.
3. Антипиринъ не можетъ быть признанъ специфическимъ средствомъ противъ коклюша.
4. Парахлорофеноль благотворно влияетъ на процессъ заживленія туберкулезныхъ язвъ гортани.
5. Массажъ уха показуется при хроническихъ суженіяхъ слуховаго прохода.
6. Сокъ растенія *Ficus elastica* обладаетъ кровеостанавливающимъ свойствомъ.
7. Земская медицина ощущаетъ настоятельную потребность въ устройствѣ небольшихъ бактериологическихъ кабинетовъ.
8. Крайне желательно, чтобы было устроено въ одной изъ больницъ каждаго Уѣзднаго Земства центральное хирургическое отдѣленіе, завѣдываніе которымъ должно быть поручено опытному хирургу специалисту



Curriculum vitae.

Врачъ Левъ Исидоровичъ Криличевскій, уроженецъ Херсонской губерніи, православнаго вѣроисповѣданія, родился въ 1855 году. По окончаніи курса Херсонской классической гимназіи въ 1874 году поступилъ въ Императорскій Харьковскій Университетъ, а въ 1876 году перешелъ въ Императорскую Медико-Хирургическую Академію, которую окончилъ въ 1882—83 учебномъ году. 17 Апрѣля 1883 года былъ назначенъ младшимъ врачомъ въ 94 Пѣхотный Омскій полкъ. Въ 1889 году вышелъ въ запасъ чиновниковъ Военно-Медицинскаго Вѣдомства съ причисленіемъ младшимъ медицинскимъ чиновникомъ при Медицинскомъ Департаментѣ Министрства Внутреннихъ Дѣлъ и прикомандированіемъ для научныхъ занятій въ Императорскій Клиническій Институтъ Великой Княгини Елены Павловны. Въ 1890 году назначенъ ординаторомъ Максимиліановской Лечебницы для проходящихъ, а въ 1891 году перешелъ на земскую службу земскимъ врачомъ Карсунскаго Уѣднаго Земства Симбирской Губерніи. Въ 1894 году, оставивъ земскую службу, причисленъ къ Медицинскому Департаменту Минист. Внутр. Дѣлъ съ прикомандированіемъ къ Императорской Военно-Медицинской Академіи для держанія экзаменовъ на степень доктора медицины, защиты диссертациі и пріобрѣтенія ученой степени. Въ теченіи 1894—1895 академическаго года выдержалъ экзамены на степень доктора медицины. Въ 1895 году опредѣленъ врачомъ при С.-Петербургскомъ Городскомъ Сергіевскомъ Училищѣ.

Имѣть слѣдующія печатныя работы:

1. «Антипиринъ при коклюшѣ». Критическій Очеркъ. Практич. Медицина 1891 г.
2. «О сравнительномъ вліяніи гистона и пивочнаго экстракта на свертываемость крови». Эта послѣдняя работа представляется въ качествѣ диссертациі на степень доктора медицины.

ОПЕЧАТКИ.

Стран.	Строка.	Напечатано.	Слѣдуетъ читать.
9	2 снизу	фабрика	фабрика
—	1 снизу	фабриномъ	фабриномъ
11	17 снизу	вспрыскиваніи	впрыскиваніи
15	10 сверху	фосфорную	фосфорную
17	14 снизу	можетъ	можетъ быть
18	9 снизу	пропентонами	пропентонами
19	13 сверху	Содержащимъ	содержащемъ
20	въ заголовкѣ таблицы	Na Cl	Na, Cl
—	—	So, или Na Cl	SO, или Na Cl
—	—	Am, So,	Am, SO,
—	—	HNO,	HNO,
—	—	Cu SO,	Cu SO,
—	—	Cu SO,	Cu SO,
—	—	KCo или Na Ho	KCO или Na HO
—	въ таблицѣ въ 9 графѣ	дейтероальбумозъ	дейтероальбумозъ
21	11 сверху	NaCl	NaCl
25	8 сверху	строго	строго
27	6 сверху	микроскопически	макроскопически
35	3 снизу	интенсивности	интенсивности
38	21 сверху	а	за
—	23 сверху	Haicraft	Haucraft
—	16 снизу	Hallburton	Halliburton
—	15 снизу	Hallburton	Halliburton
—	10 снизу	секрета	секрета
39	3 сверху	1891	1896
43	15 сверху	Книжнѣ	Книжки