

Серія докторскихъ диссертаций, допущенныхъ къ защитѣ въ
ИМПЕРАТОРСКОЙ Военно-медицинской академіи въ
1911—1912 учебномъ году.

7

7 - НОЯ 2012

№ 10.

БИБЛИОТЕКА
Харьковского Военно-Медицинского Института
№ 5211

КЪ ВОПРОСУ О ДЕРЕВЬЯХЪ

№ 49

1936

ВЛІЯНІИ НУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

НА ЖИВОТНЫЙ ОРГАНИЗМЪ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗСЛѢДОВАНИЕ.

ПРОВЕРЕН

Изъ лабораторіи биологической химіи при Императорскомъ Инсти-
тутѣ Экспериментальной Медицины и госпитальной терапевтической
клиники проф. В. Н. Сиротинина при Императорской Военно-
Медицинской Академіи.



ДИССЕРТАЦІЯ
НА СТЕПЕНЬ ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ.

М. В. Чернооруцкаго.

Библиотека № 1865
14584
Шифр дес. 49
кеттер

Цензорами диссертации, по порученію Конференціи, были: академикъ
В. Н. Сиротининъ, профессоръ М. Д. Ильинъ и приватъ-доцентъ С. М. Логенполь-

Изд.: НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА
32 1-го Харьк. Мед. Института

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.

Типографія Ю. П. Эрлихъ (влал. А. Э. Коллинек), М. Дворжская, 19.

1911.

Перечен
1888 г.

64026

3615

09-181860
1930

Докторскую диссертацию врача Михаила Васильевича Черноручкаго под заглавием: «Къ вопросу о вліяніи нуклеиновой кислоты на животный организмъ» печатать разрѣшается, съ тѣмъ, чтобы по отпечатаніи было представлено въ Императорскую Военно-Медицинскую Академію 500 экземпляровъ самой диссертации и 300 экземпляровъ краткаго резюме ея (выводовъ), причѣмъ 150 экземпляровъ диссертации и выводовъ должны быть доставлены въ канцелярію Академіи, а остальные 350 диссертации—въ бібліотеку Академіи.

С.-Петербургъ, 29 Октября 1911 года.

Ученный секретарь,
профессоръ А. Моисеевъ.

Мед. Институтъ
НАУК. ВА БІБЛІОТЕКА



Оглавление.

стр.

Введение V—VIII

Часть литературная.

I. Нуклеопротеиды и нуклеиновые кислоты	1—9
Ихъ общій свойства. — Строение нуклеиновыхъ кислотъ. — Растительныя нуклеиновыя кислоты. — Отношеніе нуклеиновыхъ кислотъ другъ къ другу. — Краткая историческая справка.	
II. Нуклеиновый обменъ	10—19
Превращенія нуклеиновой кислоты въ азотодонный и липонный трактъ. — Аналогія съ частичнымъ гидролизомъ. — Всасываніе. — Ея судьба въ органахъ. — Продукты нуклеинового обмена. — Различія въ нуклеиновомъ обменѣ у человѣка и животныхъ. — Нуклеиновый обменъ при различныхъ особахъ условіяхъ. — Синтезъ нуклеиновыхъ соединений.	
III. Фосфорный обменъ	20—24
IV. Биологическое значеніе нуклеиновыхъ соединений	25—33
Составъ ядра и клітки. — Функции ядра. — Нуклеопротеиды и ферменты. — Обезвреживающая и пластическая роль нуклеиновыхъ кислотъ. — Бактерицидное дѣйствіе нуклеиновой кислоты.	
V. Вліяніе нуклеиновой кислоты на животный организмъ	34—59
1. Вліяніе нуклеиновой кислоты на кровь: свертываемость крови, количество гемоглобина и красныхъ кровяныхъ тѣлецъ, лейкоцитозъ, содержаніе въ крови иммунныхъ тѣлъ, лимфу и лимфоидные органы, кроветворные органы.	
2. Повышеніе сопротивляемости организма противъ инфекціи, интоксикаціи и экспериментальнаго рака. — 3. Вліяніе нуклеиновой кислоты на температуру тѣла, общее состояніе и ферментативные процессы. — 4. Долгое дѣйствіе нуклеиновой кислоты и отравленіе ею.	
VI. Роль нуклеиновой кислоты въ патологіи	60—64
Роль нуклеиновой кислоты при подагрѣ и въ этиологіи берiberи и скорбута.	
VII. Терапевтическое примѣненіе нуклеиновой кислоты	65—78
Примѣненіе нуклеиновой кислоты въ хирургіи и акушерствѣ, при септицеміяхъ и острыхъ инфекціонныхъ заболеванияхъ, при туберкулезѣ и сифилисѣ, при прогиперессіонномъ параличѣ и др. душевныхъ заболеванияхъ, въ леченіи болѣзней обмена, въ качествѣ общаго укрѣпляющаго и мочегоннаго средства. — Лечение дрожжами и органическими.	

64026

НАУК. ВА БІБЛІОТЕКА

VIII. Ферменты и ихъ биологическое значеніе	79—83
IX. Значеніе и роль ферментовъ въ патологій животнаго организма и въ процессахъ излеченія	84—90
Болезни обмена. — Инфекціонныя болезни. — Нарушеніе аутолитическихъ процессовъ и внутренней секретіи. — Значеніе и роль ферментовъ въ процессахъ излеченія.	
X. Нуклеаза	91—95
Ея свойства и химизмъ дѣйствія. — Распространеніе въ природѣ и въ животномъ организмѣ. — Нуклеаза въ патологій.	

Часть экспериментальная—собственныя изслѣдованія.

Цѣль и планъ работы	96—99
I. Предварительныя изслѣдованія	99—104
Техника вприскиванія и методика изслѣдованія крови. — Наблюденія, произведенныя на кроликахъ: вліяніе нуклеиновой кислоты на кровь, на содержаніе нуклеазы въ печени.	
II. Наблюденія надъ собаками въ подготовительномъ періодѣ	103—118
Вліяніе нуклеиновой кислоты на общее развитіе, на кровь, общее состояніе и температуру тѣла.	
III. Изслѣдованіе обмена	118—122
Пуриновой, общей азотистой и фосфорной обмена. — Мочочное дѣйствіе.	
IV. Изслѣдованіе крови на содержаніе иммунныхъ тѣлъ	122—128
Вліяніе нуклеиновой кислоты на антитриптическую реакцію крови и на содержаніе въ ней компонента. — Описание специфическихъ антитѣлъ.	
V. Методика изслѣдованія нуклеазы	128—147
Обработка матеріала для изслѣдованія. — Химическій методъ опредѣленія нуклеазы. — Оптический методъ опредѣленія нуклеазы.	
VI. Нуклеаза въ крови (сывороткѣ, эритроцитахъ и лейкоцитахъ)	147—152
Изслѣдованіе химическимъ и оптическимъ методами.	
VII. Нуклеаза въ органахъ	152—170
Сравненіе оптическаго и химическаго методовъ. — Опредѣленіе нуклеазы въ органахъ химическимъ методомъ.	
VIII. Разборъ результатовъ изслѣдованія нуклеазы въ органахъ	170—184
Заключеніе	184
Выводы	186—188
Synopsis	190
Положенія	191
Литературный указатель	193

Введеніе.

При ближайшемъ изученіи животнаго организма невольно поражаютъ планомѣрность и красота его строенія, сложность происходящихъ въ немъ химическихъ процессовъ, точность и тонкость его взаимоотношеній съ вѣншимъ міромъ и удивительная стойкость по отношенію ко всякаго рода вреднымъ воздѣйствіямъ. Обширная область явленій иммунитета вводитъ насъ въ кругъ тѣхъ пріемовъ и средствъ, при помощи которыхъ организмъ защищаетъ свое благополучіе, сохраняетъ и возобновляетъ свое равновѣсіе.

Явленія иммунитета, какъ извѣстно, характеризуются строгой специфичностью, т. е. въ каждомъ данномъ случаѣ организмъ пользуется совершенно опредѣленными пріемами, направленными къ устраненію именно даннаго явленія, къ обезвреживанію именно даннаго вещества. Эта специфичность свидѣтельствуетъ о высокой степені совершенства защитительныхъ средствъ организма.

Несомнѣнно, что столь совершенный защитительный механизмъ могъ сложиться лишь въ результатъ вѣкового и безошибочнаго опыта природы. И какими грубыми, нерѣдко даже, быть можетъ, нецѣлесообразными, надо думать, являются наши пріемы и средства леченія различныхъ заболѣваній по сравненію съ процессомъ самоизлеченія.

Болѣзнь, происходящую отъ вѣншихъ причинъ (напр., инфекция), можно разсматривать, какъ выраженіе извѣстной слабости защитительныхъ силъ

организма, и идеальнымъ средствомъ леченія было бы то, при помощи котораго мы могли бы вызывать къ дѣятельности естественныя, resp. запасныя силы организма.

И хотя всякая клетка въ силу присущихъ ей жизненныхъ свойствъ до нѣкоторой степени способна къ самозащитѣ, однако въ животномъ организмѣ существуетъ особый защитительный аппаратъ, каковымъ, по общему признанію, нужно считать систему кроветворныхъ органовъ вообще и бѣлая кровяная тѣльца, въ частности.

Имѣется не мало указаній на то, что нуклеиновая кислота проявляетъ какое-то особое отношеніе къ кроветворному аппарату и въ особенности къ лейкоцитамъ, дѣйствуя на нихъ стимулирующимъ образомъ, что она способна повышать сопротивляемость животнаго организма къ различнаго рода вреднымъ влияніямъ, и является, слѣдовательно, въ этомъ отношеніи до нѣкоторой степени подобіемъ того идеальнаго средства, о которомъ я говорилъ. Я не упоминаю уже о томъ, что нуклеиновая кислота и сама по себѣ, какъ съ химической, такъ и съ общебиологической точки зрѣнія, представляется весьма интереснымъ веществомъ.

Имѣя въ виду эти общія соображенія я съ большимъ удовольствіемъ принялъ предложеніе проф. *В. Н. Сиротинина* подойти ближе къ вопросу о терапевтическомъ значеніи нуклеиновой кислоты.

За послѣднее время среди защитительныхъ средствъ организма все болѣе и болѣе выступаетъ на первый планъ значеніе ферментативной энергіи, и ферменты становятся центромъ вниманія въ области иммунитета.

Поэтому, когда *Н. О. Зиберъ-Шумова*, ближе опредѣляя мою тему, предложила мнѣ заняться изученіемъ вліянія нуклеиновой кислоты на нуклеолитическую функцію организма, я съ особымъ удовольствіемъ взялся за разработку этой темы.

Изложенію полученныхъ мною результатовъ я считалъ необходимымъ предпослать краткій литературный очеркъ, въ которомъ ставлю своей цѣлью въ самыхъ общихъ чертахъ охватить вопросъ о нуклеиновой кислотѣ по возможности со всѣхъ сторонъ, удѣляя главное вниманіе ея вліянію на животный организмъ, терапевтическому ея примѣненію, указать затѣмъ на роль ферментовъ въ биологіи вообще, въ патологіи и въ процессахъ излеченія, въ частности, и нѣсколько подробнѣ остановиться на специально интересующемъ меня ферментѣ — нуклеазѣ.

Нуклеопротейды и нуклеиновые кислоты.

Нуклеопротейды.

Нуклеиновые к-ты являются характерною составною частью обширной группы сложных бѣлковъ, т. наз. нуклеопротейдовъ, представляющихъ собою б. или м. прочное соединеніе бѣлковаго и нуклеиноваго компонентовъ.

Что касается способа соединенія этихъ компонентовъ, то, по мнѣнію *Kossel'a*, въ молекулу нуклеопротейда мы имѣемъ дѣло съ бѣлковымъ ядромъ и небѣлковыми боковыми цѣпями, т. наз. простетическими группами (нуклеиновая кислота), по мнѣнію же *Abderhalden'a* ^{*)}, наоборотъ, основой служитъ молекула нуклеиновой кислоты, съ которой связаны затѣмъ двѣ молекулы бѣлка.

Въ то время какъ нуклеиновая кислота въ главныххъ и общихъ чертахъ своего состава и строенія уже болѣе или менѣе изучена, бѣлковый компонентъ извѣстенъ ближе только для нѣкоторыхъ нуклеопротейдовъ. Повидимому, въ составъ послѣднихъ входятъ различныя бѣлки главнымъ образомъ рѣзко основного характера, какъ гистоны и протамины, и при томъ въ различныхъ соотношеніяхъ. По мнѣнію *Hammarsten'a*, напр., нуклеопротейды кѣлочной протоплазмы содержатъ гораздо больше бѣлка, чѣмъ нуклеопротейды ядра.

Нуклеопротейды получены въ б. или м. чистомъ видѣ почти изъ всѣхъ органовъ и обнаруживаютъ въ своемъ составѣ и свойствахъ немалыя различія; обозначаются нуклеопротейды по своему происхожденію.

*) Lehrbuch. d. physiol. Chemie 1906 s. 300.

Всѣ они—аморфныя тѣла кислотнаго характера, содержатъ фосфоръ (въ колич. 1—3%), нерастворимы въ водѣ, но растворимы въ разведенныхъ щелочахъ, а также въ сильно разведенныхъ растворахъ нейтральныхъ солей. Ихъ щелочныя соединения образуютъ нерастворимые въ водѣ осадки отъ прибавления разведенныхъ органическихъ к-тъ (уксусная кислота).

На этомъ последнемъ свойствѣ нуклеопротеидовъ основаны въ принципѣ всѣ способы ихъ получения.

Всѣ нуклеопротеиды даютъ биуретовую реакцію и вращаютъ плоскость поляризации вправо. Кроме того многие изъ нихъ содержатъ желѣзо и даютъ флороглюциновую и ординтовую пробы, указывающія на присутствие углеводныхъ группъ.

Нуклеиновые кислоты.

Нуклеиновые к-ты, будучи получены въ чистомъ видѣ, представляютъ изъ себя порошкообразное аморфное вещество бѣлаго цвѣта съ ясно выраженнымъ кислотнымъ характеромъ.

Ихъ общія свойства.

Онѣ нерастворимы въ алкогольѣ и эфирѣ, трудно растворимы въ водѣ (растворение въ горячей водѣ обуславливается наступающимъ при этомъ разложеніемъ) и легко растворимы въ щелочахъ.

Ихъ растворы онѣ выпадаютъ отъ прибавления алкоголя и минеральныхъ кислотъ, какъ напр., соляной кислоты. Со щелочами, щелочноземельными и тяжелыми металлами нуклеиновые кислоты образуютъ соли, при чемъ щелочныя соли нуклеиновой кислоты и нейтральныя ея соли щелочныхъ земель растворимы въ водѣ.

Въ уксуснокисломъ растворѣ нуклеиновые кислоты осаждаютъ бѣлокъ, давая т. наз. искусственный нуклеинъ.

Нуклеиновые кислоты—оптически дѣятельны и вращаютъ плоскость поляризованнаго свѣта вправо.

Онѣ не редуцируютъ *Fehling'sova* раствора и не содержатъ *Fe* (*Sauerland*).

Что касается состава свободныхъ нуклеиновыхъ кислотъ, то онъ изученъ главнымъ образомъ для кислотъ животнаго происхожденія и особенно кислотъ типа тимонуклеиновой кислоты, называемыхъ также истинными нуклеиновыми кислотами.

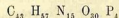
Элементарный анализъ свободной нуклеиновой кислоты показываетъ по изслѣдованіямъ *Schmiedeberg'a* въ среднемъ слѣдующій составъ:

C 36.65%, H 4.67%, N 15.17%, P 9.37%.

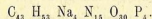
Элементарный же составъ нуклеиновой кислоты, вычисленный на основаніи результатовъ количественнаго анализа продуктовъ ея распада, представляется по *Stuedel'ю* въ слѣдующемъ видѣ:

C 37.18%, H 4.14%, N 15.14%, P 8.94%.

Сопоставляя эти данныя, *Stuedel* говоритъ, что нѣтъ никакихъ оснований избирать для нуклеиновой кислоты другую формулу и приводитъ слѣдующую, наиболее отвѣчающую результатамъ количественно-аналитическихъ изслѣдованій продуктовъ ея расщепленія:



При этой формулѣ молекулярный вѣсъ нуклеиновой кислоты равняется 1387,6. Слѣд., нуклеиновая кислота есть 4-хъ основная фосфорная кислота, въ которой 4 атома водорода могутъ замѣщаться металломъ. Такъ, нейтральная натріевая соль будетъ имѣть слѣд. составъ:



При полномъ гидролизѣ нуклеиновой кислоты получаютъ слѣдующіе продукты распада:

- 1) Пуриновыя основанія: гуанинъ, аденинъ, ксантинъ и гипоксантинъ.
- 2) Пиримидиновые основанія: тиминъ, цитозинъ и урацилъ.
- 3) Углеводная группа (гексоза), ея дериваты: муравиная и леволиновая кислоты.
- 4) Фосфорная кислота.

Не всѣ продукты расщепленія, получающіеся такимъ образомъ, преобразованы въ молекулы нуклеиновой кислоты, часть ихъ образуется вторично во время гидролиза изъ первичныхъ продуктовъ распада: такъ, ксантинъ образуется изъ гуанина, гипоксантинъ изъ аденина, урацилъ—изъ цитозина.

Согласно изслѣдованіямъ *Stuedel'a*, первичными N—содержащими составными частями молекулы нуклеиновой кислоты

ной или соляной кислоты. Остающееся по удалении оснований тѣло еще содержитъ всю фосфорную кислоту въ органической связи (*Studel*)—нуклеотифосфорная кислота *Schmiedeberg'a*.

Levene на основании частичнаго гидролиза нуклеиновыхъ кислотъ приходитъ къ заключенію, что нуклеиновыя кислоты существуютъ въ природѣ въ двухъ видахъ: болѣе простыхъ и болѣе сложныхъ.

Первая группа нуклеиновыхъ кислотъ состоитъ изъ фосфорной кислоты, углевода и основанія. Такой комплексъ *Levene* называетъ *нуклеотидомъ*, и относитъ къ этой группѣ инозиную и гуаниловую кислоты.

Болѣе сложныя нуклеиновыя кислоты животнаго и растительнаго происхожденія состоятъ изъ нѣсколькихъ нуклеотидовъ и могутъ быть поэтому названы *полнунуклеотидами*.

Послѣдніе при расщепленіи распадаются на вещества, имѣющія составъ нуклеотидовъ, а эти послѣдніе въ свою очередь при дальнѣйшемъ гидролизѣ даютъ двоякаго рода комплексы: или состоящіе только изъ фосфорной к-ты и углевода, или же только изъ углевода и основанія. Такого рода комплексы *Levene* называетъ *нуклеотидами*, и нѣкоторые изъ нихъ уже получены въ чистомъ кристаллическомъ видѣ.

Растительныя нуклеиновыя кислоты.

Изъ нуклеиновыхъ кислотъ растительнаго происхожденія наиболѣе извѣстны и наиболѣе изучены только двѣ: нуклеиновая кислота изъ дрожжей, полученная впервые *Kossel'емъ* (1879 г.), и такъ называемая тритиконуклеиновая кислота, полученная *Osborne'омъ* и *Harris'омъ* изъ ростковъ пшеницы (*Weizenembryo*).

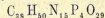
Будучи, по всей вѣроятности, тождественны между собою, онѣ отличаются отъ извѣстныхъ кислотъ животнаго происхожденія отсутствіемъ въ ихъ молекулахъ одного изъ пиримидиновыхъ основаній—тимина и, кромѣ того, повидимому, характеромъ углеводной группы, принадлежащей къ пентозамъ (*Osborne* и *Harris*, *Ковалевская*). Впрочемъ, по мнѣнію *Studel'a*, этотъ послѣдній вопросъ требуетъ еще дальнѣйшихъ изслѣдованій, а *Cohnheim* допускаетъ возможность существованія въ дрожжахъ и пшеницѣ, по примѣру поджелудочной железы,

нуклеиновыхъ кислотъ двухъ типовъ, т. е. содержащихъ и гексозную—истинныя нуклеиновыя кислоты—и пентозную группы.

Свойства нуклеиновыхъ кислотъ растительнаго происхожденія общи со свойствами животныхъ нуклеиновыхъ кислотъ, и я укажу здѣсь отдѣльно только на ихъ оптическую активность.

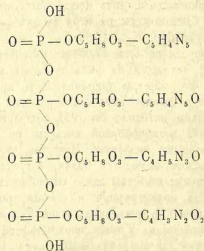
Въ этомъ отношеніи, насколько мнѣ извѣстно, была изслѣдована только тритиконуклеиновая кислота (*Osborne*). Ея специфическое вращеніе— $[\alpha]_D^{20}$, находится въ зависимости отъ концентрации раствора, колеблется отъ +66.95° до +73.53°.

Что касается ихъ состава, то для дрожжевой нуклеиновой кислоты *Levene* наиболѣе соотвѣтствующей эмпирической формулой признаетъ слѣдующую:



При щелочномъ гидролизѣ этой кислоты *Levene* могъ отдѣлить отъ нея всю фосфорную кислоту безъ того, чтобы остающееся вещество, состоящее изъ сахара и основаній, редуцировало *Fehling'овъ* растворъ, и только послѣ гидролиза при посредствѣ минеральныхъ кислотъ обнаруживались его редуцирующія свойства.

Исходя изъ этихъ данныхъ, *Levene* предлагаетъ такого рода рациональную формулу для дрожжевой нуклеиновой кислоты:



Отношение нуклеиновых кислот другъ къ другу.

Теперь спрашивается, какъ же относятся другъ къ другу нуклеиновые кислоты различного происхожденія?

Этотъ вопросъ, по крайней мѣрѣ, въ смыслѣ ихъ химическаго состава, стоитъ въ настоящее время такъ, что большинствомъ изслѣдователей признается ихъ болѣе или менѣе значительное сходство или даже тождество (*Levene, Steudel, Osborne, Harris* и др.).

Въ качествѣ иллюстраціи этого положенія я привожу ниже процентный составъ нѣкоторыхъ нуклеиновыхъ кислотъ животного и растительнаго происхожденія.

C	H	N	P	Кислоты;	Авторы:
36.65	4.67	15.17	9.37	Среднее для к-тъ животного происхождения.	<i>Schmiedeberg.</i>
34.07	4.31	16.03	9.04		
36.39	4.74	16.84	10.3	дрожжевая	<i>Miescher.</i>
36.65	4.57	17.89	8.93	»	<i>Boos</i>
34.65	4.30	15.88	8.70	изъ пшениц.	<i>Osborne и Harris.</i>

(Привожу по *Cohnheim*'у).

Но и при одинаковомъ химическомъ составѣ физическія свойства нуклеиновыхъ кислотъ могутъ быть весьма различны, обуславливая, быть можетъ, различія въ ихъ функціяхъ и биологическомъ значеніи.

Если фосфорная кислота, входящая въ составъ нуклеиновыхъ кислотъ, находится въ нихъ въ формѣ метафосфорной кислоты, какъ это многими принимается, то предположеніе о возможности чисто физико-химическихъ различій между нуклеиновыми кислотами находило бы себѣ подтвержденіе въ особѣхъ свойствахъ метафосфорной кислоты по сравненію съ другими фосфорными кислотами. Известно, что только метафосфорная кислота осаждаетъ бѣлки, вступающія съ ними въ прочное соединеніе; известны далѣе способность метафосфорной кислоты къ полимеризаціи и особая электролитическія свойства нѣкоторыхъ ея метамерныхъ солей (*Tammann*) и, наконецъ, по изслѣдованіямъ *Traube* лишь метафосфорная кислота является «ядомъ» для коллоидальныхъ растворовъ.

Неизбѣжная возможность усложненія въ строеніи нуклеиновыхъ кислотъ и, слѣдовательно, въ ихъ физико-химическихъ и биологическихъ свойствахъ дается, кромѣ того, тѣмъ обстоятельствомъ (*A. Kossel* 1911 г.), что однородные комплексы въ живой протоплазмѣ находятся въ связи другъ съ другомъ, и такимъ образомъ одна и та же архитектурная идея обнаруживается въ многообразныхъ вариацияхъ выполненія.

Краткая историческая справка о нуклеиновыхъ кислотахъ.

Уже въ 1831 году *Brocognit*, въ 1838 *Quevenne* и въ 1844 г. *Schlossberg* находили въ дрожжахъ тѣло, похожее на нуклеинъ (см. *Фавинскій*). Въ 1865 г. *Béchamp* при аутолизѣ дрожжей находилъ отдѣльныя составныя части нуклеиновыхъ кислотъ. Нуклеиновая кислота, какъ таковая, получена впервые въ чистомъ видѣ *Miescher*'омъ изъ сперматозоидовъ рейнскаго лосося и описана имъ въ 1874 году подъ именемъ нуклеина. Самое названіе «нуклеиновая кислота» появляется въ литературѣ съ 1889 года и дано *Altmann*'омъ. Особенно много потрудились надъ изученіемъ нуклеиновой кислоты *A. Kossel* и *H. Steudel* (рядъ работъ, напечатанныхъ по преимуществу въ *Zeitschrift für physiologische Chemie*).

Пособіями при составленіи настоящей главы, кромѣ уже отмѣченныхъ источниковъ, служили еще руководства *Hoppe-Seyler*'а, *Czapek*'а, *Rohmann*'а.

II.

Нуклеиновый обмен.

Нуклеиновый обмен в настоящее время представляет собою наиболее изученный отдел общего обмена веществ в животном организме, поскольку это касается, по крайней мере, пуриновых тел. Он имеет, подобно белковому обмену, замкнутое течение (*Schittenhelm*), и исходным для него материалом служат нуклеопротеиды.

В дальнейшем изложении я попытаюсь в общих чертах проследить шаг за шагом те изменения и превращения, которые претерпевает нуклеопротеид, гесп. нуклеиновая к-та в животном организме в процессе естественного обмена (при введении через желудочно-кишечный тракт).

Превращения нуклеиновой к-ты в желудочно-кишечном тракте.

Происходит ли в желудке под влиянием ферментов желудочного сока отщепление от нуклеопротеида части белка с образованием так наз. нуклеина (*Miescher, Hoppe-Seyler, Papanov, Milroy*) или нуклеопротеид распадается в желудке вполне на белковый и нуклеиновый компоненты (*Abderhalden* и *Schittenhelm*) или же, наконец, здесь происходит лишь более или менее полное (приблизительно на $\frac{2}{3}$) растворение нуклеопротеида, как такового, (*London*)—во всяком случае не подлежит ни малейшему сомнению, что нуклеиновая к-та при желудочном переваривании совершенно не подвергается изменению, как это доказано, между прочим, путем эксперимента *in vivo* (*London*) и прямыми опытами с естественным желудочным соком собаки *in vitro* (*Abderhalden* и *Schittenhelm*).

В кишечнике судя по белковому и нуклеиновому компонен-

тов нуклеопротеида окончательно раздвигается, и блок под влиянием протеолитических ферментов претерпевает в дальнейшем обычные изменения.

Что касается нуклеиновой к-ты, то она также значительно изменяется в кишечнике, но характер этих изменений до сих пор окончательно не выяснен.

Основным в этом отношении является вопрос, химическая или только физическая изменения претерпевает нуклеиновая к-та на пути к всасыванию.

Работами ряда исследователей (*Papanov, Umber, Gmlich, Araki, Abderhalden, Schittenhelm, London* и др.), твердо установлено тот факт, что нуклеиновая к-та под влиянием ферментов кишечного тракта переходит в раствор и становится способной к диализу и всасыванию, теряя свой коллоидальный характер.

Эти изменения, происходившие как под влиянием поджелудочного сока, так, главным образом, при действии кишечного сока (*London*), признавались до последнего времени за чисто физические.

Но работами *London* и *Schittenhelm*'а устанавливается химический характер этих изменений. Правда, еще *Nakayama* и *Araki* отмечают расщепление нуклеиновой к-ты при действии эренина до фосфорной к-ты и нуклеиновых оснований, но этот факт обезцвивается тем обстоятельством, что авторы пользовались экстрактом из слизистой кишечника, и, следовательно, наблюдавшееся им действие могло быть обусловлено не эренином, а нуклеазой.

London ставил свои опыты на собаках, имевших фистулы на различной высоте желудочно-кишечного тракта (*Polyfistelmethode*) и химус, получаемый из фистул, подвергал анализу. При этом интересно следующее обстоятельство: если взять отношение органического фосфора к неорганическому, то в желудке оно будет равно 6—7:1, а в тонких кишках — 2—1:1 (*London*), т. е. в кишечнике, судя по этим данным, происходит значительное разложение нуклеиновой к-ты. Если же о степени разложения судить по отщеплению свободных пуриновых оснований (*London*), то, наоборот, расщепление это необходимо признать незначительным.

Аналогия съ частичнымъ гидролизомъ.

Исходя изъ этихъ фактовъ, можно принять вмѣстѣ съ *Londonom* и *Schittenhelm*'омъ, что разложене нуклеиновой к-ты въ желудочно-кишечномъ каналѣ идетъ, повидимому, аналогично частичному гидролизу *Levene*.

Въ самомъ дѣлѣ, если представить себѣ, что измѣненія нуклеиновой к-ты въ кишечномъ каналѣ происходятъ въ томъ направленіи, что она расщепляется съ преимущественнымъ образованіемъ нуклеозидовъ одного только типа, а именно: состоящихъ изъ углевода и пуриновыхъ основаній, то съ такимъ представленіемъ очень хорошо мирились бы только что приведенные факты.

Предположеніе, что механизмъ измѣненій, претерпѣваемыхъ нуклеиновой к-той въ желудочно-кишечномъ трактѣ, аналогиченъ частичному гидролизу *Levene*, становится очевидностью, послѣ того какъ *Londony*, *Schittenhelm*'у и *Wiener*'у удалось въ животѣ изъ фистулы въ ileum изолировать одинъ изъ нуклеозидовъ — гуанозинъ.

То обстоятельство, что нуклеиновыя основанія при кишечномъ перевариваніи въ концѣ концовъ остаются въ органической связи, несомнѣнно цѣлесообразно, такъ какъ, будучи въ свободномъ состояніи трудно растворимы, они легко могли бы ускользнуть отъ всасыванія (*Aberhalden* и *Schittenhelm*).

Всасываніе нуклеиновыхъ кислотъ.

Всасываніе нуклеиновыхъ кислотъ происходитъ главнымъ образомъ въ нижнихъ отрѣзкахъ тонкихъ кишокъ (*Londony*) и, повидимому, исключительно при посредствѣ кровеносныхъ путей (*Biberfeld* и *Schmid*).

Такимъ образомъ, нуклеиновая к-та, по всей вѣроятности, всасывается въ видѣ продуктовъ частичнаго расщепленія, не имѣющихъ уже коллоидальнаго характера, но еще представляющихъ изъ себя болѣе или менѣе сложные комплексы отдѣльныхъ составныхъ частей нуклеиновой к-ты въ органической связи (нуклеозиды *Levene*).

Къ моменту прохожденія нуклеиновой к-ты черезъ кишечную стѣнку можно отнести всѣ тѣ данныя болѣе или менѣе

гипотетическаго характера, которая извѣстна для аналогичнаго момента ассимиляціи бѣлковъ (*Aberhalden*, *Starling*).

Происходитъ ли въ кишечной стѣнкѣ подъ вліяніемъ нуклеазы полное расщепленіе молекулы нуклеиновой к-ты на составныя части, синтезируются ли здѣсь послѣднія въ нуклеиновыя к-ты свойственнаго данному организму типа или этотъ синтезъ происходитъ только въ соответственныхъ конечныхъ пунктахъ организма — сказать что-либо опредѣленное въ настоящее время невозможно.

Я хочу здѣсь только указать на ту особенность въ процессѣ ассимиляціи нуклеиновой к-ты по сравненію съ бѣлками, что въ то время какъ послѣдніе разлагаются въ желудочно-кишечномъ трактѣ до простыхъ составныхъ частей — аминокислотъ, нуклеиновая к-та, какъ указано выше, претерпѣваетъ лишь частичное разложене. Очевидно, животный организмъ относится къ нуклеиновой к-тѣ, какъ къ цѣнному материалу и насколько возможно используетъ пищевые нуклеины для построенія собственныхъ клеточныхъ нуклеиновъ. (*Aberhalden*. Руководств. стр. 313).

Такое положене дѣла вполне отвѣчало бы вышеприведенному взгляду, согласно которому нуклеиновыя к-ты различнаго происхожденія или весьма между собою сходны или даже тождественны.

Впрочемъ, при оцѣнкѣ только что указаннаго различія между бѣлкомъ и нуклеиновой к-той нельзя упускать изъ виду также различія въ сложности ихъ состава: въ то время какъ молекулярный вѣсъ бѣлка доходитъ до 15.000, нуклеиновая к-та имѣетъ около 1.500.

Какъ бы то ни было и въ какомъ бы видѣ нуклеиновая к-та не поступала въ кровь, въ дальнѣйшей ея судьбѣ весьма дѣятельное участіе принимаютъ лейкоциты, за которыми признается въ настоящее время высокой важности роль въ дѣлѣ резорбціи, ассимиляціи и транспорта бѣлка въ организмѣ (*Grawitz*, стр. 237 и слѣд.), и пищеварительный лейкоцитозъ служить вѣншимъ выраженіемъ этой ихъ функціи въ процессѣ питанія.

При богатой нуклеинами пищѣ и особенно при парентеральномъ введеніи, т. е. при всякомъ введеніи помимо желу-

дочно-кишечного тракта, нуклеиновой к-ты наблюдается, как известно, значительный лейкоцитоз.

Известно далее, что только в бѣлыхъ кровяныхъ шарикахъ находятъ нуклеиновую к-ту и что даже послѣ обильнаго употребленія богатой нуклеинами пищи не удается открыть нуклеиновой к-ты въ другихъ составныхъ частяхъ крови.

Поэтому можно себѣ представить, что нуклеиновая к-та при всасываніи поглащается лейкоцитами и ими же разносится по всему организму. Въ такомъ случаѣ лейкоцитозъ въ отвѣтъ на введеніе нуклеиновой к-ты являлся бы «физиологической необходимостью».

Особо важная, быть можетъ, исключительная роль принадлежитъ лейкоцитамъ при усвоеніи организмомъ парентерально введенныхъ нуклеиновыхъ к-тъ.

Судьба нуклеиновой кислоты въ органахъ.

Достигнувъ въ концѣ концовъ мѣста своего назначенія—кѣтокъ организма, нуклеиновая кислота, гезр. продукты ея расщепленія частью здѣсь ассимилируются и входятъ въ составъ тѣла, если это необходимо, частью же разлагаются до промежуточныхъ и конечныхъ продуктовъ обмена.

Эта послѣдняя стадія нуклеинового обмена, идущая подъ воздѣйствіемъ ряда послѣдовательно смѣняющихся другъ друга ферментовъ, благодаря работамъ *Schittenhelm'a*, *Wiechowski'аго*, *Jones'a*, *Austrian'a*, *Miller'a* и друг. уже настолько разработана, что рисуется дѣльная картина согласованныхъ другъ съ другомъ ферментативныхъ процессовъ.

Во главѣ этого ряда ферментовъ стоитъ 1) *нуклеаза*, разлагающая молекулу нуклеиновой кислоты на ея составныя части: пуриновые и пиримидиновые основанія, углеводную группу и фосфорную кислоту.

Фосфорная кислота представляетъ собою конечный продуктъ обмена; углеводная группа сгораетъ до CO_2 и H_2O . Пиримидиновые основанія измѣняются далѣе подъ вліяніемъ, иброятно, особыхъ ферментовъ.

Затѣмъ слѣдуютъ другъ за другомъ:

2) *Пурипдезамидаза* (гуаназа и аденаза), переводящая, путемъ гидролитическаго присоединенія частицы воды и отнятія частицы NH_3 , аминопурины нуклеиновой кислоты въ окси-

пурины, а именно: гуанинъ—въ ксантинъ и аденинъ—въ гипоксантинъ.

3) *Ксантооксидаза*, превращающая гипоксантинъ въ ксантинъ и послѣдній въ мочевую кислоту.

4) *Уриказа* (уриколитической ферментъ), разлагающая мочевую кислоту до аллантоина и мочевины. (*Brugsch* и *Schittenhelm. Nukleinstoffwechsel* стр. 27 и слѣд.).

Нуклеаза, повидному, находится вездѣ, гдѣ только имѣются ядерныя образованія, распределеніе же остальныхъ ферментовъ нуклеинового обмена, судя по опытамъ съ органами, у различныхъ видовъ животныхъ и по различнымъ органамъ представляетъ значительныя колебанія. Но принципиальный характеръ и направленіе ферментативныхъ процессовъ въ животномъ организмѣ несомнѣнно одни и тѣ-же, такъ какъ при изслѣдованіи обмена и его продуктовъ такихъ различій между отдѣльными видами животныхъ не получается.

Продукты нуклеинового обмена.

Продуктами нуклеинового обмена въ животномъ организмѣ (млекопитающихъ) являются пуриновые основанія, мочевая кислота и аллантоинъ.

Впервые связь мочевой кислоты съ нуклеиновой кислотой экспериментально была установлена *Horbacewski'm*, и онъ между прочимъ, допускалъ возможность, что вся мочевая кислота, выделяемая организмомъ, происходитъ исключительно изъ нуклеиновой кислоты ядернаго вещества лейкоцитовъ и не зависитъ отъ нуклеиновъ, введенныхъ съ пищей или предобразованныхъ въ кѣткахъ организма.

Слѣдующими работами, какъ, напримѣръ, *Wiener'a* и многихъ др., такая исключительная связь между лейкоцитами и мочевой кислотой была опровергнута, и въ настоящее время источниками послѣдней (мочевой кислоты) признаются, съ одной стороны, нуклеиновая кислота и пуриновые основанія, вводимыя ввнѣ, и съ другой стороны, нуклеиновые кислоты разрушающихся въ организмѣ кѣтокъ, въ томъ числѣ, слѣдовательно, и лейкоцитовъ.

Послѣ работъ *Burian'a* и *Schur'a* эти два источника пуриновыхъ тѣлъ вообще строго различаются, и мы говоримъ

объ экзогенных и эндогенных пуринах, объ экзогенном или эндогенном их происхождении.

Лейкоцитам, как источнику мочевой кислоты, по всей вероятности, принадлежат все-таки особое место в виду их богатства нуклеиновыми соединениями, быстроты изменений количественного их состава и сравнительно, повидному, легкой разрушаемости.

По крайней мере, некоторые работы последнего времени (*Rubinato, Plimmer, Dick, Lieb и Селезнев*) как будто даже возвращаются к вышеупомянутому взгляду *Норбачевски*'аго.

Пуриновые основания и мочевая кислота представляют собою промежуточные продукты нуклеинового обмена, конечным же продуктом у млекопитающих животных является аллантоин, при чем 93—95% всего пуринового N выводится в виде аллантоина, 3—5% — в виде мочевой кислоты и 1—2% — в виде пуриновых оснований.

В человеческой моче аллантоин также несомненно находится, но только в очень незначительном количестве (*Wiechowski*).

Во всяком случае и в человеческом организме мочевая кислота претерпевает дальнейшее разложение и при том, повидному, до мочевины.

Различия в нуклеиновом обмене у человека и животных.

Известный интерес с точки зрения патологии нуклеинового обмена у человека, мне кажется, представляют уже те физиологические различия, которая намечаются при изучении этого обмена у животных, с одной стороны, и человека, с другой.

Так, уриколитическому ферменту, насколько об этом можно судить на основании опытов с органами из трупа, в человеческом организме отведено меньшее значение, чем в организме животных. По крайней мере, большинству исследователей не удалось наблюдать окисления мочевой кислоты под влиянием человеческих органов (при этом не исключается, впрочем, возможность каких-либо тормозящих влияний).

В связи с этим можно поставить следующие данные из обширных исследований *Burian*'а и *Schur*'а относительно пу-

ринового обмена, а именно: плотоядные животные выводят с мочой лишь $\frac{1}{30}$ — $\frac{1}{50}$ часть всей образующейся в их организме мочевой кислоты, травоядные — $\frac{1}{6}$ часть, а человек приблизительно $\frac{1}{2}$.

Уже из этих сопоставлений можно видеть существенное отличие нуклеинового обмена человека от такового других млекопитающих, обусловленное если не качественно, то количественно иным ходом окислительных процессов.

Как бы то ни было, но ни у одного из млекопитающих животных до сих пор не наблюдалось той аномалии обмена, которая характеризуется, как подагра. (*Fränkel*, стр. 406).

Впрочем, *Brugsch* и *Schittenhelm* те самопроизвольные и отчасти вызываемые экспериментально отложения мочевой кислоты у птиц и гуаннина у свиней считают аналогичными подагрическим отложениям мочевой кислоты у людей.

Нуклеиновый обмен при некоторых особых условиях.

При весьма многочисленных исследованиях нуклеинового resp. пуринового обмена под влиянием введения в человеческий или животный организм через желудочно-кишечный тракт или парентерально нуклеиновой кислоты в том или другом виде получены были в общем аналогичные результаты, находящиеся в полном согласии с тем твердо установленным путем химических исследований фактом, что вещества группы мочевой кислоты в процесс пуринового обмена происходят из преобразованных в молекулы нуклеиновой кислоты пуриновых оснований.

Во всех подобных исследованиях с большей или меньшей ясностью в ответ на введение нуклеиновых кислот наступало увеличенное выделение с мочой пуриновых тел в той или иной форме: в виде аллантоина, мочевой кислоты или пуриновых оснований.

Из относящихся к этому вопросу работ укажу на работы *Loewi, L. B. Mendel'a, Underhill'a, White'a, Cohn'a, Schittenhelm'a, Scaffidi, Мезерницкаго, Hirokawa* и мног. др. См. также литературу этого вопроса в работ *Brugsch* и *Schittenhelm'a* «о нуклеиновом обмене».

ПЕРЕВЕРНО

1936



Hirokawa при продолжительном кормлении собаки нуклеиновой кислотой (ежедневно в течение 3-х месяцев по 5 грамм *Natrii nucleinici Böhlinger's*) наблюдал характерное изменение пуринового обмена, состоящее в постепенном увеличении количества выделяемой мочевой кислоты (через 10 недель — приблизительно 10-кратное увеличение). Относительное количество аллантиона при этом падает — с 98,5% до 85,8%. Таким образом получается впечатлительное, что способность организма окислять мочевую кислоту до аллантиона ослабевает, и большая часть мочевой кислоты выделяется в неизменном виде. Превращение же пуриновых оснований в мочевую кислоту несколько не страдает.

Автор высказывает предположение, что явления, лежащие в основе этого наблюдения, могут иметь некоторое отношение к этиологии подагры.

При исключении печени из общей экономики организма, как показали *Sweet* и *Levene*, *Alderhalden*, *Londonz* и *Schittenhelm* своими исследованиями на собаках с Экковским свищем, какого-либо существенного нарушения нуклеинового обмена не происходит.

Нарушается при этом до некоторой степени лишь превращение как эндогенной, так и экзогенной мочевой кислоты в аллантион, а именно:

Если у нормальной собаки валовой пуриновый N (100%) распределяется следующим образом:

94—97% аллантиона, 2—4% мочевой кислоты, 1—2% пуриновых оснований;

то у Экковской собаки: 74—87% аллантиона, 12—25% мочевой кислоты, 1—2,5% пуриновых оснований (*Alderhalden*, *Londonz* и *Schittenhelm*).

С этими данными находятся в согласии результаты исследований на людях с атрофическим циррозом печени и атрофией печени вследствие фосфорного отравления (*Brugsch* и *Sch. Nucleinstoffwechsel* стр. 47). Точно также и поджелудочная железа не играет первенствующей роли в пуриновом обмене, как это мог установить *Полубояринов*, изъяду обмен под влиянием дачи *Natr. nucl.* у собак до и после вылушения поджелудочной железы. Необходимо еще отметить,

чтобы не возвращаться к этому в дальнейшем, мочегонный эффект, который наблюдали *Sweet* и *Levene* на своей собаке при кормлении ее нуклеиновокислым натром и в особенности при кормлении тимивом и аденином. Напротив, *Alderhalden*, *Londonz* и *Schittenhelm* на двух своих собаках при кормлении их нуклеиновокислым натром не видели никакого диуреза.

Синтез нуклеиновых соединений.

Таким образом, мы проследили в общих чертах весь нуклеиновый обмен и указали на некоторые его особенности. Теперь остается только несколько остановиться на вопросе о синтезе нуклеиновых соединений.

Еще не так давно принципиальную разницу между животным и растительным царством полагали в том, что в первом жизненные процессы протекают исключительно в направлении разложения сложных органических соединений, а во втором — в направлении синтеза последних.

В настоящее время уже известен целый ряд синтетических процессов в животном организме, как, напр., образование гликуроновых и эфиросвязанных кислот, образование мочевой кислоты в организме птиц, синтез бѣлков с протетическими группами и др. (*Fränkel* стр. 69).

Пуриновые основания, полученные, как известно, *E. Fischer* ом синтетическим путем *in vitro*, несомненно синтезируются и в животном организме (*Miescher*, *Kossel*, *Burian* и *Schur*, *McCullum* и др.).

Весьма вероятным также представляется синтез нуклеиновой кислоты и нуклеопротеидов (*Fränkel* стр. 397).

III.

Фосфорный обмен.

Нуклеопротеиды, гер. нуклеиновые кислоты являются, представителями обширной группы сложных соединений бѣлого и небѣлого характера, содержащихъ въ своемъ составѣ органически связанный фосфоръ.

Большое разнообразіе этихъ соединений, ихъ широкое распространеніе, какъ въ растительномъ, такъ и въ животномъ царствѣ, богатство ими какъ разъ функционально важнѣйшихъ образований и наиболее высоко организованныхъ тканей (*Aron*), наконецъ, обширный рядъ прямыхъ наблюдений съ достаточной убѣдительностью говорятъ намъ о высокомъ биологическомъ значеніи и важной физиологической роли фосфора въ природѣ.

Болѣе подробно освѣщеніе этого вопроса и литературная указанія можно найти въ работахъ цѣлаго ряда какъ иностранныхъ, такъ и русскихъ изслѣдователей; изъ послѣднихъ укажу: *Умикова, Тамашева, Федорова, Тыжмико, Воронина, Словова, Л. Иванова* и др.

Я же остановлюсь здѣсь только на нѣкоторыхъ аналитическихъ данныхъ, приводимыхъ *Н. Schaumann* объ обменѣ на основаніи изученія имъ соответственной весьма обширной литературы.

Такъ, человѣческой организмъ содержитъ фосфора въ видѣ P_2O_5 въ среднемъ 4,35% своего естественнаго состава или 38,90% состава золь. И вообще за малыми исключеніями фосфорная кислота во всѣхъ органахъ, секретахъ и экскретахъ занимаетъ первое или одно изъ первыхъ мѣстъ среди элементовъ золь (*Schaumann. Die Ätiologie der Beriberi* стр. 143).

Тѣ же отношенія сохраняются и въ растительномъ цар-

ствѣ: многочисленные анализы самыхъ различныхъ растительныхъ пищевыхъ продуктовъ показали, что фосфорная кислота наряду съ калиемъ значительно преобладаетъ въ составѣ золь, доходя до 58,48% общаго состава послѣдней (*Schaumann*).

При этомъ какъ въ животныхъ, такъ и въ растительныхъ тканяхъ фосфоръ находится по преимуществу въ органическихъ соединеніяхъ, изъ которыхъ въ настоящее время известны, какъ химическіе индивидуумы, и болѣе или менѣе изучены, кромѣ вышеописанныхъ нуклеиновыхъ соединеній, главнымъ образомъ фосфатиды, представляющіе собою наиболее обширную группу липоидныхъ веществъ (лецитинъ, кефалинъ, куоринъ и др.), нуклеоальбумины или, по новой терминологіи *Cohnheim'a*, фосфорпротеиды (напр. казенинъ), далѣе фитинъ или инозитфосфорная кислота (*Starkenstein*) и нуклеонъ или мясофосфорная кислота.

Эти соединенія въ связи съ фосфорнокислыми солями, образуютъ тотъ источникъ, изъ котораго животный организмъ покрываетъ свою потребность въ фосфорѣ.

О величинѣ этой потребности вообще можетъ дать намъ нѣкоторое представление, напр., потребность взрослого человѣка, равная при смѣшанной пищѣ и умѣренной физической работѣ въ среднемъ 1.96—2.18 гр. P или 4.5—5 гр. P_2O_5 про дѣ (*Schaumann* стр. 163).

Въ ряду животныхъ величина этой потребности, повидному, сильно колеблется, будучи для собаки, напр., относительно очень небольшой, на что указываетъ, между прочимъ, *Lipschütz*; при этомъ собака въ состояніи покрыть большую часть своей потребности неорганическими фосфатами (*Fränkel* стр. 276).

Принципиально важнымъ и до сихъ поръ окончательно невыясненнымъ остается вопросъ о сравнительномъ значеніи для питанія органическихъ соединеній фосфора, съ одной стороны, и неорганическихъ—съ другой.

Не подлежитъ сомнѣнію, что животное царство въ общемъ обменѣ веществъ въ природѣ занимаетъ опредѣленное положеніе по отношенію къ царству растительному.

Съ точки зрѣнія морфологической, какъ известно, нельзя провести рѣзкой грани между этими двумя царствами приро-

ды—нѣтъ такой грани, нѣтъ принципиальной разницы и въ биохимическихъ процессахъ, въ нихъ протекающихъ. Но общее направление этихъ процессовъ, стоящее въ связи съ общимъ характеромъ жизнепроявленій въ томъ и другомъ царствѣ, безусловно различно.

Въ царствѣ растений, вѣтвомъ какъ одно цѣло, происходитъ синтезъ сложныхъ органическихъ тѣлъ изъ простыхъ неорганическихъ соединений, сопровождающийся концентраціей живой силы солнечныхъ лучей въ видѣ потенциальной энергіи. Въ царствѣ же животныхъ, самое существованіе которыхъ, можно сказать, обусловлено наличностью растительнаго царства, преобладаютъ окислительные процессы, разложеніе получаемыхъ съ пищей сложныхъ органическихъ соединений и освобожденіе ихъ потенциальной энергіи съ переходомъ ея въ кинетическую, столь необходимую животному организму при его многостороннихъ и многообразныхъ функціяхъ.

Съ этой общей точки зрѣнія, подтверждаемой прямо или косвенно многочисленными наблюденіями, необходимо признать, что органическія соединенія вообще и фосфористыя въ частности, для питанія животнаго организма имѣютъ по сравнению съ неорганическими—не только характеръ преимущества, но и физиологической необходимости.

Такъ, въ молокѣ, представляющемъ собою самой природою приготовленную и, слѣд., вполне отвѣчающую своему назначенію пищевую смѣсь, фосфоръ содержится въ гл. обр. въ органическомъ соединеніи. Въ частности же въ женскомъ молокѣ, во изслѣдованіяхъ *Siegfried'a*, *Stoklasa* и нѣкотор. др., весь или почти весь фосфоръ органически связанъ съ нуклеопомъ (41,5%), съ казеиномъ и др. тѣлами.

Работы *F. Röhmanna'a* и его учениковъ показываютъ, что животный организмъ бѣдитъ фосфоромъ, если послѣдній представленъ въ пищѣ лишь неорганическими солями (*Fränkel*).

Изслѣдованія *Schaumann'a*, посвященныя вопросу о роли органическихъ соединеній фосфора въ этиологіи берiberи и произведенныя на большомъ рядѣ различныхъ животныхъ, также свидѣтельствуютъ о «необходимости и незаменимости» этихъ соединеній.

Что касается процессовъ ассимиляціи и дезассимиляціи, то,

подобно нуклеиновымъ кислотамъ, фосфатамъ, фитину и др. подобныя вещества всасываются въ кишечникъ въ видѣ органическихъ соединеній.

Неорганическіе фосфаты—даже нерастворимые въ водѣ—равнымъ образомъ подлежатъ болѣе или менѣе полному всасыванію.

Близжайшая судьба фосфатовъ по ту сторону кишечной стѣнки неизвестна. Вышеупомянутыя же органическія соединенія, подобно нуклеиновымъ кислотамъ, подвергаются въздѣйствію соответственныхъ ферментовъ.

Такъ, ледитинъ разлагается или липазой или собственной лецитазой (*Oppenheimer, die Fermente*), фитинъ—особымъ ферментомъ, фитазой (*Suzuki, Joshimura* и *Takaishi, McCollum* и *Hart*), широко распространеннымъ у всѣхъ зеленыхъ растеній и высшихъ животныхъ (*Starkenstein*).

Какъ бы то ни было, введенный per os или парентерально въ той или иной формѣ фосфоръ быстро выдѣляется изъ взрослыхъ животныхъ въ видѣ неорганическихъ солей, главнымъ образомъ, почками и лишь въ меньшей степени кишечникомъ.

У собакъ весь фосфоръ выдѣляется исключительно мочей (*Bergmann W.*). Какъ у собакъ, такъ и у человѣка въ мочѣ несомнѣнно находится и органически связанный фосфоръ, составляющій приблизительно 10% общего его количества (*Воронинъ*).

Растущій же организмъ весьма жадно удерживаетъ поступающій въ него фосфоръ. Такъ, въ мочѣ здоровыхъ грудныхъ дѣтей или совершенно не находится фосфора или только слѣды его. (*Moll*). Равнымъ образомъ, нормальный калъ растущаго организма значительно бѣднѣе фосфоромъ, чѣмъ калъ взрослыхъ (*Lipschütz*).

Какъ въ физиологіи, такъ тѣмъ болѣе въ патологіи фосфорнаго обмена еще очень много неяснаго и неизвѣстнаго. Но едва ли можно сомнѣваться въ томъ, что этому обмѣну принадлежитъ въ жизни организма выдающееся значеніе, о чемъ можно судить уже à priori по большому разнообразію охватываемыхъ имъ органическихъ соединеній и по важности и многосторонности выполняемыхъ этими соединеніями физиологическихъ функцій.

Значеніе тѣхъ или иныхъ нарушеній въ

Нормальной код. ЕКА
Харк.ского Универ. Биол. Институтъ
Ивановъ

фосфорного обмена среди этиологических моментов в патологии животного организма, по всей вероятности, гораздо больше существенно, чем мы это себе в настоящее время представляем.

Чрезвычайно интересны в этом отношении исследования *Moll*'я и *Schaimann*'а.

Moll показал, что, следя за выделением фосфора в моче грудного ребенка и учитывая при этом весь и условия питания последнего, можно (по этому «зеркалу состояния питания») не только судить, о том, что ребенок здоров, голодает или болен, но даже ставить прогноз в зависимости от того, как относится выделение фосфора к принятым терапевтическим мерам.

При всяком нарушении питания (диспепсия, энтерит) ребенок выделяет больше или меньше значительных количества фосфорной кислоты, нормально в моче отсутствующей или находящейся только в виде следов, и чем скорее уменьшается или исчезает фосфор в моче, тем благоприятнее прогноз.

Исследования *Schaimann*'а, на которых в дальнейшем я остановлюсь подробнее, указывают на недостаток в пище фосфора, именно: органических, особенно нуклеиновых, его соединений, как на причину дѣлаю ряда болѣзненных явлений, и бросают таким образом новый свѣтъ в темную до сих пор область этиологии обширной группы болѣзней питания.

IV.

Биологическое значение нуклеиновых соединений.

Конечно невозможно привести каких-либо прямых данных, каких-либо неоспоримых доказательств в пользу значения нуклеопротеидов, гер. нуклеиновых кислот в жизни отдельной клетки или дѣлаю организма, когда мы не знаем в концѣ концов тѣх процессов, которые лежат в основѣ жизненных явлений. Но тѣ данныя, которыя уже в этом отношении имѣются, позволяют съ нѣкоторой увѣренностью говорить объ этомъ значении.

Составъ ядра и клетки.

В настоящее время твердо установлено, что клеточное ядро состоит почти исключительно из нуклеопротеидов. (*Kamitz*).

Такъ, напримеръ, въ ядрахъ эритроцитовъ птичьей крови находится:

42.10%	нуклеиновой кислоты и
57.82%	гистона (основной блокъ), слѣдовательно
99.92%	нуклеопротеида (<i>Ackermann</i>).

Таковъ же приблизительно составъ головокъ сперматозоидовъ, которыя представляютъ собою ничто иное, какъ ядерныя образования послѣднихъ.

Не такъ безспорно стоитъ вопросъ относительно нахождения нуклеопротеидовъ въ протоплазмѣ клетокъ. Многими нуклеиновыя соединения признаются свойственными исключительно ядерной субстанции, другіе же, какъ, напр., *Hammarsten* (стр. 59), допускаютъ ихъ существованіе и въ протоплазмѣ клетокъ.



Ильинг же на основании собственных исследований и анализа литературных данных приходит к заключению, что «клеточные глобулины всех органов суть сложные глобулины, а именно нуклеоглобулины», и что таким образом все организованные белки клеток животного организма — глобулины, строминны*) и нуклеины — являются нуклеопротеидами, хотя и отличаются друг от друга по количеству, напр., нуклеинового компонента.

Как пример количественного состава животной клетки, я приведу здесь анализ сухого вещества лейкоцитов, изолированных из thymus'a (*L. Lilienfeld*).

Белковых веществ	1.76%
Лейкопуклена (нуклеогистона) .	68.78%
Гистона	8.67%
Лецитина	7.51%
Жировь	4.02%
Холестерина	4.40%
Гликогена	0.80%

Следовательно, по крайней мере, на $\frac{2}{3}$ клетка состоит из нуклеопротеидов.

Состав бактериальной клетки, как показали химические анализы, в общем близок к составу животной клетки.

Так, *Ненцки*, которому мы обязаны первыми более или менее полными сведениями о химическом составе бактерий, дает для сухого вещества гиалосных бактерий следующей процентный состав:

Белка («микопотеина» Ненцаго) .	84.20
Жира	6.04
Золы	4.72
Неизвестного остатка	5.04

Hammerschlag для сухих туберкулезных бацилл получил следующие данные:

*) Интересно, что функционально важнейшая составная часть мышечного волокна — миоэстроин содержит в себе нуклеинового компонента, по крайней мере, в 28 раз больше, чем миоэин (*Ильинг*).

Белка	36,9%
Целлюлозы	28,1%
Раствор. в алкоголь веществ . .	27%
Золы	8%

Как показали дальнейшие исследования, белковая тела бактерий принадлежат к нуклеопротеидам (*Heim* стр. 169, *Кравков*).

И, согласно позднейшим анализам *Vupper*'я, на 100 гр. высушенных туберкулезных палочек приходится:

85 гр. туберкулиновой к-ты
24.5 гр. нуклеопротамина
23.0 гр. нуклеопотеида
26.5 гр. жира и воска
9.2 гр. золы
8.3 гр. протеиноидов

След., почти половина живого вещества бактерий построена из нуклеиновых соединений.

Вопрос о бактериальном ядре рѣшается в настоящее время в том смысле, что ядерная субстанция распределена в плазме диффузно и тѣсно с ней смешана (*Kolle* и *Hetsch* стр. 22).

Полученные в чистом виде бактериальные нуклеопротеиды аналогичны по своим химическим и физиологическим свойствам нуклеопротеидам животного происхождения, отличаются от последних специфической токсичностью и высокой иммунизирющей способностью (*Galotti*, *Lustig*, *Кравков*.)

Выделенные *Фейнгером* нуклеопротеиды из туберкулезных палочек различного происхождения представляют из себя антигены и некоторые из них обладают ясно выраженными токсическими свойствами.

В высших растениях нуклеиновые соединения также весьма широко распространены и находятся главным образом в богатых клетками частях, каковы, напр., семена.

Около 3,5% пшеничной муки, по *Osborn*'у и *Harris*'у, состоит из нуклеиновой к-ты.

Таким образом, будучи вообще существенной частью живого вещества, нуклеиновые соединения занимают исключи-

тельное положение в состав ядерной субстанции клетток, и эта исключительность материального состава должна быть связана с характером проявлений энергии, должна быть связана с функцией ядра.

Функция ядра.

Ядро является безусловно необходимою составною частью жизнеспособной клетки, и в процессах питания, роста, оплодотворения и размножения, а также, по всей вероятности, в передаче наследственных свойств ему принадлежит выдающаяся роль.

«В развитии оплодотворенного яйца — говорит, напр., *J. Loeb* — играет большую роль синтез составных частей ядра, т. е. нуклеиновокислых протаминов и гистонов».

Определенную физиологическую функцию нуклеиновых образований в процессах размножения и питания клетток можно считать общепризнанной (*Kossel, Ильин* и др.)

Хроматин ядра, принимающий такое деятельное участие в процессах деления клетки и, б. м., служащий материальной основой явлений наследственности, состоит, по мнению *A. Kossel'a, Lilienfeld'a* и *Zacharias'a* (см. *Cohnheim*), главным образом из кислых нуклеиновых веществ, обуславливающих, между прочим, и базофильный характер ядра по отношению к краскам.

Нуклеопротеиды и ферменты.

Что касается часто встречающихся указаний относительно связи между нуклеопротеидами и ферментами (напр. *Spitzer*), то вопрос о сущности этой связи в настоящее время не имеет какого либо определенного ответа, и в решении его одинаково мыслимы три возможности.

Или нуклеопротеид входит в состав молекулы фермента, как об этом можно судить, напр., по исследованиям *Ненкаю* и *Зибера* относительно пепсина, гигантская молекула которого, по их данным, содержит кроме нуклеопротеида, желто, фосфор, пентозы, лецитин и хлор, или же нуклеопротеид является простой примесью к ферменту вследствие одинаковых условий их растворимости (*Cohnheim* стр.

312) или, наконец, смысл связи нуклеопротеидов с ферментами нужно видеть в том, что первые играют биологически важную роль защитников фермента от всякого рода вредных воздействий (*Rosenthaler*).

Обезвреживающая и пластическая роль нуклеиновых к-т.

Нуклеиновым к-там, как таковым, кроме того, принадлежит в животном организме очень важная обезвреживающая и пластическая роль.

«Связи пуриновых и пиримидиновых оснований с органической фосфорной к-той — говорит *Ильин* — в химическом смысле понятны сами собой. Особый интерес эти соединения представляют с физиологической и патологической — собственно — токсикологической — точки зрения, т. к. большинство «органических оснований», как холин и мускарин, а также ксантин, гуанин и др. или прямо ядовиты для организма или вообще вредны для него, между тем как, вступая в химические (солеобразные) соединения с фосфорной кислотой, они вследствие химической нейтрализации значительно обезвреживаются».

Эти теоретические соображения находят себя подтверждение в целом ряде экспериментальных данных.

Так, аденин, представляющий из себя полимер синильной к-ты (*Kossel*) и безвредный для организма в соединении нуклеиновой к-той, может сам по себе вызывать у собаки смерть при явлениях воспаления в кишечнике и почках (*Minkowski* цит. по *Фавичкому*.)

Весьма резко выражена и многократно доказана способность нуклеиновой к-ты вступать в соединения с телами самого различного характера, таковы: бляки, металлы, алкалоиды, токсины, мочева к-та.

Stassano показал, что ртуть, мышьяк, стрихнин и морфий выделяются кишечником в форме нуклеиновых соединений.

По исследованиям *Тингомирова*, нуклеиновая к-та осаждает рциин, тетанический и дифтерийный токсины, а также в меньшей степени и гнильные яды.

Seo и *Goto* получили химическое соединение нуклеиновой

кислоты съ мочевой кислотой; впрочемъ ихъ данныя опспари-ваются (*Brugsch* и *Schüttenhelm*).

Весьма важная и обширная роль лейкоцитовъ въ дѣлѣ транспорта и выдѣленія изъ организма различныхъ пищевыхъ, лекарственныхъ и ядовитыхъ веществъ (*Bruntz* и *Spillmann*) тѣсно связана съ ихъ богатствомъ нуклеиновыми образованиями и способностью послѣднихъ ко всевозможнымъ соедине- ниямъ, тѣмъ болѣе что, по мнѣнію *Ban'ga*, въ лейкоцитахъ нуклеиновая кислота, быть можетъ, существуетъ даже въ свободномъ состояніи.

Grawitz допускаетъ возможность, что лимфоциты, имѣющіе очень мало протоплазмы и относительно очень большое ядро, состоящее, какъ извѣстно, почти исключительно изъ нуклеопротендовъ, несутъ особая—ядерная функціи.

Въ связи съ этимъ можно поставить взглядъ *Stassano*, согласно которому «ядро, по своему химическому составу, играетъ выдающуюся роль въ поглощеніи чуждыхъ экономіи организма веществъ». Если же эти вещества, говорятъ *Stassano*, не поглощаются лейкоцитами, то ихъ можно точасъ же найти въ соединеніи съ «нуклеоальбуминами», поступающими въ кровяную плазму при распадѣ лейкоцитовъ.

Защитительная роль печени по отношенію къ различнымъ органическимъ и неорганическимъ ядамъ также въ значительной степени обусловлена интересующей насъ здѣсь способностью нуклеиновыхъ соединеній.

Различные алколоиды (*Zoltan-de-Vamosy*), дифтеритный токсинъ (*Bruntton* и *Bokenham*), желѣзо (*Wolthering*), мышьякъ, мѣдь (*Словцова*) и др. металлы (*Zoltan-de-Vamosy*), іодистый калий (*Высоцкій*), а, по мнѣнію *Stassano*, всѣ вообще яды связываются въ печени нуклеопротеидами (resp. нуклеинами) въ видѣ болѣе или менѣе прочныхъ соединеній (цит. по *Высоцкому*).

Исходя изъ сказаннаго, мнѣ кажется, съ достаточной увѣренностью можно признать, что нуклеиновая кислота играетъ въ животномъ организмѣ большую роль въ процессахъ обезвреживанія различныхъ ядовъ, поступающихъ навнѣ или образующихся въ немъ самомъ.

Если такъ, то можно себѣ представить, что въ основѣ нѣкоторыхъ аутоинтоксикацій лежитъ какое-либо нарушеніе

этой физиологической функціи нуклеиновыхъ соединеній, и отравленіе организма, быть можетъ, промежуточными продуктами обмена, имѣющими характеръ органическихъ оснований.

Что касается пластической роли, то «такая роль—говорить *Лилингъ*, за лецитинами и нуклеиновыми к-тами уже установилась въ наукѣ».

Въ полномъ согласіи съ этимъ взглядомъ находятся результаты экспериментальныхъ изслѣдованій *Desgrez* и *Ally Zaky Bey'a* о влияніи сложныхъ органическихъ соединеній фосфора—лецитина, нуклеина, нуклеиновой кислоты и протидина—на питаніе. Авторы наблюдали подъ вліяніемъ этихъ веществъ: быстрое нарастаніе вѣса, нарастаніе плотныхъ, особенно бѣловыхъ веществъ тѣла, болѣе быстрый ростъ скелета и болѣе интенсивную его минерализацию, болѣе совершенное разложеніе бѣлка и относительно меньшее отложеніе жировъ.—По мнѣнію *Лилинга*, «пластическая роль нуклеиновыхъ кислотъ значительно обширнѣе, чѣмъ лецитиновыя, такъ какъ первыя, имѣя большее количество свободныхъ кислотныхъ гидроксильныхъ (ОН) могутъ около себя конденсировать значительно большія количества бѣловыхъ частицъ, чѣмъ лецитины...»

Если теперь сопоставить все выше сказанное по поводу биологическаго значенія нуклеиновыхъ соединеній, то, быть можетъ, не покажутся странными слова *Lustig'a*, который говорить, что нуклеопротеиды по истинѣ могутъ быть названы материальнымъ субстратомъ жизни (*sostanze che si possono veramente chiamare il substrato materiale della vita*).

Бактерицидное дѣйствіе нуклеиновой к-ты.

Прежде чѣмъ перейти къ обзору литературныхъ данныхъ о физиологическомъ дѣйствіи нуклеиновой кислоты на животный организмъ, я нѣсколько остановлюсь на вопросѣ о бактерицидныхъ ея свойствахъ.

Данныя относительно бактерициднаго дѣйствія нуклеиновой кислоты почти одновременно были опубликованы *Vaughan'омъ*, *Novy'омъ*, *McClintock'омъ* и *H. Kossel'емъ* въ 1893—94 г.г. Первые наблюдали ясное бактерицидное дѣйствіе «нуклеиновъ» различнаго происхожденія по отношенію къ *bac. venenosus*, *bac.*

anthrac. и staphylococcus. Авторы при этом высказали предположение, что составная часть сыворотки, обладающая бактерицидными свойствами принадлежит к нуклеинам, и вскоре им, действительно, удалось выдѣлить из сыворотки собак и кроликов подобное тѣло, представляющее изъ себя, по ихъ мнѣнію, или продуктъ секреціи лейкоцитовъ или продуктъ ихъ разрушенія.

А. Kossel, исходя изъ весьма выраженного средства нуклеиновой кислоты къ бѣлку, теоретически пришелъ къ выводу о ея важной роли въ борьбѣ организма и въ особенности лейкоцитовъ съ бактеріями и ихъ продуктами.

Въ слѣдующемъ же году Н. Kossel сообщилъ результаты своихъ совмѣстныхъ съ А. Kossel'emъ наблюденій относительно дѣйствія нуклеиновой кислоты изъ thymus'a на рядъ бактерій (холерные вибрионы, стафилококки, стрептококки, тифозные бактерии, кислотоупорные бактерии изъ желудка и, наконецъ, споры сибирской язвы). Наибольше чувствительными оказались холерные вибрионы, погибавшіе въ $\frac{1}{2}\%$ растворѣ нуклеиновой кислоты въ теч. 3—5 мин., а наиболѣе стойкими стафилококки, погибавшіе въ томъ же растворѣ только черезъ 6 час. (споры же сибирской язвы оставались живы еще и черезъ 24 часа).

Въ присутствіи бѣлка дѣйствіе нуклеиновой кислоты значительно ослабѣвало (вслѣдствіе связыванія ея съ бѣлкомъ). Значеніе кислотности при этомъ исключается соответственными опытами съ уксусной кислотой.

«Возможно—говоритъ, между прочимъ, Н. Kossel,—что туберкулезныя палочки, оказывающія совершенно особое дѣйствіе на ткани, будутъ также представлять отличіе отъ другихъ бактерій въ своемъ отношеніи къ нуклеиновой кислотѣ».

И действительно, Bachrach и Bartel въ своихъ изслѣдованіяхъ о вліяніи дрожжевой нуклеиновой кислоты на вирулентность человѣческихъ туберкулезныхъ палочекъ показали, что эти послѣднія относятся къ нуклеиновой кислотѣ иначе, чѣмъ другія бактеріи. Нуклеиновая кислота сама по себѣ (въ водномъ растворѣ 1% и 1%) обнаруживаетъ благоприятное вліяніе (по сравненію съ дистиллиров. водой) въ смыслѣ поддержанія ихъ болѣзнетворной энергіи, тогда какъ въ бѣлковыхъ растворахъ въ присутствіи нуклеиновой к-ты (1% — 10%)

вирулентность туберкулезныхъ палочекъ сравнительно быстро исчезаетъ.

Предполагая, что такое особое отношеніе туберкулезныхъ палочекъ къ нуклеиновой кислотѣ находится въ связи съ ихъ составомъ, авторы допускаютъ возможность, что эти данныя, хотя бы отчасти, въ состояніи объяснить вліяніе тканей организма на вирулентность туберкулезныхъ бактерий.

Такимъ образомъ, нуклеиновая кислота обладаетъ несомнѣнными бактерицидными свойствами, но вопросъ о значеніи этихъ ея свойствъ въ процессахъ самозащиты организма противъ бактерій до сихъ поръ остается открытымъ, и въ частности бактерицидные свойства сыворотки не могутъ быть всецѣло приписаны присутствію нуклеиновой кислоты, такъ какъ въ сывороткѣ она находится въ очень незначительномъ количествѣ (Hahn, Schittenhelm, Brugsch).

Наконец, отдельно остановлюсь на вопросе о влиянии нуклеиновой кислоты на температуру, на ферментативные процессы в организм и на вопрос о ядовитости нуклеиновой кислоты.

Влияние нуклеиновой кислоты на кровь.

Влияние нуклеиновой кислоты на кровяное давление.

Влияние нуклеиновой к-ты при внутривенном ее введении на кровяное давление в смысле его понижения отмечается *Bang*'ом, *Mendel*'ем, *Schittenhelm*'ом, *Bendix*'ом, *Boruttau*.

Bang применял на собаках гуанидную к-ту в количестве 0,018—0,058 гр. на kilo веса и наблюдал быстрое и значительное падение кровяного давления (напр., с 180 мм. Hg. на 70 мм.), начинающееся еще во время впрыскивания и через $\frac{1}{2}$ часа возвращающееся к нормѣ.

Mendel, *Underhill* и *White* на собаках и кроликах при введении имъ в кровь трипиконуклеиновой кислоты и дрожжевой нуклеиновой кислоты *Parke Davis*'а в дозахъ, большихъ, чѣмъ 0,04 гр. на kilo веса получили значительное (со 110 мм. ртутнаго столба до 12 мм.) падение кровяного давления съ медленнымъ сравнительно (черезъ 40 м.) возвращеніемъ къ нормѣ. При этомъ они, а также и *Bang*, наблюдали замѣтное расстройство дыхания.

Schittenhelm и *Bendix* на кроликахъ, применяя нуклеиновую кислоту различного происхожденія и различные препараты ея, получили данныя, позволяющія, съ большой вѣроятностью, приписать наблюдающееся пониженіе кровяного давления примѣси бѣлка, который, какъ извѣстно, будучи введенъ въ кровяное русло въ растворенномъ состояніи, всегда понижаетъ кровяное давление.

Въ самомъ дѣлѣ: α -тимоуклеиновокислый натръ, не содержащій бѣлка (лишь о. слабая катопропентиновая реакція) не оказываетъ въ количествѣ 0,01—0,1 гр. никакого вліянія на кровяное давленіе. Нуклеиновокислый натръ *Böhringer*'а (изъ дрожжей), дающій всѣ реакціи на бѣлокъ, въ количествѣ уже 0,01 гр. вызываетъ ясное и продолжительное паденіе кровяного давленія. Нуклеиновокислый натръ *Bayer*'а (изъ дрожжей), равнымъ образомъ содержащій бѣлокъ, въ количествѣ 0,1 гр. оказываетъ только незначительное и скоро переходящее пониженіе кровяного давленія.

V.

Вліяніе нуклеиновой кислоты на животный организмъ.

Подходя къ вопросу о вліяніи нуклеиновой к-ты на животный организмъ, различные изслѣдователи обращали вниманіе на различныя стороны этого вліянія, на различныя стороны происходящихъ въ организмѣ измѣненій.

Всѣ относящіяся къ этому вопросу наблюденія можно, вообще говоря, разбить на три большія группы, обнимающія собою изслѣдованія о вліяніи нуклеиновой кислоты на обмѣнъ веществъ, на кровь и на сопротивляемость организма.

Данныя относительно вліянія нуклеиновой кислоты на обмѣнъ веществъ уже приведены мною при обзорѣ литературы о нуклеиновомъ обмѣнѣ.

Что касается вліянія нуклеиновой кислоты на кровь, то въ эту группу я отношу всѣ изслѣдованія, имѣющія прямое или косвенное отношеніе къ крови, какъ то: вліяніе нуклеиновой кислоты на кровяное давленіе, на свертываемость крови, на химическій ея составъ (содержаніе Hb), на морфологическіе элементы (количество красн. кров. шариковъ, количество и взаимное отношеніе бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ), на качественный составъ крови (въ смыслѣ содержанія различныхъ иммунныхъ тѣлъ), на лимфу и лимфоотдѣленіе, на кроветворные органы.

Въ третью группу войдутъ всѣ экспериментальныя работы, посвященныя вліянію нуклеиновой кислоты на мѣстную и общую сопротивляемость животнаго организма противъ различныхъ инфекцій и интоксикацій (а также и противъ экспериментальнаго рака).

Очищая путем повторного осаждения нуклеиновыми натрь Вогингера настолько, что белковые пробы значительно ослабли, авторы все же получали, хотя и меньшее по сравнению с прежним, падение кровяного давления.

Во всех случаях *Schittenhelm* и *Bendix* не наблюдали никаких изменений со стороны дыхания.

Boruttau отмечает незначительное и быстро преходящее падение кровяного давления уже от малых доз Phagozitin'a (специальный препарат нуклеиновой кислоты, изготовляемый фирмой *Hugo Rosenberg*), а также *Natrii nucleinici Merck'a*.

По мнению *Boruttau*, это падение кровяного давления чисто вазомоторного характера, ибо в действительности изолированного сердца лягушки под влиянием прибавки к *Ringer'овской* жидкости фагоцитина не обнаруживается никаких изменений.

Вопрос о влиянии нуклеиновой кислоты, как таковой, на кровяное давление, мне кажется, остается открытым, и весьма вероятно, что вышеуказанное понижение обусловлено большей или меньшей примесью белка.

Влияние нуклеиновой кислоты на свертываемость крови.

Не входя в рассмотрение работ исследователей, наблюдавших влияние на свертывание крови различных веществ с характером нуклеинов или нуклеопротеидов, при внутривенном их введении, и согласно отличающихся при этом усилении свертываемости вплоть до тромбозирования сосудов (см. *Mendel*), я укажу здесь только на работы, при которых применялись более или менее чистые препараты нуклеиновой кислоты.

Так, *Bang*, при введении в кровь собаки гуаниловой к-ты наблюдал замедление свертывания выпущенной из сосудов крови (при дозах 0,018 на кило веса—с 10 мин. до 19 и при дозах 0,04—с 6 мин. до 2 час.).

Mendel, *Underhill* и *White* для растительных нуклеиновых кислот также отмечают, начиная с 0,05 г. на кило веса собаки, уменьшение свертываемости крови (вне сосудов).

По наблюдению *Mikulic'a*, хирургические больные, получив-

шие перед операцией инъекции нуклеиновой кислоты, обнаруживают как будто бы большую склонность к кровотечению.

И здесь опять-таки возникает вопрос, не обуславливается ли это уменьшение свертываемости, подобно понижению кровяного давления, примесью белка, в виде альбумоз или пептонов, как известно, замедляющих свертывание крови (*Neumeister* стр. 308, *Hannarstein* стр. 204, 205, 725). Но, с другой стороны, в виду способности нуклеиновой кислоты, как на это будет указано ниже, влиять на ферментативные функции организма, не исключается также возможность каких-либо особых изменений со стороны фибрин-фермента.

Влияние нуклеиновой кислоты на количество гемоглобина и красных кровяных телец.

Из экспериментальных работ, посвященных влиянию нуклеиновой кислоты на состав крови в смысле изменения количества гемоглобина и красных кровяных шариков, если не ошибаюсь, существует только одна, произведенная на двух щенках, которым, начиная с 4-недельного возраста, в течение 2—2½ мес. через день вводилось под кожу 5 cc 5% раствора *Natrii nucleinici Merck'a (Meisen)*.

Полученные автором результаты не дают никакого определенного представления относительно влияния нуклеиновой кислоты на состав крови, за исключением достигаемого таким способом введения нуклеиновой кислоты стойкого и высокого (до 62.000) гиперлейкоцитоза.

Из клинических наблюдений в этом направлении могут указать на исследования *Burch'a*, *King'a*, *Ридко*, *Зороховича* и *Ward'a*.

Первый при простой и пернициозной анемиях, не осложненных «ни качественным», ни количественным изменением со стороны лейкоцитоза, не наблюдал никакого влияния в зависимости от применявшегося им «нуклеина».

King при лечении легочного туберкулеза инъекциями нуклеиновой кислоты в 8 случаях из 10, исследованных в этом отношении, наблюдал повышение количества гемоглобина и числа красных кровяных шариков.

Schittenhelm и *Bendix*, вводя кроликам внутривенно различные препараты нуклеиновой кислоты животного и растительного происхождения, с большим постоянством наблюдали гиперлейкоцитоз с предшествующим гиполейкоцитозом, при чем какого-либо различия между животными и растительными кислотами нельзя было отметить.

Cermenati на собаках, при подкожном и внутривенном введении или 1 кс. 2—4% нуклеиновой кислоты или 3—5% нуклеиновокислого натрия на kilo веса, наблюдал кратковременную и быстропроходящую лейкопению с последующим полинуклеарным гиперлейкоцитозом, максимум которого приходился обыкновенно между 14 и 18 час и кончался на третьи сутки.

Dies и *Campra*, вводя кроликам подкожно и внутривенно нуклеиновую кислоту, указывают на кратковременную лейкопению, за которой следует 6 или 8 значительный гиперлейкоцитоз, держащийся до 72 час.

Busse сообщает, что внутривенное введение 0,25 кс. 0,5% нуклеиновой кислоты *Böhringer's* вызывает у белых мышей значительный гиперлейкоцитоз.

Meisen, вводя под кожу щенкам через день по 5 кс. 5% раствора *Natrii nuclein. Merck's* в теч. 2—2½ мс., достигал т. о. весьма значительного (до 62000) гиперлейкоцитоза.

Boruttai, вводя кроликам (всѣм 1—1½ kilo) подкожно и внутривенно фазогитин (в кол-в. 1 кс = 0,05 *Natr. nuclein.*), наблюдал в первые часы гиполейкоцитоз, сменяемый затем гиперлейкоцитозом, достигающим через 7—9 часов максимум'a и через 24—36 час. возвращающимся к нормѣ. При исследовании окрашенных мазков *Boruttai* мог отметить, что в началѣ происходит увеличение числа малых лимфоцитов, позднее же с падением лейкоцитов наблюдается довольно равномерное увеличение различных видов лейкоцитов.

Labbe также отмечает первоначальный (через 5—10 мин. послѣ вливания) лимфоцитоз, сменяемый затем полинуклеозом.

Parlavacchio, экспериментура на собаках и кроликах, вводил им подкожно, внутривенно и внутривенно по 1 кс. 1% раствора нуклеиновой кислоты. Наибольшее действие наблюдается при внутривенном и внутривенном и наименьшее—при подкожном введении нуклеиновой кислоты.

Однократное вливание дает начальную лейкопению и последующий гиперлейкоцитоз с характером полинуклеоза и продолжительностью до 3 суток.

При повторных же ежедневных вливаниях получаются особая отношения: на каждое новое вливание лейкоцитарная кривая отби-

часть подъемом, увеличивающимся до 10—15-го часа и затем медленно падающим къ концу суток, при этом кривая все время держится выше нормы.

Гиперлейкоцитоз при первых 2-3 вливаниях происходит всегда на счет полинуклеарных лейкоцитов, нейтрофильных (у собак) или амфилофильных (у кроликов). Съ 3-го же или 4-го вливания наступает возвращение лейкоцитарной формулы, состоящее в томъ, что относительное количество мононуклеаров постепенно возрастает, достигая къ 8-му приблизительно вливания 70—80%. У некоторых животных послѣ 10—12 вливаниях наряду съ мононуклеозом наступает значительное увеличение числа эозинофилов—до 8—15%.

Таковы, по крайней мѣрѣ, главныя экспериментальныя данныя относительно влияния нуклеиновой кислоты на колебания в общемъ количествѣ белыхъ кровяныхъ тѣлецъ и взаимоотношеній различныхъ ихъ видовъ.

Теперь я приведу всѣ тѣ клиническія наблюденія относительно измененій въ лейкоцитарной кривой и лейкоцитарной формулѣ, которыя были произведены на людяхъ, получавшихъ болѣе или менѣе чистые препараты нуклеиновой кислоты.

Клиническія данныя относительно влияния нуклеиновой кислоты на лейкоцитозъ.

Horbacewski у 3 молодыхъ людей, принимавшихъ внутрь по 5—10 гр. нуклеина, видѣлъ увеличение числа белыхъ кровяныхъ тѣлецъ до 100%.

Mayer, давая per os «нуклеинъ» въ формѣ таблетокъ *Horbacewsk'i*го (0,5 гр. 3—4 раза въ день), наблюдалъ незначительный гиперлейкоцитозъ (съ 8600 до 13500).

Vaughan, при внутреннемъ (per os) и подкожномъ приложеніи дрожжевой нуклеиновой кислоты (60—80 кап. 1% раствора) какъ у здоровыхъ, такъ и у больныхъ туберкулезомъ, отмѣчаетъ полинуклеарный гиперлейкоцитозъ, при чемъ нарастаніе числа лейкоцитовъ начинается обыкновенно часа черезъ 3 послѣ введения нуклеиновой кислоты, и возвращеніе къ нормѣ происходитъ приблизительно черезъ 48 часовъ.

King на туберкулезныхъ же больныхъ при подкожномъ приложеніи (об. 50 кап. 5%) нуклеиновой кислоты также наблюдалъ полинуклеарный гиперлейкоцитозъ.

Miyake, введя большой стенозомъ привратника въ полость брюшины 50 кс. 0,5% нуклеиновой кислоты, получилъ черезъ 9 час. повышеніе числа лейкоцитовъ съ 7200 до 24.000.

Mikulicz и *Renner* у хирургических больных, выписывая им перед операцией под кожу 1 г. нуклеиновой кислоты *Böhringer'a* (из дрожжей) в 2% растворе, получали после кратковременного гиполейкоцитоза отчетливый гиперлейкоцитоз. Выделенное из 121 наблюдения среднее повышение числа лейкоцитов равнялось 118% (maximum — 452%).

Pankov у хирургических же больных от 50 кс. 2% нуклеиновой кислоты (*Böhringer'a*) из 18 случ. в 16 наблюдал ясный гиперлейкоцитоз.

Chantemesse и *Kahn*, применяя гл. обр. при брюшном тифе с угрожающим или уже наступившим прободным перитонитом 1% раствор нуклеиновокислого натрия в кол-в. 40 к. с. под кожу, наблюдали при этом развивающийся через 6—8 час. гиперлейкоцитоз, с преобладанием мононуклеаров, который, увеличиваясь в течение суток и затѣм постепенно уменьшаясь, достигале обычных. около 4—5 дней.

Szyzyciewicz от подкожного впрыскивания 1 кс. Phagoeytin'a (0,05 Natr. nucl.) у беременных и рожениц получал нефрофильный гиперлейкоцитоз (в среднем из 150 наблюд. + 48%), достигавший maximum'a через 6 час. и надвший до нормы через 48 час.

Lépine и *Polowz*, изучая изменения со стороны крови у 12 больных различными душевными заболеваниями, леченных подкожными впрыскиваниями 1% раствора *Natrii nucleinici* в кол-в. 50 кс. (=0,5 Natr. nucl.), могли установить следующие явления:

Тотчас после впрыскивания наступает гиполейкоцитоз с уменьшением числа бѣлых кровяных тѣлец на $\frac{1}{4}$ или $\frac{1}{2}$, обусловленный, по мнѣнию авторов, лейколизом. Часа через 4 начинается ростание числа лейкоцитов, достигающее своего maximum'a (34.000) не позднее 30-го часа, а иногда даже через 6—7 час. Общая продолжительность гиперлейкоцитоза в большинстве случаев около 3 дней и не превышает 6—7 дней. Что касается процентного отношения различных видов лейкоцитов, то с большим постоянством отмечается очень рѣзкий полинуклеоз — до 80—89%, наблюдавшийся даже у тѣх больных, у которых число полинуклеаров уже в течение нескольких месяцев было ниже 45%.

Fischer, *Donath* и *Kliewerber* при лечении прогрессирующего паралича подкожными впрыскиваниями нуклеиновокислого натрия наблюдали бѣе или менѣе значительный гиперлейкоцитоз (*Donath*—61.000), державшийся обыкновенно в течение 3—5 дней.

J. Lépine, применяя при различных душевных заболеваниях подкожные впрыскивания нуклеиновокислого натрия (продажные препараты в количестве 0,4—0,5 в 2—5% растворе), наблюдал полинуклеарный гипер-

лейкоцитоз до 50.000 бѣлых кровяных тѣлец, начинающийся часа через 4, часов через 30 достигавший maximum'a и продолжающийся в общем 3—6 дней.

Stern путем подкожного введения нуклеиновой кислоты в количестве 0,5 г. через каждые 5 дней получал у сифилитиков высокой (до 24.000) и стойкой гиперлейкоцитоз.

Составляя и резюмируя все вышеизложенное относительно влияния нуклеиновой кислоты на количественный и качественный лейкоцитарный состав и отвлекаясь при этом от различных деталей, необходимо признать, что нуклеиновая кислота, будучи введена в животный организм (по крайней мѣре, парентерально) роковым, можно сказать, образом вызывает общее бѣе или менѣе значительное нарастание числа бѣлых кровяных тѣлец. Это нарастание происходит по преимуществу на счет полинуклеарных лейкоцитов.

Тотчас после введения нуклеиновой кислоты наблюдается некоторый гиполейкоцитоз, снимаемый через несколько часов (3—4) постепенно нарастающим гиперлейкоцитозом, который в течение приблизительно суток достигает своей предельной величины, и затѣм количество лейкоцитов, постепенно уменьшаясь, через несколько дней (не бѣе 6—7) возвращается к норме.

Слѣдовательно, нуклеиновая кислота вызывает в животном организмѣ после кратковременного гиполейкоцитоза значительный (до 1000%) и стойкий полинуклеарный гиперлейкоцитоз.

Вліяніе нуклеиновой кислоты на содержание в крови иммунных тѣлец.

Что касается влияния нуклеиновой кислоты на качественный состав крови в смысле содержания в ней тѣх или других иммунных тѣлец, то подобные наблюдения произведены *Hahn'ом*, *Cermenati*, *Chantemesse'ом*, и *Kahn'ом*, *Parlavacchio*.

Hahn, исследуя бактерицидные свойства крови у собаки до и после впрыскивания ей под кожу нуклеиновой кислоты (6—7 к. с. 5% раст. *Parke Davis'a*), нашел, что кровь, взятая во время гиперлейкоцитоза, обладает бѣе сильной бактерицидной силой.

Cermenati мог установить, что сыворотка собак, получав-

ших нуклеиновую кислоту (1 кв. 2—4% раст. на kilo вѣса), по сравнению съ сывороткой нормальныхъ собакъ, задерживаетъ развитие колоній кишечной палочки, а иногда даже вызываетъ ихъ исчезновение.

Chantemesse и *Kahn*, опредѣляя у тифозныхъ больныхъ, леченныхъ впрыскиваніями нуклеиновой кислоты, опсоническій показатель (index), наблюдали повышение его: въ одномъ, напримѣръ, случаѣ перфоративнаго перитонита—съ 1.60 до 2.5.

Parlavescchio изучалъ на кроликахъ вліяніе впрыскиваній нуклеиновой кислоты на содержание въ ихъ сывороткѣ бактериолитиновъ, агглютининовъ и опсонинновъ.

Въ то время, какъ сыворотка контрольныхъ кроликовъ не обладаетъ бактерицидными свойствами (по отношению къ кишечной палочкѣ и стрептококку), въ сывороткѣ животныхъ, получавшихъ въ теченіе нѣсколькихъ дней впрыскиванія нуклеиновой кислоты, обнаруживается какъ *in vitro* такъ и *in vivo* ясное бактериолитическое дѣйствіе.

При опредѣленіи агглютинирующей способности въ сывороткѣ опытныхъ кроликовъ по отношению къ тифозной палочкѣ оказалось, что ихъ сыворотка обнаруживаетъ некоторую агглютинирующую способность въ разведеніи 1:5 и 1:2 и ослабляетъ подвижность палочекъ въ разведеніи 1:10. Подобныя свойства совершенно отсутствуютъ въ сывороткѣ контрольныхъ животныхъ и тѣхъ же самыхъ—до впрыскиванія имъ нуклеиновой кислоты.

Опсоническій index подъ вліяніемъ нуклеиновой кислоты, согласно изслѣдованіямъ *Parlavescchio*, ясно повышается, а именно: послѣ однократнаго впрыскиванія наступаетъ повышение, усиливающееся до 48 часа (отъ начала впрыскиванія); затѣмъ въ послѣдующіе часы происходитъ постепенное паденіе, и черезъ 72 часа index возвращается къ нормѣ. При повторныхъ, въ теченіи нѣсколькихъ дней, впрыскиваніяхъ нуклеиновой кислоты повышение index'a значительно и продолжительнѣе (3—6 дней).

На основаніи этихъ данныхъ становится весьма вѣроятной возможность путемъ впрыскиваній нуклеиновой кислоты повышать въ организмѣ содержание иммунныхъ тѣлъ.

Но здѣсь же необходимо отмѣтить, что подобные же результаты относительно иммунныхъ тѣлъ получены и при помощи другихъ веществъ. Такъ, *Mariani* наблюдаютъ появленіе до того совершенно отсутствовавшей агглютинирующей способности въ сывороткѣ кроликовъ послѣ повторныхъ ежедневныхъ впрыскиваній сумми въ вену: такая сыворотка начинала агглютинировать тифозныя палочки въ разведеніи 1:10 и ослабляла ихъ подвижность въ разведеніи 1:20—1:40.

Онъ же наблюдаетъ, что сыворотка человѣка, леченнаго внутривенными впрыскиваніями сумми, проявляла значительныя бактерицидныя свойства по отношению къ стрептококку. *Hahn*, производя изслѣдованія на бактерицидность съ человѣческой кровью въ стадіи гиперлейкоцитоза, вызваннаго впрыскиваніями туберкулина, пришелъ къ заключенію, что бактерицидныя свойства крови существенно зависятъ отъ количества лейкоцитовъ, что подтверждается также, между прочимъ, наблюденіями *Busse*, который, опредѣляя бактерицидность крови у больныхъ до и послѣ операціи, могъ отмѣтить, что во второмъ случаѣ, т. е. въ стадіи послѣоперационнаго гиперлейкоцитоза, кровь дѣйствуетъ болѣе бактерицидно.

Такимъ образомъ, вліяніе нуклеиновой кислоты на содержаніе въ организмѣ тѣхъ или другихъ иммунныхъ тѣлъ необходимо отнести, по всей вѣроятности, на счетъ гиперлейкоцитоза, ею вызываемаго.

Этотъ выводъ изъ только что приведенныхъ наблюденій вполне согласуется съ тѣмъ, что говоритъ, напримѣръ, *P. Müller* въ своей статьѣ о бактериолитинахъ: «существуетъ ясное отношеніе параллельности между богатствомъ крови лейкоцитами и бактерицидной силой сыворотки... Нѣтъ сомнѣнія въ томъ, что дѣйствительно лейкоцитами отдѣляются въ сыворотку бактерицидныя вещества... Что касается мѣста образованія бактериолитическихъ амбоцентовъ, то скорѣе всего нужно думать о дѣятельности лейкоцитовъ, которые участвуютъ также въ продукціи другихъ антитѣлъ.»

Вліяніе нуклеиновой кислоты на лимфу и лимфотдѣленіе.

Относительно вліянія нуклеиновой кислоты на состояніе лимфы и лимфотдѣленія имѣются въ литературѣ наблюденія

только въ цитированной уже не разъ работѣ *Mendel'a, Underhill'a* и *White'a*, которые при дозахъ нуклеиновой кислоты въ меньшихъ 0,05 на кіло вѣса, получали усиленіе тока лимфы, а именно: если передъ впрыскиваніемъ въ теченіе 10 мин. вытекало 1,3 к. с. лимфы, то за тотъ же промежутокъ времени послѣ впрыскиванія вытекало до 37 к. с. Лимфа при этомъ становилась богаче плотными составными частями и теряла способность свертываться.

Указывая на эти данныя, *Boruttan* говорить, что дѣйствіе нуклеиновой кислоты нельзя объяснить простымъ хемотактическимъ вліяніемъ, тѣмъ болѣе, что она сама по себѣ, какъ показали его опыты съ введеніемъ подъ кожу и въ брюшную полость крольчонъ капиллярныхъ трубочекъ съ фагоцитиномъ, обладаетъ ничтожнымъ хемотропическимъ дѣйствіемъ.

Предполагая, что дѣло можетъ идти о прямомъ разрушающемъ дѣйствіи нуклеиновой кислоты на бѣлыя кровяныя тѣльца (первоначальное паденіе числа ихъ) съ послѣдующимъ побужденіемъ къ ихъ пролиферации въ мѣстахъ ихъ образованія, *Boruttan* поставилъ рядъ опытовъ съ непосредственнымъ введеніемъ фагоцитина въ паренхимѣ селезенки и лимфатическихъ железъ брюшной полости на ляпартомированныхъ животныхъ (кроликахъ и собакахъ). Контрольнымъ животнымъ или впрыскивался при этомъ физиологическій растворъ или производилась только ляпартотомія.

Получивъ наибольшее повышеніе числа лейкоцитовъ при введеніи въ ткань указанныхъ органовъ (*Lymphzellenbildungsstätte*) фагоцитина, авторъ заключаетъ, что нуклеиновая кислота дѣйствуетъ специфически на лимфатическія железы, селезенку, thymus и др.

Вліяніе нуклеиновой кислоты на кроветворные органы.

Относительно вліянія нуклеиновой кислоты на кроветворные органы имѣются тщательныя гистологическія изслѣдованія селезенки, мезентеріальныхъ железъ и костного мозга у животныхъ (взрослыхъ собакъ и крольчонъ), получившихъ нуклеиновую кислоту, — изслѣдованія, произведенныя *Paravecchio*, который, кромѣ того, изслѣдовалъ еще и сальникъ. Наиболѣе демонстративные результаты наблюдались при внутрибрюшинномъ и

внутриривномъ введеніи нуклеиновой кислоты (*Merck'a*) въ теченіи 4—5 дней и въ въ количествѣ 2 кс. 1% раствора.

Уже при макроскопическомъ изслѣдованіи можно было замѣтить значительныя измѣненія: селезенка—приблизительно вдвое больше нормы съ выступающей на разрывѣ пульсой и выдающимся *Malpighi*'евыми тѣльцами; мезентеріальными железами гиперемированы (окрашены въ розовый цвѣтъ) и гипертрофированы; костный мозгъ—равнодѣрно-краснаго цвѣта; у животныхъ, получившихъ нуклеиновую кислоту внутрибрюшинно, сальникъ—полнокровный съ многочисленными молочнаго вида пятнами.

При макроскопическомъ изслѣдованіи, въ детали котораго я не могу здѣсь входить, въ общемъ наблюдалась слѣдующая картина: въ селезенкѣ значительное увеличеніе *Malpighi*'евыхъ тѣлецъ, а въ этихъ послѣднихъ—центровъ разнженія *Flemming'a*, многочисленность элементовъ пульсы и значительное расширеніе ихъ венозныхъ пространствъ.

Въ мезентеріальныхъ железахъ почти аналогичныя измѣненія, только мѣсто *Malpighi*'евыхъ тѣлецъ занимаютъ здѣсь, конечно, фолликулы корковаго вещества, а мѣсто пульсы—мозговое вещество; кромѣ того въ железахъ, отсутствуютъ мѣлоидные элементы.

Въ костномъ мозгу по сравненіи съ мозгомъ контрольныхъ животныхъ—богатство кѣлочными элементами, изъ которыхъ особенно многочисленны мѣлоциты, полинуклеарные лейкоциты и мегакарициты; никакого при этомъ увеличенія ядерныхъ эритроцитовъ не наблюдается. Въ сальникѣ—по сравненію съ таковымъ контрольныхъ животныхъ и животныхъ, получившихъ нуклеиновую к-ту внутриривно,—гипертрофія неподвижныхъ кѣлокъ, многочисленность мононуклеарныхъ лейкоцитовъ и безчисленное множество полинуклеаровъ, главнымъ образомъ, эозинофильныхъ.

У животныхъ, убитыхъ на высотѣ лейкоцитоза послѣ однократнаго впрыскиванія нуклеиновой кислоты, кроветворные органы въ общемъ обнаруживали мало замѣтныя измѣненія.

Итакъ, мы видимъ, что тѣ измѣненія кроветворныхъ органовъ, которыя происходятъ въ нихъ подъ вліяніемъ нуклеиновой кислоты, отличающія своей интенсивностью, не представляютъ ничего специфическаго и могутъ быть охарактеризованы, какъ состояніе повышенной функциональной дѣятельности.

Подобныя же измѣненія во время акта пищеваренія описаны для селезенки *Ciaccio* и *Pizzini* и для костнаго мозга, селезенки и лимфатическаго аппарата кишекъ *Pirone*. Пищеварительный лейкоцитозъ, по мнѣнію послѣдняго, имѣетъ такимъ образомъ свою основу въ дѣятельности кроветворныхъ

органов, трофически возбуждаемых, по всей вероятности, первыми продуктами переваривания.

Заслуживает особого упоминания то обстоятельство, что въ костном мозгу, находящемся под влиянием нуклеиновой кислоты въ состоянии повышенной функциональной деятельности, количество ядерных эритроцитов не увеличено, т. е. усиленной выработки красных кровяных тѣлец не происходит.

Слѣдовательно, нуклеиновая кислота возбуждаетъ кроветворные органы, действуя избирательно лишь на опредѣленную ихъ функцию—на выработку бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ.

Въ связи съ этимъ повяты тѣ неопредѣленные результаты, которые получены какъ при экспериментальномъ, такъ и при клиническомъ изслѣдованіи вопроса о влияніи нуклеиновой кислоты на количество гемоглобина и красныхъ кровяныхъ тѣлецъ.

Повышеніе сопротивляемости организма противъ инфекціи, интоксикаціи и экспериментальнаго рака.

Къ даннымъ, касающимся гиперлейкоцитоза, вызываемаго нуклеиновой кислотой, непосредственно примыкаютъ изслѣдованія относительно повышенія сопротивляемости организма къ инфекціи и интоксикаціи.

Здѣсь я остановлюсь только на обзорѣ важнѣйшихъ экспериментальныхъ по этому вопросу изслѣдованій, всѣ же клиническія наблюденія, произведенныя на людяхъ, будутъ мною приведены въ главѣ о терапевтическомъ примѣненіи нуклеиновой кислоты.

Вначалѣ я приведу данныя относительно мѣстной и затѣмъ общей сопротивляемости противъ инфекціи, общей сопротивляемости противъ интоксикаціи и, наконецъ, сопротивляемости животныхъ къ экспериментальному раку.

Повышеніе мѣстной сопротивляемости противъ инфекціи.

Почти исключительнымъ объектомъ для изученія мѣстной сопротивляемости организма противъ инфекціи подъ влияниемъ выпрыскиванія нуклеиновой кислоты (и др. веществъ) служила брюшная полость тѣхъ или другихъ лабораторныхъ животныхъ.

Исаевъ, впервые примѣнившій нуклеиновую кислоту въ дѣлахъ повышенія сопротивляемости, доказалъ, что предварительное (за 24 часа) выпрыскиваніе подъ кожу или брюшную полость 2% нуклеиновой кислоты предохраняетъ морскихъ свинокъ отъ послѣдующаго зараженія ихъ обычными дозами холернаго вибриона, при этомъ оказалось, что нуклеиновая кислота по силѣ своего предохраняющаго дѣйствія вмѣстѣ съ туберкулинъ въ ряду другихъ, изученныхъ въ этомъ отношеніи веществъ, занимаетъ первое мѣсто, повышая сопротивляемость брюшины къ холерному вибриону въ 15 разъ.

Такое повышеніе сопротивляемости черезъ 4—5 дней исчезаетъ.

Мiyake, заражая кишечникъ палочкой морскихъ свинокъ въ брюшную полость на висотѣ гиперлейкоцитоза, вызваннаго подкожными или внутробрюшными выпрыскиваніями нуклеиновой кислоты, наблюдалъ 16—20-кратное повышеніе сопротивляемости.

Если же зараженію предшествовали повторныя выпрыскиванія (3—4) въ возрастающихъ дозахъ, то повышеніе сопротивляемости достигало 32—40-кратнаго.

Параллельно произведенныя аналогичныя наблюденія съ некоторыми другими хемотактически дѣйствующими веществами дали гораздо менѣе благоприятныя результаты, такъ: алевронатъ — 8-кратное повышеніе, а физіологической растворъ — 2-кратное.

Borchardt на морскихъ свинкахъ съ нуклеиновой кислотой (1/2 в. е. 1% раствора) по отношенію къ кишечной палочкѣ получилъ подобныя же результаты, и только отмѣчаетъ, что, повидному, наиболѣе благоприятныя результаты наблюдаются, если выпрыскиваніе производится за 48, а не за 24 часа до зараженія.

Fanson, вводя въ брюшную полость морскихъ свинокъ дослѣ предварительнаго подкожнаго выпрыскиванія имъ нуклеиновой кислоты водный астрактъ изъ испарженій морскихъ же свинокъ и молодая культуры стафило—стрептококка или *tetrægenus'a*, получилъ благоприятный результатъ въ первомъ случаѣ и отрицательный во второмъ и дѣлаетъ отсюда выводъ о меньшей дѣйствительности предварительныхъ выпрыскиваній нуклеиновой кислоты въ борьбѣ противъ микробовъ, чѣмъ противъ токсиновъ.

Sermentati на морскихъ свинкахъ при зараженіи ихъ вирусной культурой кишечной палочки наблюдалъ, что предварительныя выпрыскиванія нуклеиновой кислоты имѣютъ значительную предохраняющую силу, одновременная съ зараженіемъ выпрыскиванія гораздо менѣе дѣйствительны, а значеніе выпрыскиваній, произведенныхъ послѣ зараженія, почти равно нулю.

Этотъ же авторъ поставилъ рядъ опытовъ на собакахъ съ выжиденіемъ кишечнаго содержимаго въ брюшную полость; очистивъ затѣмъ послѣднюю и зашивъ брюшную рану, онъ производилъ внутробрюшинное

выскакивание нуклеиновой кислоты (1 ке. 2—4⁰/₁₀₀ раствора на kilo вѣса). Въ результатъ изъ 4 опытныхъ собакъ погибла только одна, тогда какъ контрольная погибала все безъ исключения.

Diez и *Samora*, производя перфорацию кишокъ у морскихъ свинокъ (причемъ все контрольные животныя погибли въ теченіе 24 часовъ) (причемъ все контрольные животныя погибли въ теченіе 24 часовъ) могли установить, что предварительное выскакивание нуклеиновой кислоты за 6—24 часа препятствуетъ развитію инфекции, если выскакивания производятся черезъ 6 часовъ послѣ перфорации, то удается остановить инфекцію; если же выскакивания дѣлаются не позднѣе 18-го часа, то смертность удерживается около 6⁰/₁₀₀.

Busse на бѣлыхъ мышкахъ видѣлъ отъ предварительныхъ выскакиваний нуклеиновой кислоты (0,25 ке. 0,5⁰/₁₀₀ раствора) приблизительно 10-кратное повышение сопротивляемости при зараженіи ихъ въ брюшную полость высоко вирулентными культурами стрептококка и кишечной палочки. При зараженіи въ убывающей стадіи гиперлейкоцитоза, по его наблюденіямъ, послѣдній, хотя и слабѣе, но все-же обнаруживается ясное защитительное дѣйствіе. Повторная ежедневная выскакивания не только не увеличиваютъ, но даже значительно понижаютъ сопротивляемость организма.

Parlavescchio въ рядѣ опытовъ на кроликахъ, выскакивая ихъ внутрибрюшнню 2 ке. 1⁰/₁₀₀ раствора нуклеиновой кислоты и заражая ихъ въ брюшную же полость кишечной палочкой, диплококкомъ и стрептококкомъ, получалъ слѣдующіе результаты.

Предварительное за 12 час. до зараженія выскакивание нуклеиновой кислоты предохраняетъ кроликовъ отъ 8 смертельныхъ дозъ кишечной палочки, 6 дозъ—диплококка и 4—стрептококка.

Болѣе продолжительныя выскакиванія нуклеиновой кислоты (1 ке. 1⁰/₁₀₀ раствора) въ теченіе 8 дней повышаютъ сопротивляемость брюшнымъ настолько значительно, что животныя противостоятъ 6—8 смертельнымъ дозамъ стрептококка.

Одновременное съ зараженіемъ выскакивание предохраняетъ только отъ 2 смертельныхъ дозъ кишечной палочки, а выскакивание, произведенное черезъ 12 часовъ послѣ зараженія,—только отъ 1 дозы.

Плевра и подкожная кѣлѣчатка, по словамъ *Parlavescchio*, при аналогичныхъ опытахъ даютъ въ общемъ тѣ же результаты, что и брюшина.

Повышеніе общей сопротивляемости противъ инфекции.

По вопросу о повышеніи подъ вліяніемъ нуклеиновой кислоты общей сопротивляемости организма противъ инфекцій имѣется значительно меньше наблюденій.

Vaughan предварительными подкожными выскакиваніями нуклеиновой кислоты (изъ дрожжей) могъ предохранить кроликовъ и морскихъ свинокъ отъ послѣдующаго зараженія вирулентной культурой *diripis* *reishoniae*. Такая же подготовка кроликовъ дѣлала ихъ иммунными къ туберкулезу, у морскихъ же свинокъ въ такомъ случаѣ развитіе туберкулеза замедлялось, но не предотвращалось вполне. Выскакиванія нуклеиновой кислоты послѣ зараженія (лечебныя выскакиванія) у свинокъ дали неопредѣленные результаты, у кроликовъ же, если такое леченіе начиналось черезъ 3—4 дня послѣ зараженія, развитіе туберкулеза могло быть предотвращено.

Vergnon при внутривенномъ (per os) иррадиеніи у туберкулезныхъ морскихъ свинокъ различныхъ препаратовъ нуклеиновой кислоты (нуклеиновая кислота per se, нуклеиновокислота Fe, Ca и As) въ количествѣ 0,1 gr⁰ die наблюдалъ благоприятное ихъ вліяніе на теченіе туберкулезнаго процесса, главнымъ образомъ, въ смыслѣ отдаленія смертельнаго исхода (на 1—6 днѣцетъ) по сравненію съ контрольными.

Vaughan, *McClintock* и *Perkins* черезъ 5—24 часа послѣ зараженія кроликовъ сибирской язвой вводили имъ внутривенно нуклеиновую кислоту и получали такіе результаты: изъ контрольныхъ животныхъ осталось въ живыхъ 20⁰/₁₀₀, остальные умерли въ теченіе 30—120 час.; изъ получившихъ выскакиванія 10⁰/₁₀₀ раствора нуклеиновой кислоты—выжили 80⁰/₁₀₀, при болѣе слабыхъ растворахъ—60⁰/₁₀₀.

Miyake, выскакивая кроликамъ 6—12 ке. 0,5—1⁰/₁₀₀ нуклеиновой кислоты не могъ предохранить ихъ отъ инфекціи стрептококками и стафилококками высокой вирулентности.

Parlavescchio, испытывалъ вліяніе выскакиваній нуклеиновой кислоты на кроликовъ при диплококковомъ зараженіи ихъ въ вену и наблюдалъ, что однократное выскакивание за 12 час. до зараженія предохраняетъ кролика отъ 5 смертельныхъ дозъ; повторныя же въ теченіе 8 дней выскакиванія—отъ 10-ти смертельныхъ дозъ. Выскакиванія одновременныя съ зараженіемъ предохраняютъ только отъ 2 смертельныхъ дозъ, а выскакиванія, произведенныя послѣ зараженія,—лишь отъ 1 дозы. Въ этомъ послѣднемъ случаѣ лучшій результатъ можетъ быть достигнутъ путемъ иррадиенія повторныхъ и дробныхъ выскакиваній нуклеиновой кислоты.

Повышеніе общей сопротивляемости организма противъ интоксикаціи.

Относительно вліянія нуклеиновой кислоты на общую сопротивляемость противъ токсиновъ, если не ошибаюсь, имѣются только указанія у *Vaughan'a* и затѣмъ болѣе детальныя изслѣдованія *Parlavescchio* и *Abelous'a* и *Barlier'a*.

Gaughan сообщает, что, согласно его опытам на кроликах и морских свинках, дрожжевая нуклеиновая кислота обладает некоторыми антитоксическими свойствами по отношению к токсинам дифтерии и столбняка.

Parlavescio на морских свинках по отношению к дифтерийному токсину получать от приывления нуклеиновой кислоты такого рода данные: однократное вырыскивание за 12 час. до отравления предохраняет свинку от 3 смертельных доз токсина; повторные вырыскивания в течение 8 дней позволяют свинкам переносить 5-кратные смертельные дозы; вырыскивание же одновременное с введением токсина предохраняет от 1 смертельной дозы и удлиняет жизнь при 2 и 3-х смертельных дозах.

Abelous и *Barbier* наблюдали значительное повышение сопротивляемости к отравлению урогипотезином кроликов и собак, получивших предварительно 3—4 подкожных вырыскивания 0,05 гр. *Natrii nucleinici* с однодневными промежутками. Даже смертельные дозы (0,04 на kilo веса), убивавшие контрольных животных в несколько мгновений, подготовленными указанным образом животными переносились иногда даже без обычных симптомов (понос, рвота, судороги, состояние наркоза) отравления и без обычного падения в весе, столь характерного для интоксикации урогипотезином.

Исследования авторов в этом отношении элекстраргаты, представляющие из себя весьма активное лейкоцитарное вещество, дали гораздо меньшие результаты.

По мнению *Abelous'a* и *Barbier*, *Natr. nucl.* обязан своим влиянием не только гиперлейкоцитозу, но, вероятно, и прямому антитоксическому действию, как об этом можно думать по некоторым их наблюдениям.

Повышение сопротивляемости животных к экспериментальному раку.

Должен еще отметить интересные опыты *Петрова* и *Гурлава*, которым удалось до некоторой степени иммунизировать мышей к прививаемому им экспериментальному раку посредством подготовки их предварительными (за сутки) вырыскиваниями нуклеиновой кислоты в количестве 1 кв. 1% раствора.

Значительное иммунизующее действие по отношению к экспериментальному раку достигается также посредством подготовки животных нормальными тканями взрослого организма, гесп. зародышевыми тканями того же вида... Отсюда с вы-

раютностью следует, что иммунитет к опухольям есть иммунитет (аллергия) к живым клеткам, а не к паразитам (*Петров* «Общее учение об опухолях» стр. 202).

Из приведенных многочисленных и разнообразных экспериментальных данных относительно влияния нуклеиновой кислоты на сопротивляемость животного организма против различных инфекций и интоксикаций, а также против экспериментального рака, мне кажется, с большою убедительностью вытекает, что нуклеиновая кислота обладает несомненно способностью повышать как местную, так и общую сопротивляемость организма против патогенных бактерий и токсинов (а также против «живых клеткок»). Не менее очевидно также, что эта способность весьма различна смотря по тому, применяется ли нуклеиновая кислота, как предохранительное или как лечебное средство. В первом случае ее действие выражено весьма значительно, во втором же, хотя, без сомнения, и существует, но проявляется далеко не так отчетливо и не с таким постоянством.

Не касаясь пока механизма подобного действия нуклеиновой кислоты, я отмечу только, что и здесь, как и при гиперлейкоцитозе, не может быть и речи о какой-либо специфичности.

Известен целый ряд самых различных веществ, как, например, туберкулин, спермин, пиллокарпин, альбумозы, сыворотка, бульон, сулема, карболовая кислота, моча, даже физиологический раствор и мн. др., посредством которых можно вызвать в животном организме более или менее значительный гиперлейкоцитоз и повысить как местную, так и общую сопротивляемость против различных инфекций (см., напр., *Hahn*, *Natürliche Immunität* стр. 310).

В качестве примера могу указать на весьма обстоятельные исследования *Jacob'a*, который наблюдает у кроликов в стадии гиперлейкоцитоза, вызванного подкожными или внутривенными вырыскиваниями альбумозы, повышение сопротивляемости против заражения шейкококком и бактериемии мышьяком. Исследования *Jacob'a*, между прочим, очень

наглядно показывают значение гиперлейкоцитоза: все кролики, зараженные в стадии гипоплейкоцитоза, погибли и при том гораздо скорее контрольных; из 8, зараженных в убывающем коллѣи гиперлейкоцитоза, пало 5 (погибли поздне контрольных); все зараженные в нарастающем коллѣи или на вершинѣ гиперлейкоцитоза остались живы.

Таким образом, не отличаясь, по всей вероятности, принципиально в механизм своего действия от других, хотя бы выше перечисленных веществ, нуклеиновая кислота резко выделяется среди них по степени достигаемого при ее посредстве повышения общей резистентности организма против различных вредных влияний, как это особенно явствует из наблюдений *Miyake*, *Исаева*, *Abelous'a* и *Barbier'a*.

Вліяніе нуклеиновой кислоты на температуру тѣла, общее состояніе и ферментативные процессы.

Нѣкоторые экспериментаторы и большинство клиницистов, применявших нуклеиновую кислоту, отмечают в своих наблюдениях ее влияние при введении в организм на температуру тѣла и общее состояніе.

Miyake у морских свинок (а также и у кроликов), при внутрибрюшинном или подкожном вприскивании нуклеиновой кислоты, наблюдал, как правило, некоторое повышение температуры съ послѣдующимъ болѣе или менѣе значительнымъ повышениемъ, такъ, напр., при подкожномъ введении нейтрального 1% раствора нуклеиновой кислоты наступать в громадномъ большинствѣ случаевъ едва замѣтное и кратковременное повышение t° на 0,1—0,2 $^{\circ}$ C, съ послѣдующимъ повышениемъ на 0,5—1,5 $^{\circ}$ C, достигающимъ черезъ 3—4 часа maximum'a и часовъ черезъ 10 нпадающимъ до нормъ.

Busse послѣ внутрибрюшиннаго вприскиванія бычьимъ мышамъ нуклеиновой кислоты (1,25 кс. 0,5% раствора) наблюдалъ у нихъ болѣзненное состояніе, продолжающееся 5—8 час. и смѣняющееся затѣмъ полнымъ здоровьемъ.

Horbaczewski и *Mourek* у волчаночныхъ больныхъ, какъ при внутривенномъ, такъ и при подкожномъ примѣненіи «нуклеина» наблюдали общую реакцію съ повышениемъ t° .

По наблюдениямъ *Mikulic'a* и *Remner'a*, у хирургическихъ больныхъ въ отвѣтъ на вприскиваніе нуклеиновой кислоты почти регулярно наступать повышение t° и—въ первые часы послѣ вприскиванія—частоты

пульса, при чемъ характерно то, что самочувствіе больныхъ и качество пульса остаются хорошими.

Parlavacchio у хирургическихъ же больныхъ выдѣлъ повышение температуры до 38—38,5 $^{\circ}$ C и учащеніе пульса до 92—120 ударовъ въ минуту, и то и другое при этомъ къ концу сутокъ возвращалось къ нормѣ.

J. Lépine отъ вприскиванія 0,4—0,5 Natrii nucleicini различными душевно-больнымъ отмѣчаетъ повышение t° до 39—40 $^{\circ}$.

Donath и *Klieneberger* у прогрессивныхъ парантинговъ, вприскивая имъ нуклеиновое натр., наблюдали болѣе или менѣе значительное (до 40,2 $^{\circ}$ C) повышение температуры. *Donath*, отмѣчая существованіе параллелизма между гиперлейкоцитозомъ и гипертерміей, указываетъ, что повышение t° , будучи въ среднемъ равно 38,6, достигаетъ своего maximum'a черезъ 4—10 часовъ и держится обыкновенно 24—48 час., редко 3—4 дня.

Отсюда представляется очевиднымъ, что нуклеиновая кислота, будучи введена, главнымъ образомъ, парантеральнымъ путемъ въ животный организмъ вызываетъ, по крайней мѣрѣ, у человѣка значительное и стойкое повышение температуры тѣла, не отражаясь болѣе или менѣе существенно на общемъ самочувствіи.

Если охватить однимъ общимъ взглядомъ тѣ измѣненія, которая вызываются въ организмѣ подъ влияніемъ нуклеиновой кислоты, то бросается въ глаза большое сходство этихъ измѣненій съ обычными симптомами инфекціонныхъ заболеванийъ.

На это сходство обратилъ вниманіе еще *Parlavacchio*, по мнѣнію котораго нуклеиновая кислота въ лейкоцитарной кризисѣ и къ измѣненіямъ кровотворныхъ органовъ относится такъ же, какъ инфекция, благоприятствующая въ своемъ теченіи процессу иммунизации организма.

Въ самое послѣднее время произведена попытка (*H. Ziber*) осветить до сихъ поръ еще совершенно темную область взаимоотношеній между инфекціей и интоксикаціей, съ одной стороны, и ферментативной дѣятельностью животнаго организма, съ другой. Рядъ экспериментальныхъ изслѣдованій въ этомъ направленіи, частью уже опубликованныхъ (*Алексинъ*), частью имѣющихъ еще появляться (*Гриневъ* и др.), вполне оправдалъ теоретическія обоснованія этой попытки со стороны *H. O. Ziber-Шумовой* и далъ безспорныя доказательства въ пользу болѣе

или менее рѣзкаго вліянія інфекції (или інтоксикації) на ферментативные процессы въ животномъ организмѣ.

Въ этомъ, безъ сомнѣнія, чрезвычайно сложномъ и весьма интересномъ вопросѣ возможны пока выводы только самаго общаго характера.

Различныя інфекціи вліяють на ферментативные процессы различно, обуславливая или повышение или задержку ферментативной дѣятельности.

Одна и та же інфекція въ дѣятельности одного и того же фермента, но въ различныхъ органахъ можетъ обуславливать совершенно различныя измѣненія, т. е. въ однихъ случаяхъ повышение, въ другихъ — задержку (*Н. Заберъ*).

Въ виду указанного сходства въ дѣйствіи на животной организмъ нуклеиновой кислоты и інфекціи, съ одной стороны, и только что упомянутого вліянія інфекціи на ферментативные процессы, съ другой, представлялось небезынтереснымъ выяснитъ, вліяетъ ли вообще нуклеиновая кислота и, если вліяетъ, то какъ именно, на ферментативную дѣятельность организма.

Съ этой цѣлью мною на томъ же самомъ матеріалѣ, который будетъ подробно описанъ во второй части настоящей работы — на собакахъ, получавшихъ нуклеиновую кислоту, было произведено изслѣдованіе ферментативной энергии различныхъ органовъ (печени, селезенки, головного мозга, почек, легкихъ, мышцъ и зобной железы — *gl. thymus*) по отношенію къ различнымъ специфическимъ субстратамъ, а именно: были изслѣдованы ихъ протеолитическая, амилотическая, диастическая, каталитическая, липолитическая и нуклеолитическая способности.

Не касаясь отдѣльныхъ подробностей, изложенныхъ въ соответствующей моей работѣ, я укажу здѣсь только на то, что полученные мною данныя позволяютъ съ увѣренностью признатъ за нуклеиновой кислотой способность при введеніи ея въ животной организмъ оказывать замѣтное вліяніе на его ферментативную дѣятельность, главнымъ образомъ, въ смыслѣ усилія послѣдней (*Черноризкій*).

Слѣдовательно, сфера вліянія нуклеиновой кислоты на животной организмъ должна быть распространена и на ферментативныя его функціи.

Заканчивая литературный обзоръ по вопросу о вліяніи нуклеиновой кислоты на животной организмъ, я позволю себѣ въ краткихъ и общихъ чертахъ резюмировать все вышеизложенное.

Нуклеиновая кислота вліяетъ болѣе или менее значительно на различныя стороны жизнепроявленій животнаго организма.

Она вліяетъ на обменъ веществъ, повышая выдѣленіе пуриновыхъ тѣлъ.

Вліяетъ на кровь и кроветворные органы, возбуждая функциональную дѣятельность послѣднихъ въ направленіи усиленной выработки мѣлоидныхъ элементовъ. Свертываемость крови (а также и лимфы) уменьшается. Послѣ кратковременнаго гипоплейкоцитоза развивается значительный и стойкій гиперлейкоцитозъ съ характеромъ ясно выраженаго полинуклеоза.

Количество иммунныхъ тѣлъ въ крови замѣтно повышается. Нуклеиновая кислота вліяетъ дагже на естественную сопротивляемость организма противъ различныхъ інфекцій и интоксикацій, значительно ее усиливая.

Повышаетъ температуру тѣла и оказываетъ замѣтное вліяніе на ферментативные процессы — въ сторону ихъ усиленія.

Ядовитое дѣйствіе нуклеиновой кислоты и отравленіе ею.

Говоря о вліяніи нуклеиновой кислоты на животной организмъ, нельзя обойти молчаніемъ вопроса о ея ядовитости и возможности отравленія ею.

Впервые этотъ вопросъ былъ поднятъ *Horbaczewski*'мъ, который, а priori не допуская мысли о ядовитости нуклеиновъ, поставилъ рядъ соответственныхъ опытовъ на кроликахъ и людяхъ.

3 кролика ежедневно въ теченіе 20 дней получали *per os* 0,5 нуклеина; 3 другіе кролика черезъ каждые 4 дня вводилось подъ кожу по 0,25 нуклеина; наконецъ, 3 молодыхъ человѣка приняли заразъ внутрь по 5—10 гр. того же нуклеина.

Какихъ-либо вредныхъ послѣдствій ни въ одной изъ этихъ серій опытовъ не наблюдалось, и *Horbaczewski* дѣлаетъ отсюда выводъ о неядовитости нуклеиновъ.

Мезерницкій давалъ здоровымъ людямъ по 15 гр. *Natrii nucleinici Merck'a* и не отмѣчаетъ при этомъ ни малѣйшихъ побочныхъ явленій.

Hirokawa, как упоминалось выше, в течение 3 месяцев, собак вѣсомъ въ 4,7 kilo, ежедневно прибавляя къ пищи по 5 gr. *Natrii nucleinici* (*Böhringer'a*), и при этомъ не наблюдалось ни потери въ вѣсъ, ни разстройство пищеваренія, ни какого-либо заметнаго вреда.

Schittenhelm и *Bendix* испытывали ядовитость различныхъ нуклеиновыхъ кислотъ для кроликовъ при внутреннемъ введеніи, и при этомъ оказалось, что нуклеиновокислый натръ *Bayer'a* (изъ дрожжей) содержащій 7,88% N и 1,478% N пуриновыхъ оснований, можетъ быть введенъ кролику средней величины въ течение 2-хъ дней въ количествѣ 15 gr. безъ какихъ-либо вредныхъ послѣдствій; β -тимонуклеиновокислый натръ, въ течение 24 час. и въ количествѣ 6 gr., не можетъ убить кролика средней величины, причѣмъ наблюдается только вѣкторая слабость и учащеніе дыханія; α -тимонуклеиновокислый натръ и нуклеиновокислый натръ изъ дрожжей *Böhringer'a*, содержащій 14,05% N и 8,55 % N пуриновыхъ оснований, въ количествѣ около 2 gr. убиваетъ даже сильныхъ кроликовъ. Сравнительные опыты на бѣлыхъ мышкахъ дали въ общемъ тѣ же результаты.

На основаніи этихъ данныхъ авторы заключаютъ, что нуклеиновые кислоты съ большимъ содержаніемъ пуриновыхъ оснований болѣе ядовиты, чѣмъ кислоты съ меньшимъ содержаніемъ.

Busse говоритъ, что многократное впрыскиваніе 0,25 кс. 0,5% нуклеиновой кислоты (*Böhringer'a*, изъ дрожжей) бѣлымъ мышкамъ ведетъ къ ихъ смерти.

Boruttan наблюдалъ смерть кроликовъ вѣсомъ около 1 kilo, вступающую въ течение 24-час. при введеніи нѣ въ вену или подъ кожу 0,5 gr. *Natrii nucleinici*—10 кс. фагоцитива (на вскрытіи—явленія геморрагическаго нефрита).

Parlavecchio приводитъ слѣдующія наблюденія: если продолжать ежедневное впрыскиваніе кроликамъ нуклеиновой кислоты въ количествѣ 3 кс. 1% раствора на kilo вѣса болѣе, чѣмъ 8 дней, то у нихъ наблюдается прогрессивное паденіе вѣса, выраженная наклонность крови къ свертыванію, значительная анемія, и между 15-мъ и 20-мъ днями кролика погибаютъ (если впрыскиваніе прекращается, то кролики постепенно возвращаются къ нормѣ).

На вскрытіи обнаруживается: сильная гиперемія вѣхъ органовъ и особенно селезенки, печени, почкѣ и надпочечниковъ; внутрисосудистое свертываніе крови и отекъ легкыхъ.

При гистологическомъ исследованіи—во вѣхъ органахъ значительныя измѣненія съ характеромъ перерожденія и атрофій кѣтокъ и явлений каріоліза и пикноза. Особый интересъ представляютъ измѣненія кровеносныхъ органовъ.

Въ селезенкѣ—рѣзкая атрофія *Malpighi'евыхъ* тѣлецъ, сильная набухлость пузыли и бѣдность ея ядерными элементами.

Въ лимфатическихъ железахъ—аналогичныя измѣненія.

Въ костномъ мозгу—гиперемія, перерожденіе ядеръ и значительныя измѣненія мегакариоцитовъ.

Сопоставляя только что приведенныя наблюденія, трудно вынести какое-либо определенное предствленіе о ядовитости нуклеиновыхъ кислотъ, постольку это касается парентеральнаго введенія ихъ. При внутреннемъ же примѣненіи нуклеиновыхъ кислотъ, повидному, совершенно безвредны.

Если въ опытахъ *Schittenhelm'a* и *Bendix'a* мы, дѣйствительно, можемъ допустить ядовитое дѣйствіе нуклеиновой кислоты, то въ опытахъ *Parlavecchio* уже никакъ нельзя приписывать гибель кроликовъ непосредственному дѣйствію нуклеиновой кислоты, получаемой въ такихъ малыхъ количествахъ, какъ 0,03 на kilo вѣса (кроликъ въ 2 kilo вѣсомъ, въ течение 20 дней получаетъ при такой дозировкѣ только 1,2 gr. нуклеиновой кислоты).

Безъ сомнѣнія, нуклеиновая кислота въ этомъ послѣднемъ случаѣ является лишь косвенной причиною гибели животныхъ, обусловленной въ конечномъ счетѣ тѣми рѣзкими анатомическими измѣненіями тканей съ характеромъ атрофій, которые описаны выше и которыя въ свою очередь обусловлены, по всей вѣроятности, продолжительнымъ и стойкимъ гиперлейкоцитозомъ.

Мнѣ кажется, что при этомъ возможно представить себѣ слѣдующій ходъ развивающихся въ организмѣ процессовъ: подъ влияніемъ повторныхъ впрыскиваній нуклеиновой кислоты въ животномъ организмѣ возникаетъ состояніе длительнаго и высокаго гиперлейкоцитоза, кровеносные органы доводятъ свою дѣятельность до максимальныхъ предѣловъ, высывая въ кровь все новыя и новыя массы лейкоцитовъ; послѣдніе же, погибая въ большомъ количествѣ, освобождаютъ заключающіеся въ нихъ разнообразныя и, повидному, весьма активныя ферменты, которые и дѣйствуютъ разрушающимъ образомъ на ткани, вызывая указанныя въ нихъ измѣненія.

Къ вопросу о возможности такого объясненія разбираемыхъ здѣсь наблюденій я еще вернусь во второй части настоящей работы.

VI.

Роль нуклеиновой кислоты в патологии.

Представляется весьма вероятным, что такое сложное соединение, как нуклеиновая кислота, имѣющая несомнѣнно опредѣленные и важныя физиологическія функции въ нормальномъ ходѣ жизненныхъ процессовъ, должна играть значительную роль и при патологическихъ условіяхъ.

Чтобы нѣсколько обосновать эту свою мысль, я слегка остановлюсь на современномъ состояніи вопроса объ этиологии подагры, съ одной стороны, и берибери и нѣкоторыхъ родственныхъ ей заболѣваній, съ другой.

Роль нуклеиновой кислоты при подагрѣ.

«Мочевая кислота, говорятъ *Brugsch* и *Schittenhelm*, остается до сихъ поръ центральнымъ пунктомъ, вокругъ котораго вращается весь вопросъ о подагрѣ».

Постоянное содержаніе въ крови, даже при свободной отъ пуриновъ пищѣ, небольшаго количества мочевой кислоты, такъ наз. эндогенная урикемія, является въ настоящее время наиболѣе характернымъ симптомомъ подагры.

Однимъ изъ главныхъ источниковъ мочевой кислоты въ животномъ организмѣ служатъ пуриновыя основанія; послѣдніе же, образуясь, вѣроятно, отчасти синтетическимъ путемъ, въ массѣ представляютъ изъ себя одну изъ важнѣйшихъ составныхъ частей нуклеиновой кислоты.

Этимъ самымъ устанавливается косвеннымъ образомъ связь между нуклеиновой и мочевой кислотами, а также между нуклеиновой кислотой и подагрѣю.

Эта связь укрѣпляется еще тѣмъ обстоятельствомъ, что въ

основѣ подагры, согласно *Brugsch*'у и *Schittenhelm*'у, лежитъ эндогенное нарушеніе пуринового обмена и въ первую голову нарушеніе дѣятельности нуклеазы, т. е. именно фермента разлагающаго нуклеиновую кислоту.

Особое вниманіе къ нуклеиновой кислотѣ и къ вопросу о ея роли при подагрѣ привлекла теорія *Minkowski*'аго, согласно которой «мочевая кислота въ крови и тканевыхъ сокахъ находится въ видѣ соединенія съ нуклеиновой кислотой, и благодаря этому соединенію регулируется не только переходъ пуриновыхъ основанийъ въ мочевую кислоту, но также раствореніе и транспортъ, а равно и дальнѣйшая судьба мочевой кислоты въ организмѣ».

Minkowski'ому, *Goto* и позднѣ *Seo* удалось, повидимому, получить *in vitro* химическое соединеніе нуклеиновой кислоты съ мочевой, при чемъ 1 молекула нуклеиновой кислоты выступаетъ въ соединеніе съ 2 молекулами мочевой.

Но позднѣйшія повѣрочныя изслѣдованія, главнымъ образомъ, *Brugsch*'а и *Schittenhelm*'а, произведенныя какъ *in vitro*, такъ и *in vivo*, не могли подтвердить существованія такого комплекснаго соединенія нуклеиновой кислоты съ мочевой. («Nukleinstoffwechsel» стр. 87—88).

Во всякомъ случаѣ уже на основаніи приведенныхъ сопоставленій представляется весьма вероятнымъ, что нуклеиновой кислотѣ, быть можетъ, тѣмъ или другимъ измѣненіямъ въ ея свойствахъ принадлежитъ въ общей картинѣ болѣзненныхъ явленій при подагрѣ немаловажное значеніе.

Роль нуклеиновой кислоты въ этиологій берибери и скорбута.

Говоря о сущности берибери, *Nocht* въ 1908 году высказался въ томъ смыслѣ, что подъ этимъ именемъ нужно понимать цѣлую группу заболѣваній, имѣющихъ сходные между собою симптомы, но различную этиологию, въ основѣ которой лежитъ или инфекция съ неизвѣстнымъ еще возбудителемъ или же какой-то опредѣленный, но ближе опять-таки неизвѣстный недостатокъ питанія (въ послѣднемъ случаѣ берибери часто сочетается со скорбутомъ).

Съ тѣхъ поръ опубликованъ цѣлый рядъ изслѣдованій,

посвященным вопросу об этиологии берiberи, и среди них на первом планѣ обширныя изслѣдованія *H. Schaumann'a*, затѣм работы *Haana*, *Traser'a* и *Stanton'a*, *Arora* и *Hocson'a* и др.

Этими изслѣдованіями съ полной убѣдительностью установлено, что берiberи является болѣзью обмена веществъ, обусловленной недостаткомъ въ пищѣ органическихъ соединений фосфора.

Что касается въ частности нуклеиновой кислоты или нуклеопротеидовъ, то имъ въ этомъ отношеніи принадлежитъ, по видимому, преимущественное значеніе (*Schaumann*).

Здѣсь не мѣсто, конечно, входить въ разсмотрѣніе весьма обстоятельныхъ, многочисленныхъ и очень убѣдительныхъ изслѣдованій *Schaumann'a*, произведенныхъ по извѣстному плану и охватывающихъ собою: 1) анализъ различныхъ пищевыхъ продуктовъ, значеніе которыхъ въ этиологіи берiberи эмпирически уже давно установлено, 2) всестороннее изученіе экспериментальнаго полиневрита, какъ извѣстно, имѣющаго большое и клиническое и анатомическое сходство съ берiberи и скорбутомъ, и, наконецъ, 3) клиническаго изслѣдованія больныхъ, главнымъ образомъ, фосфорнаго ихъ обмена.

Особенно интересно, мнѣ кажется, то, что и въ рядѣ другихъ заболѣваній, какъ скорбутъ, болѣзнь *Barlow'a*, рахитъ, остеомаляція, быть можетъ, также цѣллага и особая болѣзнь питанія, наблюдающаяся у искусственно вскармливаемыхъ дѣтей [*Mehlnahrshaden* (*Czerny* и *Keller*)]—что при всѣхъ этихъ заболѣваніяхъ, по мнѣнію *Schaumann'a*, мы, по всей вѣроятности, имѣемъ дѣло съ подобной же этиологіей.

Я позволю себѣ нѣсколько остановиться только на скорбутѣ, который у насъ въ Россіи играетъ несомнѣнно ту же роль, кака я принадлежитъ берiberи тамъ, гдѣ рисъ служитъ почти исключительнымъ пищевымъ продуктомъ для широкихъ слоевъ населенія.

Нашъ народъ въ силу социальныхъ и экономическихъ условій является въ массѣ своей невольнымъ вегетарианцемъ, и хлѣбъ, но преимуществу черный, представляетъ изъ себя «самую распространенную пищу среди населенія Россіи». Очень распространены также, въ качествѣ пищевыхъ продуктовъ, сѣмена бобовыхъ растений, картофель, капуста, овощи и

грибы (*Борисовъ*). Всѣ эти продукты въ силу естественныхъ условій должны долгое время сохраняться въ видѣ запасовъ въ натуральномъ или консервированномъ состояніи.

Тѣмъ самымъ, особенно при наличности извѣстной степени влажности и тепла, даны условія, благоприятствующія разложению сложныхъ органическихъ соединений (нуклеопротеидовъ), происходящему или вслѣдствіе аутолитическихъ или ферментативныхъ процессовъ, или подъ влияніемъ тѣхъ или другихъ паразитовъ, какъ, напр. плѣсневыхъ грибовъ и др.

Будучи вообще достаточно богаты органическими соединениями фосфора, только что упомянутые продукты при такихъ условіяхъ съ теченіемъ времени бѣднѣютъ ими. Еще *Osborne* и *Harris*, напр., отмѣчаютъ слѣдующее важное въ этомъ отношеніи обстоятельство: въ то время какъ изъ свѣжей муки можно получить около 1.25% нуклеиновой кислоты, изъ той же муки по прошествіи нѣсколькихъ недѣль удается получить нуклеиновую кислоту только въ очень незначительномъ количествѣ.

Подвергаясь подобнымъ измѣненіямъ, эти продукты оказываются уже не въ состояніи покрыть потребность организма въ фосфорѣ, который, какъ объ этомъ говорилось выше, можетъ ассимилироваться нами, по всей вѣроятности, лишь въ органически связанномъ видѣ.

Справедливость этихъ теоретическихъ соображеній относительно этиологіи скорбута, конечно, можетъ быть установлена или опровергнута только путемъ соответственныхъ—химическихъ и экспериментальныхъ—изслѣдованій, хотя бы аналогичныхъ изслѣдованіямъ *Schaumann'a*.

Я хотѣлъ бы только указать теперь на болѣе практическую сторону дѣла, а именно—на тѣ терапевтическія мѣропріятія, которая вытекаютъ изъ вышеназложеннаго и которыми *ex juvantibus*, вѣроятно, можно было бы въ общихъ чертахъ рѣшить вопросъ о значеніи и роли органическихъ соединений фосфора въ этиологіи скорбута.

Schaumann въ своихъ изслѣдованіяхъ доказалъ, что при экспериментальномъ полиневритѣ обнаруживаются «поразительное» предохраняющее и лечебное дѣйствіе отрубей (*Klei*), дрожжи, бобы *Katjang-idjoe* (*Phaseolus radiatus*) и нѣкоторые другіе, столь же богатые органическими, по преимуществу

нуклеиновыми, соединениями фосфора продукты. (Отруби 67.94—80.62% всего фосфора содержат в органической связи, дрожжи—59.70%, бобы—55.06%.)

Katjang-idjoe, между прочим, сравнительно уже давно пользуется в Нидерландской Индии известностью в качестве лечебного средства при берибери.

От продажных препаратов нуклеиновой кислоты *Schaumann*, наряду с таким же хорошим лечебным эффектом, наблюдал значительно менее выраженное предохраняющее действие и объясняет это денатурализацией нуклеиновых кислот, происходящей во время добывания их и зависящей от слишком энергичной и грубой обработки исходного материала, так что получаемые при этом продукты нельзя уже рассматривать, как нативные, т. е. сохранившие все те свойства, которыми они обладают в своем естественном состоянии в тканях животного и растительного организмов.

Несомненно, что при изготовлении различных консервов и при обычной кухонной обработке пищевых продуктов происходит известная степень их денатурализации, сопряженная, быть может, с потерей весьма ценных питательных свойств.

Возвращаясь к лечению скорбута, я, на основании всего только что изложенного, считал бы весьма желательным испытать в качестве лечебных средств при скорбуге указанные выше богатые фосфором продукты и среди них на первом плане — из практических соображений — дрожжи (4,5% Р) и нуклеиновую кислоту (9—10% Р).

По исследованиям *Czadek'a*, сухие дрожжи даже в больших количествах охотно принимаются животными и не вызывают никаких вредных побочных явлений.

Что же касается нуклеиновой кислоты, то *Ридко* и *Зорохович* в клинике проф. *В. Н. Строганова* имели возможность в 3 случаях цинги, от применения нуклеиновой кислоты *Parke Davis'a* в количестве 0,12 gr. 3 раза в день, наблюдать «крайне быстрое исчезновение всех болезненных явлений и полное восстановление здоровья у больных, до того времени безуспешно лечившихся обычными способами», т. е. во всяком случае они получили результат, побуждающий к дальнейшим наблюдениям в этом направлении.

VII.

Терапевтическое применение нуклеиновой кислоты

Применение нуклеиновой кислоты в хирургии и акушерстве.

Несмотря на могущественное предохраняющее против инфекции влияние нуклеиновой кислоты, ее применение в медицине с целью профилактики в силу понятных условий возможно только в хирургии и акушерстве, где большая или меньшая вероятность инфекции приурочивается к определенному моменту.

Mikulicz первый, опираясь на результаты экспериментальных исследований *Miyake*, произведенных по его же предложению, применял нуклеиновую кислоту с целью повышения сопротивляемости брюшины против инфекции при операциях над желудочно-кишечным трактом — операциях, и до сих пор еще дающих большой процент смертности от несоборационного перитонита (так, после резекции желудка смертность немного ниже 20%).

Mikulicz из 34 случаев применения нуклеиновой кислоты, описанных затем подробно *Renner'ом*, внес в статистику, что во всех случаях протекала благоприятно, чем аналогичные без применения нуклеиновой кислоты: в некоторых же случаях течение было такое гладкое, какое раньше наблюдалось лишь в виде исключения.

Renner подробно описывает 133 случая профилактического применения нуклеиновой кислоты при различных операциях. Нуклеиновая кислота или нуклеиновокислый натр (препараты *Böhringer'a*) в количестве 1 gr. в 2% растворе вводился большим под кожу, в большинстве случаев часов за 12 до операции, при чем на момент выписывания в течение 1 дня наблюдалась обыкновенно некоторая чувствительность и припухлость без каких-либо вредных или особенно неприятных последствий.

Ведь данные относительно лейкоцитоза, температуры, общего состояния и т. п., как здесь, так и во всем дальнейшем наложены

вопроса о терапевтическом применении нуклеиновой кислоты мною опускаются, так как эти данные приведены уже выше в соответствующих местах.

Разбирая свои случаи, *Tenner* приходит к выводу, что подкожные инъекции нуклеиновой кислоты из дрожжей влияют на увеличение сопротивляемости человеческой брешни против *Bact. coli*, а также, вероятно, и против других патогенных бактерий. Приводимая им подробная сравнительная статистика смертности в аналогичных случаях без применения и с применением нуклеиновой кислоты значительно склоняется в пользу последнего.

Rankov, наблюдая в 18 случаях больших, оперированных в стадии гиперлейкоцитоза, вызванного подкожными инъекциями 20 к.с. 2% нуклеиновой кислоты *Böhringer'a* и, получив в общем благоприятные результаты, не высказывается окончательно о влиянии такой подготовки больных на ход выздоровления ввиду малого числа наблюдений.

Hannes, на основании 51 случая применения профилактического введения 1 гр. нуклеиновой кислоты *Böhringer'a* под кожу (часть за 10—16 до операции) при абдоминальной экстирпации раковой матки, приходит к заключению, что профилактически вызванный лейкоцитоз несомненно ведет к повышению сопротивляемости брешни к инфекции.

Paravecchio в 34 случаях применял по *Mikulicz'u* за 12 час. до операции подкожное введение 25 к.с. 1,25% нуклеиновоекислого натрия (местно—большинство в течение суток) и видел «отличные» результаты: пульс резко поднимался до 100, парез кишечника наблюдался реже, был менее выражен и проходил скорее; явления перитонизма или отсутствовали или были очень кратковременны.

Szyzewicz jun., производя на 300 роженцах (150 из них служили для контроля) наблюдения над иммунизующим действием подкожных инъекций *Phagocytin'a Rosenberg'a* против пuerперальной инфекции, пришел к тому выводу, что *Phagocytin*, будучи, по-видимому, совершенно безопасным для терапии уже существующей инфекции, может найти себе применение для целей профилактики, уменьшая вдвое (на 50%) частоту пuerперальной лихорадки.

Также по мнению *Henkel'a*, *Phagocytin* и нуклеиновая кислота имеют при лечении пuerперальной инфекции больше профилактическую ценность и не имеют терапевтической, в том смысле, чтобы можно было с успехом лечить таким способом выраженную септическую инфекцию.

В гораздо меньшем числе случаев нуклеиновая кислота применялась в хирургии с лечебной целью.

В 5 случаях уже развивающегося заболевания (перитонит, флегмона и др.) применение выписки нуклеиновоекислого натрия с лечебной целью не дало *Paravecchio* или никакого результата или же только—неполный.

Horbacewski сообщает о благоприятных результатах при лечении хронических язв голени (варикозных) посредством внутренних приемов 1—2 гр. его нуклеина: уменьшение отделяний, быстрая эпидермизация и заживление в более короткий срок, чем при других средствах.

Mourek сообщает также о 2 случаях чрезвычайно быстрого излечения язв голени благодаря внутренним приемам 1—1,5 гр. нуклеина *Horbacewski'io* 1—4 раза в день.

Применение нуклеиновой кислоты при септических и острых инфекционных заболеваниях.

Hofbauer в 19 случаях пuerперальной септицемии применял нуклеин *Horbacewski'io* внутрь ежедневно по 5—6 гр. до наступления ясной реакции со стороны костного мозга, о которой он судил по появлению гиперлейкоцитоза или чувствительности в некоторых костях. В нескольких случаях производил, кроме того, одновременные вливания под кожу или per rectum 500—600 к.с. физиологического раствора. Из 19 больных выздоровело 16.

Pollak сообщает о 2 случаях тяжелого гинекологического сепсиса, излеченных, по его мнению, благодаря подкожным инъекциям нуклеина.

Courtney в 12 случаях септицемии, применяя под кожу через каждые 3—4 часа по 30—40 кап. 1% или 10—15 кап. 5% дрожжевой нуклеиновой кислоты, потерял лишь одного больного.

Harkin при тифозной эпидемии, от применения подкожных инъекций 1% нуклеиновой кислоты, видел очень благоприятные результаты.

Chantemesse и *Kahn* применяли при брешном тифе с угрожающими или уже наступившими явлениями перитонита повторные (через 2—3 дня) подкожные инъекции *Natrii nucleinici* в 1% растворе, начиная с 40 к.с. и затем постепенно с каждым новым введением (2—3) уменьшая дозу. Кроме сильного предохраняющего действия, авторы отмечают и лечебное, если только инъекции применяются в начале осложнения. Так, из удавалось наблюдать исчезновение всех или почти всех явлений прободного перитонита в

течении 24 часов послѣ выпрыскиванія *Natrii nucleinici*, предрипанато тотчас же послѣ наступленія этого осложненія.

Писарева въ 14 случаяхъ азиатской холеры (изъ нихъ очень тяжелыхъ 3 — 1 смерть, тяжелыхъ 8 — 2 смерти и среднихъ 3) испытала слѣдующее лечение: на ряду съ обычными мѣропріятіями—подкожные выпрыскиванія 2—4 к.с. 5—10% раствора *Natrii nucleinici Merck'a* съ одновременнымъ назначеніемъ внутрь 3—4 раза въ день по 0,15 gr. нуклеиновой кислоты *Parke Davis'a* и вынесъ очень благоприятное впечатлѣніе, отмѣчал скорое наступленіе выздоровленія и рѣдкость появленія тифозовъ.

Федуловъ съ успѣхомъ примѣнялъ выдѣленный имъ изъ дрожжей нуклеинъ («энзимъ») въ 25 случаяхъ суставнаго ревматизма и въ 12 случаяхъ рожи. При послѣдней отъ 1—2 выпрыскиваній подъ кожу 0,06 gr. «энзима» въ теченіи 1—2 сутокъ наблюдалось полное исчезновеніе всѣхъ симптомовъ заболѣванія, находящагося въ различныхъ стадіяхъ развитія.

Блюменгау въ 35 случаяхъ рожи примѣнялъ подкожное и въ 77—внутримышечное выпрыскиваніе 10%-раствора нуклеиновокислаго натра *Merck'a* и получилъ въ первомъ случаѣ неопредѣленные результаты, во второмъ же—въ 46% всѣхъ случаевъ на другой день или черезъ день послѣ выпрыскиванія наступала кризисъ.

Lainé въ 10 случаяхъ различной острой инфекции отъ 1—3 выпрыскиваній нуклеиновокислаго натра въ количествѣ 0,4 gr. pro die видѣлъ очень благоприятные результаты: уменьшеніе и даже выздоровленіе наступило вскорѣ послѣ пераго или 2 выпрыскиванія, которыя въ изъясненіе болѣе производились глубоко въ мышцы.

Mongot изъ 9 случаевъ катаральной и лобарной пеймоніи, туберкулеза и брюшного тифа, отъ примѣненія подкожныхъ выпрыскиваній 1 к.с. 5% *Natrii nucleinici*, въ 3 случаяхъ получалъ благоприятные результаты.

Vaughan, при леченіи острыхъ и подострыхъ воспаленій верхнихъ дыхательныхъ путей (насморкъ, фарингитъ, ларингитъ, стѣнная лихорадка и др.) 1%-растворомъ нуклеиновой кислоты (поровну съ растворомъ борной кислоты) въ формѣ пульверизацій, имѣлъ результаты лучшіе, чѣмъ съ какими-либо другимъ видомъ леченія изъ испытанныхъ имъ раніе.

Такимъ образомъ, если значеніе нуклеиновой кислоты, какъ средства профилактическаго противъ угрожающей инфекции, не подлежитъ сомнѣнію, то и лечебное ея дѣйствіе при различныхъ острыхъ инфекціонныхъ заболѣваніяхъ, какъ

это можно видѣть изъ только что приведенныхъ наблюденій, повидимому, дѣйствительно существуетъ и, быть можетъ, немалое.

Примѣненіе нуклеиновой кислоты при туберкулезѣ и сифилисѣ.

Изъ хроническихъ инфекцій нуклеиновая кислота примѣнялась при туберкулезѣ и сифилисѣ.

Еще въ 1893 году *Vaughan* началъ примѣнять дрожжевую нуклеиновую кислоту въ леченіи туберкулезныхъ больныхъ. Въ общемъ онъ сообщаетъ о 100 случаяхъ такого примѣненія почти исключительно при легочномъ туберкулезѣ: среди нихъ было лишь пѣскольку случаевъ туберкулеза мочевого пузыря и 1 случай туберкулеза сустава.

Способъ примѣненія состоялъ въ ежедневномъ выпрыскиваніи подъ кожу 60—80 капель 1% раствора нуклеиновой кислоты. Однакоже возможно, по мнѣнію *Vaughan'a*, примѣненіе per os, но менѣе точно, и внутривенное, совершенно безобидное, но болѣе сложное. Во всѣхъ случаяхъ была установлена наличность туберкулезныхъ папочекъ. Больные находились въ различныхъ — многие въ послѣднихъ стадіяхъ болѣзни, и большинство ихъ принадлежало къ несостоятельному классу, считалось недостаточно и продолжало жить при неблагоприятныхъ гигиеническихъ условіяхъ.

Результаты сводятся къ слѣдующему: приблизительно въ 27% всѣхъ случаевъ легочнаго туберкулеза наступило излеченіе съ исчезновеніемъ бывшихъ до того туберкулезныхъ папочекъ, въ 23% — замѣтное улучшеніе; въ остальной половинѣ случаевъ леченіе не имѣло никакого вліянія.

Изъ 5 случаевъ туберкулеза мочевого пузыря—въ 4 наблюдалось излеченіе. Случай туберкулезнаго пораженія сустава далъ замѣтное улучшеніе.

Если въ далеко зашедшихъ стадіяхъ болѣзни, говоритъ *Vaughan*, самое большее, на что можно рассчитывать это—временное улучшеніе, то, наоборотъ, въ начальныхъ случаяхъ это леченіе не только можетъ и часто даетъ остановку въ ходѣ болѣзни, но и дѣйствуетъ излечивающимъ образомъ. Хотя, по мнѣнію *Vaughan'a*, съ теоретической точки зрѣнія нуклеинъ при подкожномъ примѣненіи долженъ разсматриваться, какъ идеальное средство для леченія туберкулеза, но онъ все-же отказался отъ него, потому что невозможно было получить достаточно чистой и для человѣческаго туберкулеза достаточно сильной препаратъ (*Ward*).

King при леченіи туберкулеза видѣлъ наилучшіе результаты и

считает наиболее удобным ежедневное впрыскивание 50 капель 5% раствора нуклеиновой кислоты в подкожную клетчатку ягодичной области при одновременном общем укрѣпляющем леченіи. Приѣмленіе *per os*, по его мнѣнію, дает сомнительные въ смыслѣ успѣха результаты. Указанному леченію имъ было подвергнуто 37 несомненно туберкулезныхъ легочныхъ больныхъ въ возрастѣ отъ 16 до 61 года (18 изъ нихъ имѣли туберкулезныя измѣненія и въ другихъ органахъ). Продолжительность леченія отъ 1 мѣсяца и менѣе до 1 года и болѣе.

Выздоровленіе (съ несомнѣніемъ наношекъ) наступило въ 8 случаяхъ, улучшеніе—въ 6 случаяхъ и остановка болѣзни—въ 7. Результатъ, какъ говоритъ самъ *King*, не особенно удовлетворительный, но нужно принять во вниманіе, добавляя оны, что больные, большинство которыхъ—люди съ очень ограниченными средствами, продолжали оставаться въ прежнихъ неблагоприятныхъ жизненныхъ условіяхъ. Кромѣ того, главную причину неудачи (въ своемъ леченіи) *King* видитъ въ томъ, что леченіе предпринималось болѣе съ цѣлью удовлетворить желаніе больного, чѣмъ съ надеждою на успѣхъ, такъ какъ больные большею частью находились въ послѣднихъ стадіяхъ болѣзни. Въ заключеніе *King* говоритъ, что нуклеиновая терапия дала гораздо лучшіе клиническіе результаты при туберкулезѣ, чѣмъ какое либо другое медицинское средство, употреблявшееся до сихъ поръ (1897 г.) при леченіи этой болѣзни.

При туберкулезѣ, быть можетъ, труднѣе, чѣмъ при какой либо другой болѣзни, судить о терапевтическомъ значеніи принимаемыхъ при его леченіи средствъ. Съ одной стороны, въ начальныхъ стадіяхъ болѣзни и у лицъ, не предрасположенныхъ къ туберкулезу, этотъ послѣдній имѣетъ, несомнѣнно, большую склонность къ излеченію, и такіе больные могутъ поправляться при всякой терапіи, съ другой же стороны—въ послѣднихъ стадіяхъ болѣзни или у лицъ, отягощенныхъ туберкулезной «наслѣдственностью»,—исходъ болѣзни частая предѣляется, несмотря на всѣ принятые мѣры.

Отсюда успѣхъ и неуспѣхъ всей массы средствъ, когда либо предлагавшихся и теперь предлагаемыхъ для леченія этого «бича человечества», отсюда, вѣроятно, и разногласія относительно значенія туберкулиновой терапіи, до сихъ поръ наряду съ горячими защитниками имѣющей и убѣжденныхъ противниковъ.

Мнѣ кажется, что нуклеиновая терапия, опытъ примѣ-

ненія которой ограничивается въ сущности вышеприведенными наблюденіями *Vaughan'a* и *King'a*, уже изъ теоретическихъ соображеній заслуживаетъ большаго вниманія и болѣе детальной разработки.

Въ нуклеиновой кислотѣ, кромѣ могучаго лейкоцитарнаго средства, мы имѣемъ и богатый источникъ органическаго связаннаго фосфора, роль котораго при туберкулезѣ, повидимому, весьма значительна (учене французскихъ авторовъ о деминерализаціи туберкулезнаго организма; фосфорные препараты въ терапіи туберкулеза, и въ частности фосфатидъ *Романовскаго*).

И дѣйствительно, въ послѣднее время интересъ къ нуклеиновой терапіи при туберкулезѣ, повидимому, оживаетъ.

Въ 1910 году *Ward* опубликовалъ примѣтельный имъ въ 48 случаяхъ способъ леченія туберкулеза повторными внутривенными вливаніями раствора триэтиконуклеиновой кислоты. На каждыя 20 фунтовъ вѣса больного оны вливалъ по 30 к.с. физиологическаго раствора (0,25% CaCl_2 , 0,1% KCl , 9,0% NaCl), содержамаго въ указанномъ количествѣ 0,4 гр. *Natrii tritico-nucleinici* (1 к.с. такого раствора содержитъ 0,001 органическаго связаннаго фосфора). Вливанія производились съ промежутками въ 1—7 дней. Подробныя данныя авторъ приводитъ только относительно 15 больныхъ. Продолжительность леченія до полугода. Результаты слѣдующіе: въ 10 случаяхъ—видимое выздоровленіе (туберкулезныя палочки исчезли); въ 3 случаяхъ—улучшеніе; въ 1 случаѣ—безъ особаго вліанія; въ 1—смертельный исходъ.

По мнѣнію *Ward'a* большая часть неблагоприятнаго вліанія туберкулезныхъ бактерий на организмъ зависитъ отъ измѣненія въ кровяной плазмѣ, обусловленныхъ токсинами, и благоприятное дѣйствіе нуклеиновой к-ты должно быть приписано нейтрализаціи этихъ токсиновъ или ускоренному ихъ выдѣленію, а также (иъ некоторому) возбужденію кроветворной деятельности костнаго мозга (приходящая при этомъ измѣненія со стороны крови уже описаны выше).

Въ настоящее время въ клиникѣ проф. *В. Н. Сиротинина* ассистентомъ ся *П. Г. Куркозоровымъ* ведутся еще незаконченныя наблюденія надъ внутреннимъ примѣненіемъ нуклеиновой к-ты при легочномъ туберкулезѣ, позволяющія уже и теперь съ убѣренностью высказаться относительно благоприятныхъ результатовъ такого леченія. (Начаты также наблюденія надъ подкожнымъ примѣненіемъ нуклеиновой к-ты при туберкулезѣ и брешномъ тифѣ).

Что касается мѣстнаго туберкулеза, то кромѣ уже упомянутыхъ 5

случаев туберкулеза мочевого пузыря и 1 случая туберкулеза сустава, сь большим успѣхомъ леченныхъ *Vagham*'омъ, я нашелъ въ литературѣ лишь указанія относительно примѣненія нуклеиновой к-ты при волчанкѣ.

Horbaczewski сообщаетъ объ 11 случаяхъ *Lirus*'а, леченныхъ его нуклеиномъ при внутреннемъ примѣненіи послѣднего въ количествахъ 0,5—3,0 gr. pro die. Въ 6 случаяхъ при этомъ не наблюдалось никакихъ результатовъ; въ 5 же другихъ—болѣе или менѣе интенсивная, какъ мѣстная, такъ, за исключеніемъ одного случая, и общая реакція ($^{\circ}$ до 39,9 $^{\circ}$), подобная таковой при примѣненіи туберкулина, только менѣе резко выраженная.

Mourek въ 8 случаяхъ *Lirus*'а примѣнялъ нуклеинъ *Horbaczewski*'аго рег ос въ количествахъ 1—1,5 gr. отъ 1 до 3 разъ въ день (общее количество принятаго больными за время леченія нуклеина колебалось отъ 11 до 102,5 gr.). Общія явленія наблюдались только у нѣкоторыхъ больныхъ; мѣстная же реакція отсутствовала лишь у двухъ.

Въ 9 другихъ случаяхъ *Lirus*'а *Mourek* пользовался подкожными вырискиваніями нуклеина, начиная съ 2,5 mg. и осторожно повышая дозу до 60 mg. Во всѣхъ этихъ случаяхъ—мѣстная значительной интенсивности реакція въ видѣ поверхностнаго дерматита съ утѣренной транспудацией и общая—съ повышеніемъ температуры въ среднемъ до 38 $^{\circ}$ C. Излеченія такимъ способомъ не достигалось, но въ отдѣльныхъ случаяхъ наступало ясное объективно констатированное улучшение. Отношенія вообще, говоритъ *Mourek*, тѣ же, что и при туберкулинѣ.

Интересно здѣсь, конечно, то, что примѣнявшійся нуклеинъ—при подкожномъ вырискиваніи даже въ минимальныхъ количествахъ—можетъ и вызывать, какъ и туберкулинъ, мѣстную реакцію въ долозномъ очагѣ.

Stern исходя изъ того наблюденія, что всѣ примѣняющіеся при леченіи сифилиса средства вызываютъ болѣе или менѣе значительныя гиперлейкоцитозы, и предполагал, что этому послѣднему въ процесѣ излеченія сифилиса принадлежитъ существенное значеніе, примѣнилъ на 25 больныхъ леченіе исключительно подкожными вырискиваніями нуклеиновой кислоты (0,5 черезъ каждые 5 дней) и достигъ полного исчезновенія всѣхъ болѣзненныхъ явленій—исчезновенія столь же быстрого, какъ и при специфическомъ леченіи. При этомъ очень интересно слѣдующее, подмѣченное *Stern*'омъ, обстоятельство: пациенты, плохо или совсѣмъ не реагирующіе повышеніемъ числа лейкоцитовъ, плохо реагировали также и въ смыслѣ обратнаго развитія сифилитическихъ явленій.

Указанія относительно благоприятнаго вліянія нуклеиновой кислоты на сифилитическія пораженія встрѣчаются и въ болѣе ранней литературѣ:

Horbaczewski—при сифилитическихъ язвахъ; *Mourek*—при гумѣхъ нижней конечности на почвѣ наследственнаго сифилиса.

Примѣненіе нуклеиновой кислоты при прогрессивномъ параличѣ и др. душевныхъ заболѣваніяхъ.

За послѣдніе годы нуклеиновая кислота нашла себѣ примѣненіе въ терапіи нѣкоторыхъ душевныхъ заболѣваній. Въ виду полной безнадежности страданія въ смыслѣ излеченія, а также въ виду тѣхъ результатовъ, которые, повидному, могутъ быть при извѣстныхъ условіяхъ достигнуты, леченіе прогрессивнаго паралича подкожными вырискиваніями нуклеиновой кислоты нѣтъ сомнѣнія представляетъ особый интересъ.

Fischer, примѣняя подкожныя вырискиванія 0,5 gr. Natrii nucleinici *Böhringer*'а въ 10% растворѣ черезъ каждые 3—5 дней въ 22 діагностически несомнѣнныхъ случаяхъ прогрессивнаго паралича, достигъ общаго улучшенія въ 4 случаяхъ, при чемъ въ 2-хъ случаяхъ необходимо было признать выздоровленіе. Въ остальныхъ: 4 умерло и 14 осталось въ томъ же положеніи (въ 22 контрольныхъ случаяхъ—за это время—8 смертей и ни одной ремиссии).

Donath примѣнялъ Natrium nucleinum *Merk*'а въ 2—10% растворѣ (рекомендуетъ концентрацію раствора не выше 4%), начиная съ 1 gr. pro dosi и постепенно повышая это количество до 3,6 gr. Промежутки между вырискиваніями должны быть при этомъ не менѣе 5—7 дней.

Всего такому леченію было подвергнуто 36 человекъ, число вырискиваній, полученныхъ каждымъ изъ нихъ, въ среднемъ равно 8 (отъ 3 до 18); общее количество введеннаго Natrii nucleinici въ среднемъ (также равно) 8 gr. (отъ 3,0 до 18,7 gr.).

Изъ этого числа больныхъ 13 человекъ вернули себѣ прежнюю работоспособность; 11 человекъ настолько улучшились въ своемъ здорьвѣ, что уже не нуждались болѣе въ больничномъ содержаніи; 11 человекъ остался въ прежнемъ положеніи и въ 1 случаѣ наблюдался смертельный исходъ (отъ кровоизліянія въ мозгъ).

Такимъ образомъ, *Donath* наблюдалъ около 70% улучшения, при чемъ примѣнительно половина изъ нихъ достигла прежней работоспособности. Изъ этихъ послѣднихъ въ теченіе слѣдующихъ 3 лѣтъ нѣкоторые впали въ прежнее состояніе. Явленія улучшения сводятся къ ослабленію или прекращенію дрожанія и возбужденія, къ улучшенію памяти и счета, но главнымъ образомъ, къ исчезновенію дисартріи. *Donath* обращаетъ вниманіе на необходимость начинать леченіе въ начальныхъ стадіяхъ пара-

лица и в дальнейшем, как при всяких хронических заболеваниях, время от времени повторять курсы такого лечения.

J. Lépine выписывал в 17 случаях прогрессивного паралича — все уже в поздних стадиях болезни — по 0,4—0,5 gr. *Natrii nucleinici* в 1—5% раствор (различные продажные препараты) и наблюдал в 1 случае легкое улучшение, в 8 — никаких изменений, в 5 — ухудшение (3 больных за время лечения умерли).

Причину столь существенного расхождения своих результатов с результатами, полученными *Fischer*ом и *Donath*ом, автор видит в заучинности своих случаев и в различии применявшихся препаратов нуклеиновой кислоты.

Klieneberger, разбирая историю болезней, приводимая *Donath*ом, находит, что как критерий улучшения и излечения, так и постановка диагноза не во всех случаях были безупречны.

Для собственных наблюдений автором были взяты только характерные случаи прогрессивного паралича.

Выписывания нуклеиновокислого натрия производились как по способу *Fischer*а, так и по способу *Donath*а. Число выписываний от 5 до 20; общее количество *Natrii nucleinici* — от 8 до 19,7 gr. Выписывания, по наблюдениям *Klieneberger*а, очень неприятны и, как правило, сопровождаются болезненным инфильтратом (в одном случае — многочисленные абсцессы). Результаты лечения совершенно отрицательные, и автор приходит к выводу о необходимости оставить этот неприятный и болезненный способ лечения.

Юрманъ в 17 случаях, при подкожном введении 1—2 gr. *Natrii nucleinici* с промежутками не менее недели, наблюдал у 7 больных улучшение (6 — без изменений, 4 — смерти). Особенно заметны улучшения при *torporalysiss*'а.

J. Lépine, кроме прогрессивного паралича, применял также же выписывания (0,4—0,5) *Natrii nucleinici* при различных других душевных заболеваниях (острое и подострое душевное расстройство, преждевременное и старческое слабоумие, эпилептический и маниакально-депрессивный психозы и ижд. др.) — всего в 54 случаях и получал следующие результаты: 16 выздоровлений (из 8 случаев острых и подострых душевных расстройств — 7; из 13 случаев маниакально-депрессивного психоза — 8), 6 случаев заметного улучшения, 9 — легкого улучшения, 1 случай легкого ухудшения (эпилептический психоз) и остальные — 22 без изменений...

Остановлюсь несколько на отрицательном отношении к этому способу лечения прогрессивного паралича со стороны *Klieneberger*'а.

Прогрессивный паралич, как известно, представляет из себя органическое заболевание всей центральной нервной системы, характеризующееся анатомически глубоким распадом нервных элементов. Продолжительность ясно выраженной болезни равна 2—3 годам, т. е. этого времени достаточно, чтобы процесс, лежащий в основе прогрессивного паралича, привел человека к полному психическому и соматическому распаду и смерти, обыкновенно в состоянии крайнего истощения.

Из этого ясно, что в «характерных» случаях, какими пользовался *Klieneberger*, т. е. в случаях уже сравнительно далеко зашедшей болезни, когда разрушение нервной ткани уже значительно и когда мыслимо известное нарушение механизма естественных защитных сил, нарушение трофических процессов в организме — в таких случаях, надо думать, излечение невозможно. И, быть может, та резкая болезненность и инфильтраты, которые отмечаются *Klieneberger*ом, зависят от пониженной уже жизнедеятельности организма.

Тогда как в начальных стадиях болезни при достаточной еще сохранности сил организма и при том их напряжении, которое достигается под влиянием нуклеиновой кислоты (*la medication perturbatrice* французов), теоретически возможна более или менее полная победа организма над разрушающим процессом. Тем более, что в литературе известны случаи выздоровления от прогрессивного паралича, наблюдавшиеся, главным образом, в течении инфекционных болезней и нагноительных процессов.

В виду сказанного, по моему мнению совершенно прав *Donath*, говорящий, что при этом способе лечения на первом плане должны быть начальные стадии паралича, во-первых, и что необходимы повторные курсы лечения, во-вторых.

Нуклеиновая кислота в лечении болезни обмена.

Как выше было уже упомянуто, бобы *Katjang*-идое представляют из себя предохраняемое и лечебное средство при берибери (*Schaumann*

«Atiologie der Beriberi», стр. 342—347), каково действие их нужно, на основании исследований *Schaumann'a*, отнеси на счет богатого содержания в них органически связанного фосфора (55,06%).

Нуклеиновые кислоты (должны употребляться, согласно *Schaumann'у*, только безупречные в смысле чистоты препараты) в числе других богатых органически связанным фосфором веществ (тестинулин, Katjang-idjoe, дрожжи) употреблялись в комбинации со съмшанным питанием с лечебной целью у больных берибери, и при этом в большинстве случаев наблюдалось ясно благоприятное влияние на течение болезни (*Schaumann*, стр. 350).

Очень благоприятные результаты, как я уже упоминал, получены в 3 случаях цинги *Рюдко* и *Зороховичем*, благодаря применению нуклеиновой кислоты *Parke Davis'a* в количестве 0,12 гр. 3 раза в день...

Весьма интересны как с практической, так и с теоретической точки зрения данные получены *Sittler'ом* при лечении рахита.

Изм. произведен на обширном материале, обнимающем собою свыше 200 дтей с более или менее тяжелыми, отчасти даже очень тяжелыми симптомами рахита, сравнительно терпентический опыт применения различных препаратов, как-то: желѣзо, хлористый калий, глицерино-фосфорная соль (калия, натрия, кальция и желѣза), лецитин, *calciferin*, Phosphorbetran, Phytin и, наконец, препараты нуклеиновой кислоты (*Merck'a*). Из последних применялись нуклеиновая кислота из дрожжей, животная нуклеиновая кислота, нуклеиновокислые натр и желѣзо; все в видѣ порошка в количестве 0,1—0,4 про die.

Лечение каждым из указанных препаратов или комбинаций нескольких из них продолжалось не менее 1½—2 мѣс.

В частности, теоретическим обоснованием для применения препаратов нуклеиновой кислоты служило автору следующее приводимое им по *Stoltzner'z* (Pathologie u. Therapie der Rachitis, Berlin. 1904) наблюдение *Grandis'a* и *Mainini*: находящиеся в ядрах кѣток энзимарных хрящей фосфорная (нуклеиновая) соединения принимают существенное участие в окостенѣнии растущей кости.

Полученные *Sittler'ом* результаты сводятся к следующему: за исключением нуклеиновой кислоты и ее соединений ни с одним из других испытанных препаратов не удалось достигнуть какого-либо водѣйствия на рахитический процесс. Сь тѣмъ или другимъ препаратами наблюдался улучшение аппетита, нарастание вѣса, исчезновение нервныхъ симптомовъ, но влияние на костный процесс оказывается, повидному, только препараты нуклеиновой кислоты (наилучшее дѣйствие в комбинации сь глицерофосфатами).

В дополнение к этимъ клиническимъ результатамъ *Sittler'a* могу указать на экспериментальное исследование *Meisen'a*, который двумъ растущимъ щенкамъ (съ 4 недѣльного возраста) врыскивалъ в течение 2—2½ мѣсецевъ черезъ день по 5 к.с. 5% Natrii nucleinici *Merck'a* подѣ кожу. Кости этихъ щенковъ по сравнению съ контрольными, будучи во всѣхъ отношеніяхъ нормальными, представлялись болѣе плотными, сь болѣе развитой сѣтчатой, и микроскопически отличались большимъ богатствомъ кѣлками.

Данные *Sittler'a*, такимъ образомъ, ex juvantibus подтверждаютъ предположение *Schaumann'a* о значеніи органическихъ соединений фосфора вь этиологии рахита и направляютъ наше вниманіе главнымъ образомъ вь сторону нуклеиновыхъ соединений.

Нуклеиновая кислота, какъ общее укрѣпляющее средство.

Во Франціи нуклеиновая кислота применяется при туберкулезѣ, различныхъ фосфатурияхъ и неврастеніи, какъ одинъ изъ видовъ фосфорнаго лечения (*Labbe*).

Рюдко и *Зороховичъ*, за исключениемъ упомянутыхъ раже 3 случаевъ цинги, применяли нуклеиновую кислоту *Parke Davis'a* (0,12—3 раза вь день или 0,15—2 раза вь день per os) еще вь 18 случаяхъ истеріи и неврастеніи, сь одной стороны, и хроническаго упадка питания на почвѣ начинающагося туберкулеза или сь подозрѣніемъ на него, сь другой, и отмѣчаютъ при этомъ нарастание вѣса больныхъ, значительное улучшение общего ихъ состоянія, улучшение аппетита, улучшение или исчезновение симптомовъ малокровія и особенно рѣзкое благотворное влияние на отравленія нервной системы. На основаніи своихъ наблюденій они указываютъ на нуклеиновую кислоту, какъ на средство, во многихъ случаяхъ хорошо поднимающее питание организма вообще и вь частности укрѣпляющее нервную систему.

Нуклеиновая кислота, какъ мочегонное.

Мезерницкій при исследованіи пуринового обмена у шпротиковъ подѣ влияніемъ дачи имъ Natrii nucleinici *Merck'a* вь количестве 5—15 гр. имѣлъ возможность наблюдать вь большинстве случаевъ значительный мочегонный эффектъ, держащийся вь теченіи несколькихъ дней. Интересно при этомъ то, что у здоровыхъ людей и у людей, страдающихъ другимъ заболеваниями, никакого диуреза подѣ влияніемъ Natrii nucleinici не наблюдается. Сѣдовательно, получается какъ будто бы какое-то специфическое отношеніе нуклеиновокислота натра кь атрофическому ширроу печени.

Лечение дрожжами и органотерапия.

Кроме вышеуказанных случаев применения нуклеиновой кислоты при лечении различных заболеваний, сюда должны быть, по моему мнению, причислены также и все случаи терапевтического применения их том или другом виде пивных дрожжей, естественной и физиологически, повидному, наиболее деятельной, составной частью которых является нуклеиновая кислота. С таким положением, между прочим, согласуется и круг заболеваний, по преимуществу инфекционных, в которых лечение дрожжами нашло себе больше или меньше значительное распространение. С большим или меньшим успехом дрожжи применялись и применяются при фурункулезе, роже, скарлатине, кори, тифе, при некоторых кожных болезнях и болезнях обмена веществ и др. (Литературные ссылки см. у *Kudo*).

Точно также в обширной области органотерапии нуклеиновая кислота («нуклеины») играет далеко не последнюю роль: с лечебною целью применяются обыкновенно органы, богатые клеточными элементами, следовательно, и нуклеиновой кислотой. Так существующим началом тиреоидина, панкреатина, оофорина, спермина и ввс. др. является нуклеин (гесп. нуклеиновая кислота). (*Фавинский*).

Заканчивая главу о терапевтическом применении нуклеиновой кислоты, нужно сказать, что имеющиеся по этому вопросу данные, конечно, не таковы, чтобы на основании их можно было, вообще говоря, сделать определенные выводы относительно значения нуклеиновой кислоты во всем лечении той или другой болезни (малое число наблюдений, различные препараты, различные способы введения и различная дозировка).

Но общее впечатление несомненно благоприятное, и особенно заслуживает быть отмеченным действие нуклеиновой кислоты при сифилисе, острых душевных заболеваниях, прогрессивном параличе и рахите.

Оставляя пока в стороне теоретическое обоснование применения нуклеиновой кислоты с лечебною целью, а также и вопрос о механизме ее действия, мне кажется, можно вместе с *Horbaczewski* мз сказать, что приведенных здесь наблюдений достаточно, чтобы обратить внимание на нуклеиновую кислоту, которая и фармакодинамически представляется весьма интересным веществом.

VIII.

Ферменты и их биологическое значение.

Живой протоплазм присуща особая энергия—энергия ферментативная, обуславливающая собою все разнообразие превращений органического вещества в природе. Постепенно этой энергией, по современному воззрению, являются определенные материальные комплексы—ферменты, химическая природа которых и строение до сих пор еще неясны; и мы не знаем даже, представляют ли они из себя тела белковые или небелковые.

Гораздо больше изучены проявления этой энергии—характер, способ и законы действия ферментов.

Современное понятие о «ферменте» и «ферментативном процессе» выражается *C. Oppenheimer* ом в следующих определениях:

«Фермент есть каталитически действующее вещество, производимое живыми клетками, без того, чтобы его действие было связано с жизненным процессом, как таковым; ферменты таким образом в состоянии производить (*auszulösen*) химические процессы, которые происходят и сами по себе, хотя и более медленно. Сам фермент при этом процессе остается неизменным. Он действует специфически, т. е. каждый фермент направляет свою деятельность только на вещества совершенно определенного структурного и стереохимического порядка». («*Die Fermente*» I стр. 15).

Должен однако оговориться, что такое понятие о ферменте и ферментативном процессе не является общепризнанным, и, напр., по мнению *Trabe*, ферменты не представляют из себя катализаторов в смысле *Ostwald'a*, а по большей части

суть вещественные агрегаты, проявляющие свое действие не в зависимости от химического состава, а лишь в зависимости от действующих на их поверхности сил (электрических). Ферменты не являются ускорителями существующих уже процессов, но творят новые (schafft neue Werte. Traube).

По сути дела и цели настоящей работы мне нет особых оснований входить здесь в детальное изложение современного учения о ферментах, и я ограничусь только тем, что в самых общих чертах укажу на их биологическое значение и затѣм нѣсколько подробнѣ остановлюсь на их значеніи и роли въ патологіи животнаго организма, а также въ процессахъ излеченія нѣкоторыхъ заболѣваній.

Не буду говорить о значеніи ферментовъ въ процессѣ питанія, въ процессахъ ассимиляціи, синтеза и разложенія, въ процессахъ обмѣна веществъ вообще: ихъ роль здѣсь и общепризнана и общезвѣстна...

Упомяну, что въ процессахъ оплодотворенія и развитія живаго существа участіе ферментативной энергіи въ настоящее время нужно считать твердо установленнымъ (Oppenheimer I стр. 122, Loeb, Traube).

Что касается смерти, то «само собою понятно—говорить *Jacoby*—что недостаточная функція ферментовъ можетъ вести къ заболѣванію и смерти кліткъ».

Такой биологически несомнѣнно важный процессъ, какъ лихорадочный, тѣсно связанъ съ повышеніемъ бѣлковаго обмѣна, т. е. съ усиленіемъ ферментативнаго разложенія тканеваго бѣлка. (*Aronsohn, Aronsohn и Blumenthal*).

Явленія аутолиза (*Jacoby*), имѣющія большое значеніе какъ въ нормальныхъ, такъ и въ патологическихъ условіяхъ жизни организма, обусловлены дѣятельностью различныхъ внутриклеточныхъ ферментовъ.

Ферментативному аппарату въ животномъ организмѣ по всѣмъ даннымъ (*Ненкиій, Зиберг, Зиберг и Шумова-Симановская, Billard*) принадлежитъ чрезвычайно могущественная антитоксическая роль.

На долю ферментативной энергіи организма выпадаетъ также существенное и ближе пока неопредѣленное значеніе въ борьбѣ его съ инфекціей вообще, какъ это *Ненкиій* считалъ

весьма вѣроятнымъ еще въ 1890 году и какъ это въ настоящее время экспериментально устанавливается работами *Н. О. Зибера-Шумовой* и ея учениковъ (*Алекситъ, Гриневъ* и др.).

Какъ известно, антигенная натура ферментовъ доказана полученіемъ дѣлаго ряда антиферментовъ (см., напр., *Michaelis*) и при этомъ тѣмъ чище и сильнѣе ферменты, тѣмъ сильнѣе образованіе антифермента (*Braun и Schütze*).

Извѣстно далѣе, что существуетъ весьма далеко идущая аналогія между ферментами и токсинами, съ одной стороны, между ферментами и иммунными тѣлами, съ другой.

Многими признается не только болѣе или менѣе значительное сходство, не только существованіе биохимической связи, но и полное тождество между собою упомянутыхъ тѣлъ, признается ферментная природа токсиновъ и иммунныхъ веществъ (*Мечниковъ, Buchner, Коршунъ, Landsteiner, Michaelis, P. Müller* и мн. др.). Такъ, напр., *P. Müller* говоритъ: «Въ настоящее время можно считать общеприятнымъ, что при бактериолизѣ, какъ и при другихъ цитолизахъ, дѣло идетъ о ферментативномъ дѣйствіи. Фагоцитозъ есть специальный случай внутриклеточнаго перевариванія... Агрессивны или лизисы представляютъ изъ себя, быть можетъ, ферменты, дѣйствующіе на алексины».

Безъ сомнѣнія, ученіе объ иммунитетѣ, въ которомъ господствуютъ, взаимно дополняя другъ друга, фагоцитарная теорія *Мечникова* и теорія боковыхъ дѣпей *Ehrlich'a*, переживаетъ въ настоящее время извѣстный кризисъ. Далеко не всѣ факты, относящіеся къ обширной и весьма сложной области явленій иммунитета, укладываются въ рамки упомянутыхъ теорій, и собственное человѣческому уму стремленіе къ обобщенію уже ищетъ новыя и болѣе широкія основанія для созданія на нихъ новыхъ и всеобъемлющихъ теорій.

Успѣхи въ области ферментологіи, съ одной стороны, и въ области физико-химическихъ наукъ, съ другой, выдвигаютъ такого рода основанія.

И, действительно, за послѣднее время въ области явленій иммунитета вырисовываются два направленія, изъ которыхъ одно видитъ сущность иммунитета въ ферментативныхъ процессахъ, а другое—въ процессахъ физико-химическихъ.

Дарья Александровна Мещерякова
№
ИМПЕР

Объ отношении ферментовъ къ явлениямъ иммунитета уже говорилось выше, и теперь я позволю себѣ нѣсколько остановиться только на физической теоріи явленій иммунитета, на теоріи резонанса (*Traube*).

Эта теорія опирается въ своихъ построенияхъ на строго научный и фактический матеріалъ, почерпаемый ею изъ области физико-химическихъ явленій вообще и коллоидальной химіи, въ особенности. Она несетъ съ собою собственную методику — физико-химическую и въ частности ультрамикроскопъ и капельной методъ опредѣленія поверхностнаго натяженія посредствомъ сталагмометра и вискостагометра *Traube*. Теорія резонанса выдвигаетъ на первый планъ чисто физическія явленія и сущности иммунитета считаетъ явленія коллоидальной агрегации и дезагрегации въ связи съ явлениями адсорбціи.

Специфичность явленій иммунитета, сообразно физическому методу воззрѣнія, зависитъ исключительно отъ вызваннаго дѣйствіемъ антигена физическаго настраиванія поверхностныхъ силъ (электрическихъ). Подобно тому, какъ камертонъ путемъ резонанса отвѣчаетъ на колебанія другого камертона, такъ и здѣсь мы имѣемъ подобранные другъ къ другу молекулы и молекулярные комплексы.

Антигенъ есть ферментъ, производящій тѣмъ или другимъ образомъ подборъ молекулъ и молекулярныхъ комплексовъ, у которыхъ количества энергій находятся въ такомъ отношеніи къ количеству энергій на поверхности антигена, что при подходящихъ отношеніяхъ (*optimum*) смѣси появляются преципитация, аглютинація и т. п. (какъ при смѣшеніи противоположно заряженныхъ коллоидовъ).

Не входя въ болѣе детальное изложеніе физической теоріи, я только отмѣчу, что она отводитъ ферментамъ выдающееся мѣсто въ явленіяхъ иммунитета и признаетъ, что антигены суть ферменты.

Такимъ образомъ, ферменты становятся въ настоящей моментъ центральнымъ пунктомъ въ области явленій иммунитета, и тѣмъ лишній разъ подчеркивается ихъ биологическое значеніе.

По поводу упомянутыхъ здѣсь теорій иммунитета мнѣ хотѣлось бы еще сказать, что уже à priori трудно себѣ представить, чтобы вся безмѣрная сложность жизненныхъ явленій

и особенно атипичныхъ, какъ явленія иммунитета, уложилась бы когда-нибудь въ рамки опредѣленной теоріи. Всѣ наши представленія объ этихъ явленіяхъ зависятъ отъ той точки зрѣнія, съ которой мы на нихъ смотримъ и отъ тѣхъ способовъ изслѣдованія, которыми мы ихъ улавливаемъ.

Поэтому, наши представленія всегда болѣе или менѣе односторонни, но всякая новая методика освѣщаетъ намъ явленія съ новой стороны, и тѣмъ больше будетъ такихъ освѣщенныхъ сторонъ, тѣмъ ближе мы будемъ къ сущности явленій, а слѣдовательно, повторяя мысль *Ненукаю*, и къ конечной цѣли всѣхъ нашихъ изслѣдованій, къ рѣшенію проблемы жизни, тѣмъ больше будетъ вмѣстѣ съ тѣмъ и практическая польза для медицины.

Съ этой точки зрѣнія особенно слѣдуетъ привѣтствовать физическую теорію иммунитета, которая несетъ въ эту интереснѣйшую область биологій новую для нея методику и объщаетъ освѣтить намъ новыя ея стороны.

IX.

Значение и роль ферментов в патологии животного организма и в процессах излечения.

При том по-истинѣ всеобъемлющемъ значеніи, которое принадлежитъ ферментамъ въ физиологическихъ условіяхъ жизни организма, легко себѣ представить, что то или другое измѣненіе въ нормальныхъ отношеніяхъ со стороны ферментативныхъ процессовъ должно вызывать въ организмѣ болѣе или менѣе значительныя отклоненія отъ нормы, и, наоборотъ, при всякихъ патологическихъ условіяхъ можно ждать нарушенія въ дѣятельности ферментативнаго аппарата.

Ферменты и болѣзни обмѣна.

«Ферменты—говоритъ *Aberhalden*—представляютъ величайшій интересъ не только съ физиологической, но и съ патологической точки зрѣнія. Это касается прежде всего аномалій и нарушеній обмѣна веществъ. Не подлежитъ болѣе никакому сомнѣнію, что при всѣхъ этихъ заболѣваніяхъ мы имѣемъ дѣло съ нарушеніемъ совершенно определенныхъ ферментативныхъ процессовъ».

Такъ, въ настоящее время можно считать общепризнаннымъ, что въ основѣ подагры лежитъ эндогенное нарушение нуклеинового обмѣна, обусловленное аномаліей ферментативнаго аппарата, завѣдывающаго этимъ обмѣномъ (*Brugsch* и *Schittenhelm*, *Noorden*).

Опредѣляя ближе характеръ аномаліи, *Brugsch* и *Schittenhelm* (Nukleinstoffwechsel s. 82—83) на основаніи опытовъ съ введеніемъ въ организмъ нуклеиновой кислоты, различныхъ ея

составныхъ частей и ихъ продуктовъ распада приходятъ къ заключенію, что «образованіе мочевой кислоты изъ гипоксантина у подагрическихъ больныхъ идетъ относительно быстро, что, напротивъ, превращеніе аминопуриновъ (аденинъ и гуанинъ) въ мочевую кислоту протекаетъ значительно медленнѣе, чѣмъ у здоровыхъ. Еще медленнѣе происходитъ превращеніе въ мочевую кислоту пуриновыхъ основаній, содержащихся въ нуклеиновой кислотѣ». Изъ этихъ опытовъ, говорить они далѣе, можно сдѣлать выводъ, что при подагрѣ на первомъ планѣ должно быть нарушеніе дѣятельности нуклеазы и пуриндамилазы наряду съ уриколитическимъ ферментомъ и въ гораздо меньшей степени—ксантооксидазы.

Что при сахарномъ диабетѣ мы также имѣемъ дѣло съ патологической ферментативной дѣятельностью, представляется весьма вѣроятнымъ (*Oppenheimer* I стр. 120, *Jacoby*).

Такія аномаліи обмѣна, какъ цистинуриа, алкантонурія и вообще повышенное выдѣленіе аминокислотъ въ мочѣ нужно разсматривать, какъ выраженіе извѣстной недостаточности дезамидирующихъ ферментовъ (*Oppenheimer* I стр. 119).

Ферменты и инфекціонныя болѣзни.

Если при болѣзняхъ обмѣна веществъ дѣло идетъ, быть можетъ, о первичныхъ аномаліяхъ ферментативныхъ функций организма, то въ обширной области инфекціонныхъ заболѣваній измѣненія въ ферментативной дѣятельности представляютъ изъ себя, очевидно, результатъ или прямого дѣйствія болѣзнетворной причины или приспособленія организма къ новымъ условіямъ существованія.

Общая указанія относительно вліянія инфекціи на ферментативную дѣятельность животнаго организма были уже приведены выше.

Чтоже касается деталей, то ихъ можно найти немало въ работахъ *Алешина* и *Гринова*. Укажу только на нѣкоторыя.

Алешинъ, заражая кроликовъ кишечной палочкой, стафилококкомъ и палочкой *Friedländer'a* и наблюдая въ общемъ значительныя колебанія ферментативныхъ функций въ различныхъ органахъ и сывороткѣ, отмѣчаетъ слѣдующія болѣе общаго характера наблюденія: остро и тяжело протекающая

инфекция действует, большею частью, угнетающе на ферментативную функцию, при более же продолжительном действии инфекции происходит обыкновенно усиление ферментативной деятельности.

При всех трех инфекциях и во всех органах наблюдались *Алениным* усиление каталитической, ампиолитической и липолитической энергии, а также антириптической реакции сыровотки.

Интересно сопоставить с этими данными влияние на животный организм (морская свинки) туберкулезной инфекции (*Гринев*).

Во время как каталитическая и ампиолитическая функции по различным органам колеблются как в сторону ослабления, так и в сторону усиления, липолитическая энергия во всех органах представляется резко (приблизительно на 50 %) пониженной.

Надо думать, что такое совершенно определенное отношение липазы при туберкулезе во всех органах, гсп. во всем организм находится в связи с вышеприведенным химическим составом туберкулезных бактерий, содержащих в своем теле около 27% жировых веществ, и в частности с ролью при туберкулезе лимфоидных элементов (образование бугорков), которые по данным последнего времени (*Fiessinger* и *Marie, Bergel*) являются среди форменных элементов крови исключительными носителями липолитической функции.

Исследование липолитической способности сыровотки у больных имеет известный клинический интерес, особенно в смысле предсказания (*Ch. Achard* стр. 272—274).

Если в ослаблении ферментативной энергии тканей можно видеть угнетающее действие инфекции (и интоксикации), то при усилении ферментативных процессов, по всей вероятности, мы имеем дело с реакцией организма, как выражением его стремления вернуть нарушенное равновесие и устранить болезнетворную причину. Впрочем, нельзя исключить и той возможности, что усиленная продукция ферментов клетками организма, хотя бы отчасти, обусловлена прямым раздражающим действием инфекции или интоксикации на эти клетки

и в таком случае, следовательно, не иметь уже характера целесообразности.

Нарушение аутолитических процессов и внутренней секреции.

Нарушение под влиянием той или другой причины аутолитических процессов в организм принадлежат существенное значение в картин некоторых патологических состояний. Так, повышением этих процессов характеризуется острая желтая атрофия печени, отравление фосфором и злокачественная новообразования (рак) (*Wohlgemuth, Jacoby, Neuberg*).

При последних, кроме того, ферментативные процессы протекают атипично, и, по мнению *Abderhalden'a*, весьма вероятно, что злокачественный характер подобных новообразований объясняется этой атипичностью производимых ими ферментов, ведущих к усилению распада тканей и кахексии.

Об особенностях азотистого обмена раковых больных, которые характеризуются повышенным содержанием недокисленных азот содержащих веществ, равным образом имеют, по мнению, в своей основе извращение химической деятельности раковых клеток (*Философов*).

Некрозы поджелудочной железой также обязаны своим возникновением патологически-ферментативному действию: при местном аутолитическом процессе, как, напр., при ограниченном воспалении, происходит активация панкреатического сока возникающих при этом низшими продуктами распада белка (*Wohlgemuth*), и переваривание окружающей ткани.

В той области патологии, которая тесно связана с нарушением деятельности желез внутренней секреции (см., напр., *Троицкий*) уже теоретически понятна возможность более или менее значительных отклонений от нормы в ходе ферментативных процессов, что и подтверждается косвенным образом влиянием желез внутренней секреции на обмен веществ.

Ющенко путем экспериментальных исследований, направленных к выяснению отношения щитовидной железой к деятельности некоторых ферментов (липазы, пероксидазы, каталазы и нуклеазы), получил данные, позволяющие говорить о важном значении щитовидной железой для ферментативных

процессов тканевого обмена как в нормальном, так и в патологическом состоянии.

Значение ферментов при местных нагноительных процессах в настоящее время твердо установлено (см. *Боржесса*, *Kolaczek*), и, напр., различие в клинической картине холодных и горячих абсцессов объясняется наличием в последних протеолитического фермента (лейкопротеаза).

Что ферментативные процессы могут играть существенную роль и при других местных заболеваниях, за это говорят, между прочим, исследования *Боржесса*, который доказал постоянное присутствие в носовых отделяемых при озепах протеолитического фермента и тем самым выдвинул совершенно новую сторону в деле изучения этой тяжелой и этиологически еще совершенно неясной болезни.

Приведенных здесь примеров, мнѣ кажется, вполне достаточно для признания за ферментативными процессами в патологии животного организма выдающегося значения.

Значение и роль ферментов в процессах излечения.

Я только упомянул здесь о терапевтическом применении различных ферментных препаратов, как пепсин, панкреатин, така-диастаза (*Parke Davis*), Малин (*Merck*) и др., только укажу на ферментное лечение холодных и антиферментное — горячих абсцессов, на попытки ферментного и антиферментного лечения злокачественных новообразований (рака) (см., напр., *Kolaczek*) и остановлюсь более подробно лишь на вероятном значении определенных ферментативных процессов в деле излечения туберкулеза, на роли аутолитических процессов при некоторых методах лечения и на вопрос об участии лейкоцитов, как носителей ферментативной энергии, в борьбе организма с различными болезненными явлениями.

Клинические наблюдения при туберкулезе показывают, что в начальных стадиях болезни, не осложненных вторичной инфекцией, характерным симптомом со стороны крови является лимфоцитоз.

В основе патолого-анатомических изменений при туберкулезе, как известно, лежит бугорок, представляющий из себя скопление лимфоидных элементов. Эти последние, как

уже упоминалось выше, согласно исследованиям *Bergel'a*, *Pfessinger'a* и *Mari'e* и др. являются единственными среди морфологических элементов крови носителями липолитической функции.

Туберкулезные бактерии, как на это указано выше, очень богаты (около 27%) жировыми веществами.

Как клинически (в сыворотке) (*Clerc* прив. по *Алешину*), так и экспериментально исследования (*Clerc*, *Гринев*) обнаруживают при туберкулезе понижение липолитической энергии.

У иммунных к туберкулезу гусениц пчелиной моли (*Galeria melonella*) кровь, содержащая, между прочим, только одноядерные лейкоциты и совершенно не имеющая многоядерных лейкоцитов, красных кровяных телец и кровяных пластинок *Vizogero*, обладает весьма активной липолитической способностью (*Метальников*, см. также *Недрмайлов*).

Если теперь сопоставить все эти данные, то сама собою напрашивается мысль о том, что на долю липазы вообще и липазы лимфоидных элементов крови, в особенности, выпадает при туберкулезе особая и весьма ответственная роль в борьбе организма с инфекционным началом.

Что касается аутолиза, как лечебного фактора, то согласно исследованиям *Heile* становится весьма вероятным, что в основе действия Рентгеновских лучей лежит гибель клеточных элементов (главным образом белых кровяных телец), освобождение таким образом внутриклеточных ферментов и усиление аутолитических процессов. Этим усилением аутолитических процессов объясняется быстрое обратное развитие больших лейкоэмических селезенек и злокачественных лимфом после облучения их Рентгеновскими лучами.

При *Bier'*овском застоѣ и при лечении туберкулезных абсцессов йодформом, который является хемотактически действующим веществом, по мнению *Heile*, также важную роль играет аутолиз, обусловленный, главным образом, усиленным распадом лейкоцитов.

Далѣе, препаратами аутолитических процессов, имеющих целью восстановление в организме нормальных отношений, могут служить из области физиологии обратное развитие пур-

перальной матки и из области патологій—рассасываніе фибринознаго экзудата при крупозной пневмоніи.

Уже изъ только что приведенныхъ данныхъ относительно усиленія въ организмѣ аутолитическихъ процессовъ выступаетъ выдающаяся роль лейкоцитовъ въ этомъ явленіи, обусловленная съ одной стороны, легкой ихъ разрушаемостью (напр., подъ влияніемъ x —лучей), а съ другой—богатствомъ ихъ ферментами, какъ это, между прочимъ, могъ установить и я на изолированныхъ полиморфноядерныхъ лейкоцитахъ собаки (*Чернорукий*). Интересно, что эти послѣдніе, будучи носителями цѣлаго ряда ферментовъ (протеаза, амилаза, диастаза, каталаза, нуклеаза, пероксидаза), совершенно лишены липолитической функціи, присущей, какъ объ этомъ уже не разъ упоминалось, одноядернымъ лейкоцитамъ, которые въ свою очередь не обладаютъ протеолитической способностью.

При наличности такого рода данныхъ патолого-анатомическая и клиническая картина туберкулеза освѣщается съ новой стороны: лишній разъ подчеркивается, что бугорокъ, состоящій изъ лимфоидныхъ элементовъ есть цѣлесообразное и планомерное образованіе, выдвигаемое организмомъ въ борьбѣ съ кислотоупорными (имѣющими жировую оболочку) бактеріями, и лишній разъ отбѣдается роль ферментовъ и въ особенности лейкоцитарныхъ въ механизмѣ процессовъ излеченія. (То же, повидимому, справедливо для проказы и сифилиса).

X.

Нуклеаза.

Нуклеаза, ея свойства и химизмъ дѣйствія.

Нуклеазой называется ферментъ, расщепляющій нуклеиновую кислоту на составныя ея части, т. е. на пуриновыя и пиримидиновыя основанія, на фосфорную кислоту и углеводную группу. Самое названіе «нуклеаза» присвоено этому ферменту въ 1903 году *Л. Ивановымъ*.

Emmerich и *Löw* неправильно съ точки зрѣнія принятой терминологіи называли нуклеазой протеолитической ферментъ нѣкоторыхъ бактерій.

Дѣятельность нуклеазы въ видѣ конечныхъ продуктовъ ферментативнаго расщепленія нуклеиновой кислоты наблюдались различными исследователями уже давно, но не находила себѣ надлежащаго объясненія.

Еще въ 1865 году *Béchamp* въ условіяхъ асептического аутолиза дрожжей наблюдалъ постепенное нарастаніе количества фосфорной кислоты.

Въ 1874 г. *Schützenberger* при тѣхъ же условіяхъ, кромѣ фосфорной кислоты и конечныхъ продуктовъ распада бѣлковъ, отмѣчаетъ еще ксантинъ, саркинъ, гуанинъ, карнинъ и др.

Исслѣдованіями *Kossel*'я вскорѣ было доказано, что источникомъ фосфорной кислоты и ксантиновыхъ основаній при этихъ условіяхъ является нуклеинъ resp. нуклеиновая кислота.

Въ 1889 году *Salkowski* впервые установилъ, что расщепленіе нуклеина дрожжей при аутолизѣ послѣднихъ представляеть изъ себя ферментативный процессъ.

Schwiebing въ 1894 г. подтвердилъ данныя *Salkowski*'а

для животных тканей, а *Schmidt-Nielsen* в 1903 г. для мяса рыб.

Biondi в 1896 году указывает уже на существенное отличие самопереваривания от переваривания под влиянием трипсина: в первом случае раствор содержит ксантиновые основания в свободном состоянии, а во втором—в связанном.

Изъ последующихъ исследователей одни, какъ *Kutscher*, *Araki Nakayama*, склоняются къ признанию тождества расщепляющего нуклеиновую кислоту фермента съ протеолитическимъ, другіе же, какъ *Plenge*, *Л. Ивановъ*, *Neuberg* и *Milchner*, *Schittenhelm*, *Sachs*, *Jones* и *Austrian*, *Арункинъ*, *Kikkoi*, *Borrino* и др., признаютъ существованіе особаго фермента, имѣющаго своей функціей разложеніе въ организмѣ нуклеиновой кислоты и приводить различныя тому доказательства, такъ что въ настоящее время уже не можетъ быть сомнѣнія въ самостоятельномъ существованіи такого фермента.

Къ нуклеазамъ долженъ быть причисленъ также и ферментъ, расщепляющій фитинъ на фосфорную кислоту и инозинъ и носящій названіе фитазы (*Oppenheimer* II стр. 170).

Судя по имѣющимся даннымъ, нуклеаза является представителемъ внутриклеточныхъ ферментовъ и совершенно отсутствуетъ въ пищеварительныхъ сокахъ организма. Раздѣля общія свойства ферментовъ, нуклеаза, въ частности, характеризуется резко выраженной чувствительностью къ щелочи и наибольшей силой своего дѣйствія при слабо кислой реакціи среды (*Sachs*, *Jones* и *Austrian*, *Ющенко*), а также легкой разрушаемостью подъ влияніемъ протеолитическихъ ферментовъ (*Sachs*, *Borrino*).

Нуклеаза принадлежитъ къ обширной группѣ гидролитическихъ ферментовъ и въ своемъ дѣйствіи слѣдуетъ, повидимому, скорѣе закону *Schütz—Борисова*, чѣмъ законамъ мономолекулярныхъ реакцій (*Pighini*).

Если мы въ состояніи учесть конечный результатъ дѣйствія нуклеазы путемъ опредѣленія продуктовъ расщепленія нуклеиновой кислоты, то промежуточные стадіи разложенія и самый механизмъ дѣйствія до сихъ поръ еще неизвѣстны. Но многое уже (*Levene* и *Jacobs*, *Jones*, *Лондонъ*, *Schittenhelm* и

Wiener) говорить за то, что процессъ ферментативнаго разложенія нуклеиновой кислоты идетъ, какъ мы видѣли выше, аналогично частичному гидролизу *Levene*.

Распространеніе нуклеазы въ природѣ и въ животномъ организмѣ.

Нуклеаза чрезвычайно широко распространена какъ въ животномъ, такъ и въ растительномъ царствѣ и, повидимому, существуетъ вездѣ, гдѣ только находятся нуклеиновые соединенія (*Satta* и *Lattes*, *Oes*, *Oppenheimer* II стр. 169).

Различными авторами (кромѣ уже упомянутыхъ, укажу еще на *Schittenhelm'a* и *Schrötter'a*, *Замескаго Wells'a*, *Jones'a*, *Levene* и *Medigreceanu*, *Григеса*) была исследована и доказана наличность нуклеазы во всѣхъ тканяхъ самыхъ разнообразныхъ представителей животнаго міра (человѣкъ, обезьяна, рогатый скотъ, лошадь, собака, свинья, коза, кроликъ, морская свинка, курица, индюкъ, судакъ), а также ея наличность въ мірѣ низшихъ существъ, какъ плѣсневые грибки и бактерии, и въ растительномъ царствѣ.

Что касается распредѣленія нуклеазы въ животномъ организмѣ, то *Ющенко* на основаніи своихъ исследованій располагаетъ органы въ убывающемъ порядкѣ по степени богатства ихъ нуклеазой слѣдующимъ образомъ: печень, почки, селезенка, поджелудочная железа, щитовидная железа, мозгъ, надпочечники, легкія, лимфатическія железы, половыя железы, сердце, кровь, мышцы, сыворотка; при этомъ 1 гр. свѣжей печени (человѣка) въ состояніи освободить путемъ ферментативнаго разложенія изъ нуклеиновокислаго натра 13,32 мг. неорганическаго фосфора въ видѣ P_2O_5 , а 1 гр. сыворотки (собака, лошадь) около 1 мг.

Въ частности, остановлюсь нѣсколько на содержаніи нуклеазы въ организмѣ собакъ, такъ какъ мои исследованія проведены главнымъ образомъ на этихъ животныхъ.

Sachs находилъ нуклеазу въ поджелудочной железн.

Ющенко на щенкахъ и взрослыхъ собакахъ могъ установить наличность нуклеазы въ слѣдующихъ органахъ: печень (8,13—8,64), почки (8,37—9,51), селезенка (8,20—10,65), мозгъ (7,64—9,32), сердце (1,48—4,06), легкія (5,52—6,09), поджелудочная (8,21), щитовидная (около 6—10,0), лимфати-

чексия (5,21) и половья железы (4,71—5,33), а также крови (1,05—2,04) и сыворотка (около 1,0). Цифры, приведенныя въ скобках послѣ каждого органа обозначаютъ собою количество неорганическаго фосфора (P_2O_5), освобождаемаго нуклеазой изъ нуклеиновокислаго натра, по расчету на 1 гт. свѣжаго органа.

Levene и *Medigrescani*, изслѣдуя оптическимъ способомъ на содержаніе нуклеазы экстракты печени, почекъ, поджелудочной железы, сердца, слизистой оболочки тонкихъ кишечекъ, и, кромѣ того, сыворотку, наблюдали разложеніе гуаниловой и дрожжевой нуклеиновой кислотъ подъ вліяніемъ указанныхъ органовъ.

Нуклеаза въ патологіи.

Теперь я приведу въ общихъ чертахъ тѣ немногочисленныя данныя, которыя касаются нуклеазы при тѣхъ или другихъ патологическихъ условіяхъ.

Относительно нарушения дѣятельности нуклеазы при подагрѣ въ смыслѣ ея замедленія или ослабленія говорилось уже выше.

Ищенко, изслѣдуя вліяніе thyroidectomi'и на ферментативную дѣятельность организма, наблюдалъ у лишенныхъ щитовидной железы щенковъ общее пониженіе нуклеино-расщепляющей способности (во всѣхъ изслѣдованныхъ органахъ), а именно: рѣзкое пониженіе содержанія нуклеазы въ мозгу (въ одномъ случаѣ—въ 5 разъ), замѣтное пониженіе—въ печени, почкахъ и селезенкѣ, а также нѣкоторое пониженіе—въ яичкахъ, сердцѣ и крови.

У кроликовъ удаленіе щитовидной железы также вызываетъ въ крови пониженіе содержанія нуклеазы; если же такимъ кроликамъ вводитъ рег ос или подкожно тиреоидинъ, то количество нуклеазы въ крови опять повышается.

Гриневъ, у туберкулезныхъ морскихъ свинокъ наблюдать слѣдующія измѣненія въ содержаніи нуклеазы въ органахъ по сравненію съ нормой—уменьшеніе: въ селезенкѣ на 59,3%, въ костномъ мозгу на 82,7%, въ печени на 18,7%, въ почкахъ на 20,0%, въ мышцахъ на 73,5% и увеличеніе: въ го-

ловномъ мозгу на 0,6%, въ сердцѣ на 61,2%, и въ легкихъ на 114,5%.

Pighini, изслѣдуя при посредствѣ «оптическаго метода» нуклеино-расщепляющую способность сыворотки различныхъ нервныхъ и душевно-больныхъ, приходитъ къ слѣдующимъ выводамъ: при алкоголизмѣ и при эпилепсисѣ въ промежуточномъ между припадками періодѣ и во время самыхъ припадковъ активность нуклеазы въ сывороткѣ понижена; въ періодѣ же, непосредственно слѣдующемъ за эпилептическимъ приступомъ, и въ острыхъ стадіяхъ маниакально-депрессивнаго психоза—активность повышается.

Ющенко путемъ химическаго метода также обнаружилъ въ крови различныхъ душевно-больныхъ нѣкоторое измѣненіе въ содержаніи нуклеазы.

Уже изъ этихъ немногихъ и отрывочныхъ данныхъ можно видѣть, что въ картину различныхъ патологическихъ состояній, какъ-то: нарушение обмѣна веществъ, измѣненія со стороны внутренней секреціи, хроническая (туберкулезная) инфекция, нервныя и душевныя заболѣванія—входитъ болѣе или менѣе существенное отклоненіе отъ нормы нуклеолитической способности организма.

Конечно, трудно сказать, какое значеніе имѣютъ такіа заболѣванія въ количествѣ или активности фермента (нуклеазы) въ томъ или другомъ случаѣ, но едва ли можно сомнѣваться, что измѣненія со стороны опредѣленной ферментативной функціи не безразличны для организма и могутъ лежать въ основѣ нѣкоторыхъ особенностей въ сложной картинѣ болѣзненныхъ явленій.

ЧАСТЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ.

Собственные изслѣдованія.

Цѣль и планы работы.

Цѣлью моихъ собственныхъ изслѣдованій, произведенныхъ подъ ближайшимъ руководствомъ *Н. О. Зибера-Шумовой* и составляющихъ содержаніе дальнѣйшаго изложенія, было выясненіе вопроса о вліяніи нуклеиновой кислоты, введенной въ животный организмъ, на специфическій ферментъ—нуклеазу, расщепляющій эту кислоту.

Тѣ общія соображенія, которыя лежали въ основѣ моей попытки подойти къ вопросу о вліяніи нуклеиновой кислоты на животный организмъ съ новой стороны, со стороны ферментативныхъ функций послѣдняго, уже указаны въ первой части настоящей работы при изложеніи результатовъ, полученныхъ мною для ферментативной дѣятельности животнаго организма въ цѣломъ (см. стр. 55-56).

Особый интересъ при этомъ, по моему мнѣнію, представляла возможность до нѣкоторой степени выяснить себѣ такимъ образомъ, насколько далеко и въ этомъ отношеніи идетъ аналогія между дѣйствіемъ на животный организмъ инфекціи, съ одной стороны, и нуклеиновой кислоты, съ другой.

Кромѣ отношеній специфичности, къ болѣе детальному изслѣдованію вліянія введенной въ организмъ нуклеиновой кислоты на дѣятельность нуклеазы побуждалъ и цѣлый рядъ другихъ соображеній.

Какъ видно изъ литературнаго очерка, нуклеаза представляется изъ себя весьма распространенный ферментъ, свойствен-

ный, повидимому, всякой жизнеспособной клеткѣ (*Oes*). Такая широкая распространенность, безъ сомнѣнія, свидѣтельствуетъ о первостепенной важности фермента для основныхъ жизненныхъ функций.

Если, дѣйствительно, такъ, то уже а priori понятно, что и при патологическихъ условіяхъ нуклеаза должна играть не послѣднюю роль. И тѣ немногочисленные, но захватывающія различныя стороны жизни организма (обмѣнъ веществъ, внутренняя секреція, инфекція) наблюденія, которыя уже въ этомъ отношеніи имѣются, подтверждаютъ это предположеніе и позволяютъ говорить о существенныхъ измѣненіяхъ въ дѣятельности нуклеазы при различныхъ патологическихъ условіяхъ.

О значеніи и смыслѣ этихъ измѣненій въ настоящее время, конечно, можно говорить только предположительно. Но исходя изъ общаго биологически вполне обоснованнаго положенія о цѣлесообразности реакцій организма, нужно думать, что и измѣненія въ дѣятельности нуклеазы, происходящія подъ вліяніемъ дѣйствующихъ извнѣ причинъ, какъ, напр., инфекція (при эндогенныхъ нарушеніяхъ обмѣна и внутренней секреціи мы имѣемъ, вѣроятно, другія отношенія),—что эти измѣненія направлены въ опредѣленную сторону, въ сторону восстановленія нарушеннаго равновѣсія организма.

По моему мнѣнію, нуклеазы въ дѣлѣ борьбы организма съ инфекціями (а также съ «живыми клетками») должно принадлежать особо важное значеніе. Что бактериолизъ и вообще цитолізъ имѣютъ въ своей основѣ ферментативный процессъ, это можно считать въ настоящее время общепризнаннымъ, да и нельзя, мнѣ кажется, представить себѣ иного объясненія этихъ явленій.

Если бѣлковыя составныя части протоплазмы перевариваются протеолитическими ферментами, если жировыя вещества туберкулезныхъ bacillus, составляющія лишь около 27% всей массы ихъ тѣла, требуютъ для своего разрушенія особаго напращенія липолитической функции организма, то 50—75% нуклеопротендовъ, входящихъ въ составъ бактериальной и животной клетки, въ силу естественной необходимости могутъ быть разложены только подъ вліяніемъ нуклеазы.

Если дальѣ бактериальныя токсины, какъ это многими при-

нимаются, представляют из себя тела с характером нуклеопротеидов, то тем более еще выдвигается роль нуклеазы при инфекции.

Если, наконец, своеобразный и существенно отличающийся от иммунитета к бактериальному заражению иммунитет к опухолям (злокачественным) есть иммунитет к живым клеткам (*Петров*), то и здесь можно думать о нуклеазе, как об одном из более или менее существенных моментов в механизме этого иммунитета.

Кроме того, в самих опухолях при их богатстве клеточными элементами и, след., нуклеиновыми соединениями в связи с установленным повышением в них аутолитических процессов и извращением их ферментативных функций нуклеаза может играть какую-либо особую роль.

Вот приблизительно все те соображения, которые, наряду с малой разработанностью вопроса о нуклеазе вообще, служили теоретическим основанием для настоящего исследования.

Чтобы подойти к вопросу о влиянии нуклеиновой кислоты, введенной в организм, на нуклеолитическую функцию последнего, мне представлялось наиболее целесообразным путем введения больших количеств нуклеиновой кислоты вызвать в организм в возможно большей степени те изменения, которые при этом происходят. Лишь при таких условиях, по моему мнению, возможно уловить нашими сравнительно грубыми методами исследования то направление, в котором могли произойти изменения в столь сложной и тонкой функции организма, как ферментативная.

В основу такого плана было положено принцип активной иммунизации, т. е. нуклеиновая кислота вводилась в организм повторно и в постепенно возрастающих дозах.

В виду весьма вероятного различия в действии нуклеиновой кислоты в зависимости от способа ее введения, это последнее различным животным производилось различно, а именно: через желудочно-кишечный канал (*per os*), под кожу, в брюшную полость и в кровь.

Из различных нуклеиновых кислот я остановился на дрожжевой нуклеиновой кислоте, в виду возможности получить ее в любом количестве и в виду того, что терапев-

тическое применение нашла себя почти исключительно только эта кислота, и пользовался нуклеиновокислым натром *Merck's*.

Этот препарат, по моим анализам, содержит 17,93% P_2O_5 (среднее из нескольких определений), 13,5% N и 8,64% N пуриновых оснований ¹⁾. Часть фосфора—около 0,15% P_2O_5 —находится в виде неорганического соединения. Нуклеиновокислый натр *Merck's* не дает реакций на бикарбонат (кипячение с уксусной кислотой, реакции биуретовая, ксантопротеиновая и Адамкевича).

Еще при жизни животных было намечено произвести ряд исследований, отчасти входящих в главную задачу, как определение нуклеолитической способности сыворотки, отчасти же имеющих своей целью выяснение некоторых других сторон влияния нуклеиновой кислоты на животный организм, как исследование пуринового обмена, определение антириптической реакции сыворотки и гемолитических свойств последней, попытка отыскания в сыворотке специфических антиблв и т.к. др.

Так как нуклеаза относится к типу внутриклеточных ферментов, то окончательный ответ на вопрос о влиянии нуклеиновой кислоты на этот фермент мог быть получен только при исследовании органов, т. е. после смерти опытных животных.

I.

Предварительные исследования.

Мои основные исследования произведены на собаках. Но прежде чем приступить к этим исследованиям, мною в целях общей ориентировки в вопрос, подлежащий разрешению, и в целях выработки соответствующей методики было поставлено предварительный опыт на 6 кроликах.

¹⁾ Определение пуриновых оснований производилось следующим образом: *Natrium nucleicum* в течение 5 час. кипятится на песочной бане с 2,5% H_2SO_4 . Затем производилось осаждение пуриновых оснований мляло, разложение мляных их соединений, осаждение серебром и сангание по *Kjeldahl*.

3-х молодых (вѣсомъ 715—800 gr.) и 3 взрослых (вѣсомъ 1240—1390 gr.).

Два изъ нихъ служили контрольными, а четыре остальныхъ въ теченіи приблизительно 1 мѣсяца ($8\frac{1}{2}$ — $5\frac{1}{4}$ 1910) получали подъ кожу въ постепенно (въ $1\frac{1}{2}$ —2 раза) возрастающихъ дозахъ *Natrium nucleinicum* *Merck'a* въ 10%-номъ растворѣ съ промежутками въ 3—7 дней.

До и послѣ каждого впрыскиванія производилось измѣреніе температуры тѣла и подсчетъ бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ. Послѣдній производился также и въ промежуткахъ между впрыскиваніями. Въмѣстѣ съ тѣмъ обращалось вниманіе на лейкоцитарную формулу. До начала опыта и въ концѣ его опредѣлялись у всѣхъ кроликовъ количество гемоглобина и красныхъ кровяныхъ тѣлецъ.

Указанное изслѣдованіе крови имѣло своей цѣлью, съ одной стороны, выясненіе вопроса о вліяніи нуклеиновой кислоты на упомянутыя составныя части крови, а съ другой стороны, состояніе лейкоцитоза служило мнѣ главнымъ показателемъ существующей или уже исчезнувшей реакціи организма на предшествующее впрыскиваніе.

Техника впрыскиваній и методика изслѣдованія крови.

Чтобы уже не возвращаться къ этому въ дальнѣйшемъ я наложу здѣсь въ краткихъ чертахъ всѣ необходимыя указанія относительно примѣнявшейся мною какъ на кроликахъ, такъ и на собакахъ техники впрыскиваній и методики изслѣдованія крови.

Для впрыскиваній примѣнялся 10—50%-ный растворъ *Natrii nucleinici* въ стерильномъ физиологическомъ растворѣ, приготовленный ex tempore и передъ самымъ впрыскиваніемъ еще разъ прокипяченный. 50%-ный растворъ удобнѣе впрыскивать еще теплымъ, такъ какъ по охлажденіи онъ становится довольно густымъ.

При впрыскиваніяхъ, само собою разумѣется, соблюдались всѣ правила асептики (стерильность посуды и шприца, тщательное мытье кожи и т. п.), и здѣсь же могу отмѣтить, что

за все время у животныхъ ни разу не наблюдалось никакихъ осложнений въ смыслѣ нагноенія.

Для внутривенныхъ впрыскиваній я пользовался венами ушной раковины, которая благодаря своему поверхностному положенію представляетъ въ этомъ отношеніи большое удобство. Опытъ показалъ, что внутривенное впрыскиваніе должно производиться сравнительно медленно, такъ какъ иначе возможны нѣкоторыя осложненія (см. примѣчанія къ таблицѣ № 4). При медленномъ же введеніи (въ теченіи 4—5 мин.) даже 20—40 к.с. 50%-наго раствора *Natrii nucleinici* собака оставалась совершенно спокойной и переносила ихъ безъ какихъ бы то ни было особыхъ непосредственныхъ явленій. — Собакѣ (№ 4), получавшей нуклеиновокислый натръ внутрь, этотъ послѣдній вводился черезъ желудочный зондъ.

Что касается изслѣдованія крови, то для опредѣленія гемоглобина я пользовался гемоглобинометромъ *Gowers-Sahli*, для сосчитыванія красныхъ и бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ—счетной камерой *Bürker'a*.

Въ виду того, что вопросъ о достоинствахъ этой камеры по сравненію съ общеизвѣстной камерой *Thoma-Zeiss'a* подробно изложенъ на русскомъ языкѣ въ диссертациі *Бельюшана*, я совершенно не буду касаться этой стороны дѣла. Отмѣчу только, что съ камерой *Bürker'a* работать гораздо удобнѣе и быстрѣе.

Для красныхъ кровяныхъ шариковъ, согласно указаніямъ *Bürker'a*, я считывалъ 80 малыхъ квадратовъ, а для бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ—100 большихъ. — Для счета красныхъ кровяныхъ тѣлецъ разбавлялась (1 : 200) 3%-нымъ растворомъ поваренной соли, а для счета бѣлыхъ (1 : 20)—2%-ной уксусной кислотой. По момъ наблюденіямъ, разбавленіе крови вмѣсто обычно примѣняемаго $\frac{1}{3}$ %-наго раствора уксусной кислоты 2%-нымъ — имѣетъ то преимущество, что при этомъ происходитъ всегда полное раствореніе красныхъ кровяныхъ тѣлецъ, и лейкоциты (собственно ихъ ядра) рѣзко выдѣляются, протоплазма же при этомъ слегка окрашивается въ желтоватый цвѣтъ.

Для вычисленія лейкоцитарной формулы (у кроликовъ) я пользовался мазками на предметныхъ стеклахъ и окраской по

Leishmann'y (5 мин. под раствором краски, а затем столько же времени по прибавлении к ней равного объема дистиллированной воды). Сосчитывал минимум 200 бляшек кровяных тельцев, при чем всё их разбил только на 3 категории: мононуклеары (большие и малые), полинуклеары (псевдоэозинофильные и эозинофильные) и переходные формы; базофильных же лейкоцитов, постоянно встречавшихся мнѣ въ небольшомъ числѣ (0,5—2%) въ крови кроликовъ, я относилъ, смотря по характеру ядра, то къ моно-, то къ полинуклеарамъ.

Наблюденія, произведенныя на кроликахъ.

Беря только среднее для 6 нормальныхъ кроликовъ, я получилъ слѣдующія величины для количества гемоглобина, красныхъ и бляшекъ кровяныхъ тельцевъ: гемоглобина 77% (minimum—74%, maximum 83%), красныхъ кровяныхъ тельцевъ—5.690.000 (minimum—4.670.000, maximum — 6.400.000), бляшекъ кровяныхъ шариковъ — 8.990 (minimum—6.150, maximum 14.400).

Эти величины весьма близки къ таковымъ *Goodall'a* и *Burnett'a* (см. *Furno*).

Къ концу опыта (черезъ 1 мѣсяць) изслѣдованіе крови дало слѣдующіе результаты (въ среднемъ):

Контрольные кролики. Кролики, получавшіе впрыскиванія *Natrii nucleinici*

Нб. краси. кров. шар.	Нб. краси. кров. шар.
75%	77%
4.700.000	4.770.000.

Отсюда можно заключить, что впрыскиванія *Natrii nucleinici* у кроликовъ не отражаются замѣтно на содержанія въ крови гемоглобина и красныхъ кровяныхъ тельцевъ. Наблюдаеся же пониженіе числа эритроцитовъ, одинаковое у контрольныхъ и опытныхъ кроликовъ, необходимо отнести на счетъ какой-то общей причины.

Что же касается остальныхъ данныхъ, то я привожу ихъ ради краткости въ видѣ слѣдующей таблицы:

ТАБЛИЦА № 1.

КРОЛИКИ.	Начальный вѣсъ въ гр.		Конечный вѣсъ въ гр.		Минимальная доза <i>Natrii nuclein.</i>	Максимальная доза <i>Natrii nuclein.</i>	Общее количество введеннаго <i>Natrii nucleinici.</i>	Максимальная температура.	Максимальный лейкоцитозъ.	Лейкоцитарная формула.			
	Оплодотворенные лейкоциты.	Моноцитарные лейкоциты.	Переходныя формы.										
Контрольные:													
№ 1	800	1158	—	—	—	—	39,6	7800	63,0	32,5	4,5		
№ 2	1290	1380	—	—	—	—	39,3	14400	65,9	31,7	2,4		
Опытные:													
№ 1	725	960	0,1	1,85	3,55	39,8	20400	39,0	58,0	3,0			
№ 2	715	1040	0,2	1,85	3,65	40,2	21200	38,0	60,0	2,0			
№ 3	1390	1405	0,2	2,0	6,4	40,5	20650	—	—	—			
№ 4	1240	1235	0,2	2,7	7,1	39,9	22700	—	—	—			

Прежде чѣмъ сдѣлать изъ этой таблицы нѣкоторые выводы, я долженъ отмѣтить слѣдующее обстоятельство: кроликъ № 3 черезъ 4 часа послѣ впрыскиванія 2 gr. *Natrii nucleinici* (20 к.с. 10% раствора), что соответствуетъ 1,4 гр. на kilo вѣса, обнаруживалъ рѣзкія явленія отравленія: t° 40,5° С, почти полная прострація, сильная одышка (160—180 въ мин.), фибриллярныя подергиванія въ мышцахъ (въ виду такого состоянія кроликъ былъ обезкровленъ).

Кроликъ № 4 палъ въ ночь послѣ впрыскиванія 2,7 гр. *Natrii nucleinici*, что соответствуетъ 2,2 гр. на kilo вѣса.

При вскрытіи того и другого кролика, кровъ отечности и нѣкоторой гипереміи на мѣстѣ впрыскиванія никакихъ патологическихъ измѣненій нельзя было отмѣтить.

При разсмотрѣніи таблицы № 1 можно видѣть, что подкожныя впрыскиванія *Natrii nucleinici* вызываютъ у кроликовъ повышеніе температуры тѣла и гиперлейкоцитозъ съ характеромъ полинуклеоза.

Дозы *Natrii nucleinici Merck'a* въ 1,5—2,0 гр. на kilo вѣса при подкожномъ введеніи являются для кроликовъ, по видимому, уже смертельными.

Перехода къ наиболѣе интересующему меня въ данномъ случаѣ вопросу объ измѣненіи нуклеолитической функции организма и опредѣляя содержание нуклеазы (относительно методики см. дальше) въ печени контрольныхъ и опытныхъ кроликовъ, я получилъ въ общемъ сходные результаты и привожу здѣсь для примѣра слѣдующую таблицу.

ТАБЛИЦА № 2.

Опредѣленіе нуклеазы въ печени кроликовъ.

Условия опыта: 0,5 гр. сухой печени + 0,5 гр. Natrii nucleinici въ 50 к. с. Aq. destill. Время дѣйствія фермента — 9 сутокъ при t° 37,5° С. Для опредѣленія неорганическаго фосфора было взято 5 к. с. смѣси.

КРОЛИКИ.		Непосредственно полученное количество Р ₂ O ₅ въ мг.	Количество Р ₂ O ₅ мг. соотвѣстно 0,5 гр. сухого органа.	Разница въ фермент. функции между опытною, и контрольною.	Разница въ сух. остаткѣ нуклеазы по сравнению съ нормой.	Та же разница въ ‰/о
Контрольный № 1.	Опыт.	6,70	67,20	57,06	—	—
	Контр.	1,01	10,14			
Опытный № 2.	Опыт.	9,76	97,76	82,55	25,49	+ 44,6
	Контр.	1,82	15,21			

Изъ этой таблицы вытекаетъ, что при подкожномъ вприскиваніи нуклеиновокислаго натра нуклеолитическая способность организма (печени) измѣняется и при томъ въ сторону усиленія.

Получивъ такого рода данныя, подтверждающія съ одной стороны, правильность намѣченнаго для разрѣшенія стоявшей передо мною задачи плана работы, а съ другой стороны, указывающія, повидимому, тотъ предѣль, до котораго возможно повышать количество вводимой въ организмъ нуклеиновой кислоты, я могъ приступить къ дальнѣйшимъ своимъ изслѣдованіямъ.

II

Наблюденія надъ собаками въ подготовительномъ періодѣ.

Главнымъ объектомъ для моихъ изслѣдованій были избраны собаки, съ одной стороны, въ виду ихъ относительной, по сравненію съ другими лабораторными животными, близости къ человѣку (по зоологической лѣтницѣ), а съ другой стороны, въ виду соображеній техническаго характера (величина животныхъ, удобство экспериментирования, достаточное количество материала для изслѣдованія).

Я имѣлъ въ своемъ распоряженіи 5 щенковъ-пуделей одного помета. Одинъ изъ нихъ оставался контрольнымъ, а 4-хъ остальныхъ, съ 2-хъ мѣсячнаго возраста, я началъ готовить по указанному выше плану, согласно принципу активной иммунизации, повторными введеніями въ организмъ нуклеиновокислаго натра (*Mercka*). По способу введенія собаки распределялись слѣдующимъ образомъ: собака № 1 (сука) получала Natrium nucleinumъ внутривенно; собака № 2 (сука) — внутривенно; собака № 3 (кобель) — подкожно; собака № 4 (кобель) — внутрь (per os). Относительно контрольной собаки (сука), кромѣ несомнѣнныхъ, мнѣ кажется, преимуществъ такого кровнаго контроля, отмѣчу, что она все время находилась въ одинаковыхъ съ опытными собаками условіяхъ въ смыслѣ общаго режима.

Въ ниже приведенныхъ таблицахъ (№№ 3, 4, 5, 6 и 7), иллюстрируется процессъ подготовки собакъ нуклеиновокислымъ натромъ и тѣ измѣненія со стороны общаго состоянія ихъ (вѣсъ, температура тѣла) и гл. обр. крови, которыя при этомъ наблюдались. Особое вниманіе обращалось на лейкоцитозъ, служившій мнѣ, особенно въ началѣ при малыхъ промежуткахъ между вприскиваніями, критеріемъ для опредѣленія срока слѣдующаго вприскиванія, производимаго лишь въ случаѣ возвращенія количества лейкоцитовъ къ нормѣ. Во избѣжаніе пищеварительнаго лейкоцитоза собаки передъ изслѣдованіемъ крови всегда оставались безъ пищи въ теченіи, по крайней мѣрѣ, 15—18 часовъ.

Измерение температуры после введения *Natrii nucleinici* производилось первый раз через 3—4 часа, второй раз на следующее утро (часов через 15—20). Первое после введения *Natrii nucleinici* определение количества бляшек кровяных шариков (цифры набраны жирным шрифтом) производилось обыкновенно часов через 15—20 (на следующее утро).

ТАБЛИЦА № 3.
Контрольная собака.

Даты.	Вес животного в гр.	Температура.	Количество Нб. в %/о/о.	Количество красных кровяных шариков.	Лейкоцитоз.
1910 г.					
12/x.	3750	38,6	62	4200000	10850
16/xi	6700	38,9	—	—	—
2/xii	7900	—	—	—	—
31 »	9800	38,6	—	—	8700
1911 г.					
11/i	11000	38,5	—	—	—
14/ii	12700	38,5	—	—	10100
5/iii	13900	—	—	—	—
21/iv	—	—	86	—	11150
9/v	14100	38,6	90	5100000	10050

Данные таблицы № 3, представляющая собою основные величины для сравнения, позволяют видеть, что при нормальных условиях у растущих щенков происходит непрерывное нарастание во всем (общая прибыль за все время наблюдения=276%_о), увеличение количества гемоглобина (в общем на 45,1%_о) и красных кровяных шариков (на 21,4%_о). Температура тела у щенков держится в среднем около 38,5—38,6° и не поднимается выше 38,9° С. Количество бляшек кровяных телец колеблется в очень незначительных пределах.

ТАБЛИЦА № 4.

Собака № 1. Способ введения внутривенный.

Цифры, напечатанные жирным шрифтом, обозначают количество бляшек кров. шариков после введения *Natr. nucleinici*.

Д а т ы.	Вес животного в гр.	Количество <i>Natrii nucleinici</i> про дозы в гр.	То же количество на килограмм жив. в гр.	Температура.	Лейкоцитоз.	Количество Нб в %/о/о.	Количество красных кровяных шариков.
1910 г.							
12/x	3750	—	—	—	10050	65	3860000
15/xi	6350	0,1	0,016	38,5	14850	—	—
16 »	—	—	—	38,5	14700	—	—
20 » ¹⁾	6025	0,2	0,033	38,6	13000	—	—
21 »	—	—	—	38,8	13850	—	—
22 »	—	—	—	—	10300	—	—
26 »	6600	0,5	0,076	39,0	—	—	—
27 »	—	—	—	38,5	16300	—	—
2/xii	7400	1,0	0,13	39,0	15600	—	—
3 »	—	—	—	39,0	22950	—	—
8 » ²⁾	7900	2,0	0,25	39,0	12200	—	—
9 »	—	—	—	39,2	17950	—	—
10 »	—	—	—	—	17900	—	—
11 »	—	—	—	—	15150	—	—
18 »	8600	3,0	0,35	38,7	13000	—	—
19 »	—	—	—	38,6	15750	—	—
29 »	—	—	—	—	10150	82	5070000
30 » ³⁾	9000	5,0	0,55	—	—	—	—
31 »	—	—	—	39,0	21600	—	—
1911 г.							
17/i	—	—	—	—	14050	—	—
22 » ⁴⁾	9600	8,0	0,83	39,0	—	—	—
23 »	—	—	—	38,6	—	—	—
5/iii ⁵⁾	10600	10,0	0,94	39,8	11600	—	—
6 »	—	—	—	39,4	—	—	—
7 »	10500	—	—	39,0	27600	—	—
13 »	11000	—	—	—	—	—	—

¹⁾ 20/xi. Падение во всем случайного характера (собака получала мясо неволе обычного).

²⁾ 8/xii. Тотчас после введения *Natrii nucl.* (5 куб. см. 40% раствора) собака проявила интоксикацию; заметных судорог и онемения не было. В дальнейшем собака чувствовала себя обычно.

³⁾ 30/iii. 10 куб. см. 50%_о раств. вводится медленно, приблизительно по 1 см. 5 мин. Никаких расстройств. Также и при всех дальнейших инъекциях.

⁴⁾ 22/ii. Пауза. Сильная жажда, потеря аппетита.

⁵⁾ 5/iii. Idem.

Д а т ы .	Весъ животнаго въ гр.	Количество нуклеиновогосоед. вост. въ гр.	То же количество на долю нуклеиновогосоед. въ гр.	Температура.	Лейкоцитозъ.	Количество Нб. въ %/о.	Количество красныхъ кровяныхъ шариковъ.
1911 г.							
13/iv	12400	—	—	—	—	—	—
16 ^{*)}	12300	18,45	1,5	40,3	14650	94	5330000
17 ^{*)}	—	—	—	38,2	31750	—	—
18 ^{*)}	—	—	—	38,4	46100	—	—
19 ^{*)}	—	—	—	—	26100	—	—
20 ^{*)}	—	—	—	—	12850	95	—
21 ^{*)}	—	—	—	—	10150	—	—
22 ^{*)}	11200	—	—	—	—	—	—

При рассмотрѣнн таблицы № 4 можно видѣть, что собака въ общемъ правильно нарастала въ вѣсъ (общая прибыль въ вѣсъ за все время наблюденн=228^{*)}о). Количество гемоглобина въ крови увеличилось на 44,5^{*)}о и красныхъ кровяныхъ шариковъ на 38^{*)}о; почти послѣ каждаго выпрыскиванн наступало болѣе или менѣе значительное повышение температуры и увеличеннн числа бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ. Далѣе обращаетъ на себя вниманнн извѣстный параллелизмъ между количествомъ введеннаго въ кровь нуклеиновокислаго натра и реакцей организма, поскольку эта послѣдняя проявляется въ нарушеннн общаго самочувствнн, въ повышеннн температуры тѣла и появленнн гиперлейкоцитоза.

Въ теченнн 5 мѣсяцевъ собака № 1 получала въ общемъ 48.25 гр. нуклеиновокислаго натра. Максимъ повышеннн температуры 40.3^{*)} С., максимумъ гиперлейкоцитоза 46.100 (+214,6^{*)}о) приходится на послѣднее выпрыскиванн.

Изъ таблицы № 5 вытекаетъ, что нарастанн въ вѣсъ происходило почти безъ перерыва (общая прибыль въ вѣсъ=290,3^{*)}о); наблюдалось прогрессивное увеличеннн количества гемоглобина (въ общемъ на 46,9^{*)}о) и количества красныхъ

^{*)} 16/iv. Уже черезъ 1 часъ собака спучная, вялая, не ѣсть. Черезъ 3 часа тоже, т^{*)} 40,3^{*)}, поносъ.
^{*)} 17/iv. То же; апатичъ; почти не реагируетъ на окружающее, немного кая, вечеромъ — проста.
^{*)} 18/iv. Собака веселѣе.
^{*)} 19/iv. Видѣтъ себя, каякъ обычн.

ТАБЛИЦА № 5.

Собака № 2. Способъ введенн внутривъришннн.

Д а т ы .	Весъ животнаго въ гр.	Количество Натра введеннаго про дост. въ гр.	То же количество на долю нуклеиновогосоед. въ гр.	Температура.	Лейкоцитозъ.	Количество Нб. въ %/о.	Количество красныхъ кровяныхъ шариковъ.
1910 г.							
12/x	3100	—	—	38,5	11250	66	397000
15/xi	6200	0,25	0,04	39,2	15700	—	—
16 ^{*)}	—	—	—	38,5	15200	—	—
20 ^{*)}	5325	0,5	0,09	39,2	11350	—	—
21 ^{*)}	—	—	—	38,9	19450	—	—
22 ^{*)}	—	—	—	—	10100	—	—
26 ^{*)}	6000	1,0	0,17	39,3	—	—	—
27 ^{*)}	—	—	—	38,6	16700	—	—
2/xii	6700	2,0	0,3	39,2	14300	—	—
3 ^{*)}	—	—	—	38,5	29250	—	—
8 ^{*)}	7650	3,0	0,39	38,9	15050	—	—
9 ^{*)}	—	—	—	39,0	16550	—	—
10 ^{*)}	—	—	—	—	18950	—	—
11 ^{*)}	—	—	—	—	14100	—	—
18 ^{*)}	8150	5,0	0,61	38,9	15550	—	—
19 ^{*)}	—	—	—	38,3	18700	—	—
30 ^{*)}	8550	8,0	0,93	—	12450	85	4660000
31 ^{*)}	—	—	—	38,8	22050	—	—
1911 г.							
11/i	9600	—	—	—	—	—	—
17 ^{*)}	—	—	—	—	14750	—	—
22 ^{*)}	9750	10,0	1,02	38,8	—	—	—
1911 г.							
5/iii	10650	12,5	1,16	39,7	6500	—	—
6 ^{*)}	—	—	—	39,3	—	—	—
7 ^{*)}	10650	—	—	38,8	19450	—	—
13 ^{*)}	10980	—	—	—	—	—	—
19/iv	13200	—	—	—	10700	97	5690000
26 ^{*)}	12100	18,5	1,5	38,9	—	—	—
27 ^{*)}	—	—	—	38,8	19050	—	—
28 ^{*)}	—	—	—	—	21200	—	—

^{*)} 20/xi. Паденн въ вѣсъ случайн. характера—недостаточное питанн.
^{*)} 30/xi. Послѣ выпрысканн. заблжно нарушеннн самочувствнн: вялость, потеря аппетита.
^{*)} 22/i. Идемъ.
^{*)} 26/iv. Уже черезъ 1 часъ спучная, вялая, не ѣсть.
^{*)} 27/iv. Часовъ черезъ 12—самочувствнн удовлетворительн.

кровяных тѣлец (на 43,3⁰/_о); въ среднемъ наибольшее повышение температуры наблюдалось при первыхъ впрыскиванияхъ, и maximum гиперлейкоцитоза (+104,5) приходится на 4-ое впрыскивание (2 гр. Natrii nucleinici). При дальнейшихъ же впрыскиванияхъ за исключениемъ предпоследняго, несмотря на большія дозы, сколько-нибудь замѣтнаго повышения температуры не наблюдалось. Слѣд., при внутрибрюшинномъ способѣ введения нуклеиновокислаго натра указанного для собаки № 1 параллелизмъ не замѣчается. Собака № 2 въ теченіи 5 1/2 мѣсяцевъ получила въ общемъ 60,40 гр. нуклеиновокислаго натра.

ТАБЛИЦА № 6.

Собака № 3. Способъ введения подкожный.

Д а т ы.	Вѣсъ животнаго въ гр.	Количество Natrii nucleinici продозы въ гр.	То же количество на килограммъ жив. вѣса гр.	Температура.	Лейкоцитозъ.	Количество Нб. въ % ⁰ / _о .	Количество красныхъ кровяныхъ шарикахъ.
1910 г.							
12/x	8100	—	—	38,6	11650	67	4260000
27 »	4900	0,1	0,02	38,9	—	—	—
28 »	—	—	—	39,0	20250	—	—
29 »	—	—	—	—	17450	—	—
1/xi	5100	0,5	0,1	—	19250	—	—
2 »	—	—	—	—	25850	—	—
3 »	—	—	—	—	29350	—	—
4 »	—	—	—	—	16650	—	—
9 »	6200	1,0	0,19	—	—	—	—
10 »	—	—	—	39,2	—	—	—
15 »	5480	2,0	0,37	—	13750	—	—
16 »	—	—	—	38,7	22950	—	—
20 »	5980	3,0	0,5	39,1	12300	—	—
21 » ¹⁾	—	—	—	38,9	22650	—	—
22 »	—	—	—	—	18000	—	—
26 »	6500	4,0	0,61	—	—	—	—
27 »	—	—	—	38,6	17800	—	—
2/xii	7100	5,0	0,7	39,0	16750	—	—
3 »	—	—	—	39,1	31100	—	—
8 »	7800	7,5	0,96	39,0	—	—	—
9 » ²⁾	—	—	—	39,4	23900	—	—
10 »	—	—	—	—	16350	—	—

¹⁾ 21/ii. На животѣ, около мѣста впрыскиванія, припухлость велѣч. съ курное яйцо. Самоушибаніе по плутому.

²⁾ 9/iii. Замѣтно нарушеніе самоушибанія: собака скукала, плакала.

Д а т ы.	Вѣсъ животнаго въ гр.	Количество Natrii nucleinici продозы въ гр.	То же количество на килограммъ жив. вѣса гр.	Температура.	Лейкоцитозъ.	Количество Нб. въ % ⁰ / _о .	Количество красныхъ кровяныхъ шарикахъ.
1910 г.							
11 »	—	—	—	—	21200	—	—
18 »	8100	10,0	1,23	39,4	17750	—	—
19 » ¹⁾	—	—	—	35,8	21450	—	—
29 »	—	—	—	—	17850	83	4990000
1911 г.							
11/i	9900	15,0	1,61	39,1	13800	—	—
12 » ²⁾	—	—	—	39,3	11250	—	—
13 » ³⁾	—	—	—	—	29200	—	—
14 » ⁴⁾	—	—	—	—	19250	—	—
21/ii	12600	9,0	1,43	38,8	16150	—	—
22 »	—	9,0	—	39,0	19500	—	—
23 »	—	—	—	—	29050	—	—
5/iii	13650	—	—	—	—	—	—
22 »	13700	20,5	1,5	—	12800	87	5720000
23 » ⁵⁾	черезъ 6 ч.	—	—	39,5	19300	—	—
23 » ⁶⁾	—	—	—	39,5	16900	—	—
24 » ⁷⁾	—	—	—	38,7	27350	—	—
25 »	12425	—	—	38,8	19100	—	—
26 »	—	—	—	38,7	13250	—	—
28 »	—	—	—	—	13850	—	—
29 »	12225	—	—	—	14450	—	—

Таблица № 6 показываетъ, что при подкожномъ введеніи нуклеиновокислаго натра увеличеніе вѣса у растущей собаки происходитъ безъ перерыва (общая прибыль въ вѣсѣ за время наблюденія = 294,3⁰/_о), наростаетъ также количество гемоглобина (за все время наблюденія на 29,8⁰/_о) и красныхъ кровяныхъ тѣлецъ (на 34,3⁰/_о); повышение температуры въ общемъ болѣе или менѣе одинаковое наблюдается при каждомъ

¹⁾ 19/xii. Idem.

²⁾ 12/i. Въ подкожной клетчаткѣ живота ниже мѣста впрыскиванія значительной величины (проблѣз. съ кулакъ взрос. человека) опухоль гѣстоватой консистенціи, чувствительна при давленіи.

³⁾ 13/i. Припухлость на животѣ едва опредѣлима.

⁴⁾ 14/i. Припухлости ни слѣдѣ.

⁵⁾ 22/ii. Черезъ 6 час. на животѣ опухоль гѣстоватой консистенціи, довольно большой кулакѣ. Собака вялая, «болѣзля».

⁶⁾ 23/ii. Опухоль уменьшилась вдвое. Собака веселѣе.

⁷⁾ 24/ii. Опухоль печенка.



выскакивания, и гиперлейкоцитоз почти при всѣхъ выскакиванияхъ достигаетъ приблизительно одной и той же максимальной абсолютной величины, при чемъ наибольшей—31.000 (+97,4%) соответствуетъ 7-му выскакиванию (5 гр. Natrii nucleinici).

Собака № 3 въ теченіи 5 1/2 мѣс. получила въ общемъ 86,65 гр. нуклеиновокислаго натра.

Относительно лейкоцитоза необходимо отмѣтить слѣдующую особенность, наблюдающуюся съ извѣстной правильностью при большихъ дозахъ (3 послѣднихъ выскакивания) нуклеиновокислаго натра: на другой день послѣ выскакивания—только незначительный гиперлейкоцитозъ или даже нѣкоторый гипоплейкоцитозъ; одновременно съ этимъ на мѣстѣ выскакивания—значительный инфильтратъ; на 2-ые сутки послѣ выскакивания въ крови обнаруживается максимальный (для данного выскакивания) гиперлейкоцитозъ, инфильтратъ же на мѣстѣ выскакивания исчезаетъ; на 3-и сутки гиперлейкоцитозъ еще держится, и на 4-ые сутки лейкоцитарная кривая возвращается къ нормѣ.

На основаніи этихъ наблюденій рисуется слѣдующая картина явленій, происходящихъ при всасываніи введеннаго подъ кожу нуклеиновокислаго натра: этотъ послѣдній, проявляя свое хемотактическое дѣйствіе и вызывая притокъ лейкоцитовъ къ мѣсту выскакивания, обуславливаетъ въ крови состояніе относительнаго гипоплейкоцитоза. Вместе съ тѣмъ нуклеиновая кислота оказываетъ стимулирующее вліяніе на кровезворные органы (такъ, при послѣднемъ выскакиваніи уже черезъ 6 час. въ крови наблюдался довольно значительный гиперлейкоцитозъ), но усиленная работа послѣднихъ маскируется тѣмъ, что лейкоциты въ громадномъ количествѣ устремляются къ мѣсту выскакивания (образованіе инфильтрата); въ крови же въ это время мы наблюдаемъ гипоплейкоцитозъ или только очень незначительный гиперлейкоцитозъ. Затѣмъ лейкоциты, захвативъ нуклеиновую кислоту, возвращаются въ кровяное русло, и на 3-й день послѣ выскакивания одновременно съ исчезновеніемъ (рассасываніемъ) инфильтрата можно наблюдать значительный гиперлейкоцитозъ.

Такимъ образомъ, приведенное здѣсь наблюденіе, мнѣ кажется, съ большою наглядностью обнаруживаетъ тотъ механизмъ, путемъ котораго происходитъ усвоеніе парентерально

введенной нуклеиновой кислоты, съ одной стороны, и значеніе лейкоцитозъ въ этомъ механизмѣ, съ другой.

ТАБЛИЦА № 7.

Собака № 4. Способъ введенія—въ желудокъ.

Дата.	Вѣсъ животнаго въ гр.	Количество Natrii nucleinici про дозы въ гр.	То же въ процентѣ на килограммъ жив. въ гр.	Температура.	Лейкоцитозъ.	Количество, П. в. %/о	Количество кровяныхъ шариковъ.
1910 г.							
12/x	2900	—	—	—	13850	60	4070000
17/xi	6000	—	0,17	38,8	13700	—	—
18 »	—	1,0	—	—	17550	—	—
20 »	—	—	—	—	13350	—	—
26 »	6025	2,0	0,33	38,8	14100	—	—
27 »	—	—	—	38,7	13350	—	—
2/xii	6900	3,0	0,43	38,5	26700	—	—
3 »	—	—	—	39,0	16550	—	—
8 »	7300	5,0	0,68	38,9	15200	—	—
9 »	—	—	—	39,0	15350	—	—
10 »	—	—	—	—	16050	—	—
11/xii	—	—	—	—	—	—	—
18 »	7700	8,0	1,03	38,8	—	—	—
19 »	—	—	—	38,9	16050	—	—
30 »	—	—	—	—	12800	83	4630000
1911 г.							
11/i ¹⁾	8850	13,0	1,47	39,0	13350	—	—
12 »	—	—	—	39,0	17400	—	—
13 »	—	—	—	38,8	23150	—	—
14 »	—	—	—	—	14200	—	—
22/ii	10300	15,0	1,46	38,5	11840	—	—
23 » ²⁾	—	—	—	38,7	1 950	—	—
5/iii	11920	—	—	—	—	—	—
26 »	11525	17,25	1,5	38,9	11000	85	5360000
27 » ³⁾	—	—	—	39,1	17400	—	—
28 » ³⁾	—	—	—	38,7	14900	—	—
29 »	—	—	—	38,7	12100	—	—
1/iv	11200	—	—	—	—	—	—

Изъ таблицы № 7 видно, что при внутреннемъ примѣненіи нуклеиновокислаго натра собака правильно нарастала въ вѣсѣ

¹⁾ 11/4. Замѣтнохъ нарушеній самоустойчивости въ зависимости отъ введенія Natrii nucleinici не отмѣчается.

²⁾ 27/ii. Помесъ.

³⁾ 28/iii. Стулъ нормальной консистенціи.

(общая прибыль в вѣсѣ за время наблюденія = 286,2%)^{а)}, в крови наблюдалось постепенное увеличеніе количества гемоглобина (въ общемъ на 41,6%) и красныхъ кровяныхъ тѣлецъ (на 30,9%); температура тѣла послѣ введенія нуклеиновой кислоты замѣтно не измѣняется, но, какъ правило, наступаетъ, болѣею частью, незначительный гиперлейкоцитозъ; максимумъ послѣдняго (+73,9%) приходится на 3-ье введеніе нуклеиновокислаго натра (=3.0 gr.).

Сопоставляя данныя, относящіяся къ подготовкѣ собакъ нуклеиновокислымъ натромъ, я остановился сначала на вопросѣ о вліяніи такой подготовки на ихъ общее развитіе, вѣсѣ тѣла и на составъ крови въ смыслѣ содержанія гемоглобина и красныхъ кровяныхъ тѣлецъ.

И вѣсѣ тѣла, и количество гемоглобина и красныхъ кровяныхъ шариковъ у всѣхъ собакъ (контрольной и опытныхъ) за все время наблюденія, какъ правило, постепенно нарастали. Первое послѣдованіе крови было произведено щенкамъ въ возрастѣ около одного мѣсяца. Если взять среднее для всѣхъ 5 щенковъ, то получаются слѣдующія величины:

Вѣсъ—3320 gr., количество гемоглобина—64%, количество красныхъ кровяныхъ шариковъ—4.072.000.

Въ концѣ наблюденія тѣ же данныя представляются по отдѣльнымъ собакамъ и въ среднемъ для опытныхъ собакъ въ слѣдующемъ видѣ:

	Контрольн. собака.	Опытныя собаки:				Среднее для опыти. собакъ.
		№ 1.	№ 2.	№ 3.	№ 4.	
Вѣсѣ тѣла gr. . .	14,100 ^{*)}	12,300	12,100	12,225	11,300	12,000
Количество гемоглобина въ %	90%	94	97	87	85	90,7%
Колич. красныхъ кровян. шар. въ тыс.	5,100	5,330	5,690	5,720	5,360	5,525
Колич. бѣлыхъ кров. шариковъ.	10,050	14,650	10,700	12,800	11,000	12,300

^{а)} Контрольная собака имѣла наибольшій вѣсѣ по сравненію со всѣми остальными собаками и передъ началомъ подготовительнаго періода: контрольная—6.700 gr., собака № 4, напр.—6.000 (см. таблицы).

Примечаніе. Эти величины количества гемоглобина, красныхъ и бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ близки къ тѣмъ, которыя даются для собакъ *Goodall*’а: гемоглобина—90%, красныхъ кровяныхъ шариковъ—5.599.000, бѣлыхъ—19.500 (см. *Figuro*).

Если выразитъ въ процентахъ по отношенію къ первоначальнымъ величинамъ то нарастаніе во вѣсѣ тѣла, въ количествѣ гемоглобина и количествѣ красныхъ кровяныхъ тѣлецъ, которое произошло за весь періодъ наблюденія, то получаютя слѣдующія отношенія:

	Контрольн. собака.	Опытныя собаки:				Среднее для опыти. собакъ.
		№ 1.	№ 2.	№ 3.	№ 4.	
Вѣсѣ	276% ^{*)}	228%	290,3%	294,3%	286,2%	274,7%
Количество гемоглобина	45,1%	44,5%	46,5%	29,8%	41,6%	40,7%
Количество красн. кров. шариковъ.	21,4%	38,0%	43,3%	34,3%	30,9%	36,6%

Я не останавливаюсь на отдѣльныхъ собакахъ, такъ какъ на основаніи одного только случая трудно приписывать тѣ въ общемъ очень небольшія уклоненія отъ среднихъ величинъ, которыя у нихъ наблюдаются, особымъ условіямъ опыта, и возьму для сравненія съ контролемъ лишь среднія величины для всѣхъ опытныхъ собакъ.

Судя по тому, что нарастаніе во вѣсѣ животныхъ, получавшихъ нуклеиновокислый натръ, въ общемъ не уклоняется отъ нормальныхъ отношеній, нужно признать, что примѣнявшійся мною способъ подготовки животныхъ нуклеиновой кислотой по принципу активной иммунизации не отражается замѣтно на общемъ развитіи растущаго организма.

Что касается состава крови, то здѣсь какъ будто бы происходитъ нѣкоторое уклоненіе отъ нормы, а именно: у собакъ, получавшихъ нуклеиновокислый натръ, въ среднемъ содержаніе гемоглобина то же, что и въ нормѣ, количество же красныхъ кровяныхъ тѣлецъ—нѣсколько болѣе. Если взять процессъ нарастанія въ крови этихъ ея составныхъ частей, то оказывается, что нарастаніе гемоглобина у опытныхъ собакъ нѣ-

^{*)} См. выписку на стр. 114.

сколько меньше, чем у контрольной собаки, а нарастание красных кровяных телец наоборот выражено заметно сильнее (на 15,2%), чем в норме.

Исходя из этих данных, по моему мнению, нельзя признать за нуклеиновой кислотой прямого стимулирующего действия на кроветворную функцию организма в той ее части, которая заведывает продукцией гемоглобина и его носителей — красных кровяных телец, и тот плюс в количестве последних, который дают опытным животным по сравнению с контрольной собакой, мне кажется, можно было бы объяснить, как результат сочувственного усиления продукции эритроцитов под влиянием повышенной деятельности «лейкоцитарного» кроветворного аппарата.

Следовательно, и на основании собственных наблюдений я прихожу в этом отношении к тому же выводу, который, по моему мнению, вытекает и из литературных данных по этому вопросу (см. стр. 38).

Точно также мои наблюдения находятся в полном согласии с литературными данными относительно влияния препаратов нуклеиновой кислоты на лейкоцитарный состав крови. При различных способах введения нуклеиновокислого натрия, как правило, наблюдался мною больше или меньше значительный гиперлейкоцитоз.

Взяв за норму среднее для контрольной собаки — 10.170 белых кровяных телец — и выражая в процентах нарастание количества лейкоцитов сверх этой величины, можно видеть, что наибольший гиперлейкоцитоз наблюдается при внутривенном способе введения нуклеиновокислого натрия: + 353,3%, затем следуют — подкожное введение: + 204,8, внутривисцеральное: + 187,6%, и введение через желудочно-кишечный канал: + 162,5%.

Не останавливаясь на различных деталях, я позволю себе обратить внимание еще только на два обстоятельства: 1) лейкоцитарная кривая у всех опытных собак держится вообще и вне периода непосредственного влияния введенного нуклеиновокислого натрия на более высоком уровне по сравнению с такой же кривой контрольной собаки; 2) максимум гиперлейкоцитоза, за исключением собаки № 1, получавшей нуклеино-

кислый натрий внутривенно, наблюдался у всех остальных собак в начальных стадиях подготовительного периода.

Это последнее обстоятельство интересно в том отношении, что оно свидетельствует о быстром «привыкании» организма к нуклеиновой кислоте, о наступлении в нем известного «иммунитета» к дальнейшему введению значительно больших ее количеств.

О таком привыкании или «иммунитете» к нуклеиновой кислоте в отношении влияния последней на кровяное давление и свертываемость крови (у собак) говорят в своей работе *Mendel, Underhill u White*.

На чрезвычайно быстрое привыкание указывает также *Donath* (у прогрессивных паралитиков), судивший о нем по интенсивности температурной реакции в ответ на подкожные впрыскивания нуклеиновокислого натрия.

Что касается температуры тела, то при всех способах введения нуклеиновокислого натрия мною наблюдались почти всякий раз некоторое повышение по сравнению с нормой (= 38,5—38,6°C), наименьшее — при введении через желудочно-кишечный канал (до 0,5°C) и наибольшее — при внутривенном (до 1,5—1,7°C).

Какой либо определенной связи между повышением температуры тела, с одной стороны, и лейкоцитозом и количеством введенной нуклеиновой кислоты, с другой, — уловить не удается, но все-же между ними существует известный параллелизм в том смысле, что максимум и минимум гиперлейкоцитоза и максимум и минимум повышения температуры наблюдались у одних и тех же собак (№ 1 и № 4), и максимальное повышение температуры наблюдалось при максимальных же дозах нуклеиновой кислоты.

Начиная с доз нуклеиновокислого натрия, близких к 1 гр. на кило веса животных, при парентеральном введении можно было наблюдать больше или менее резкое нарушение общего состояния: уже через несколько часов собаки становились вялыми, апатичными, отказывались от пищи и вообще производили впечатление тяжело «больных». Собака № 1, получившая в последний раз 18.45 гр. (1.5 гр. на кило веса) в вену, представляла уже угрожающие симптомы отравления:

рѣзкая слабость (все время лежить); почти полное отсутствие реакціи на окружающее; поносъ и рвота (однократные). Такимъ образомъ, повидимому, 1,5 gr. Natrii nucleinici Merck'a на kilo вѣса собаки, какъ и у кроликовъ, является своего рода предѣльной величиной, по крайней мѣрѣ, при внутреннемъ способѣ введенія.

Собака № 4, получавшая Natrium nucleinicum внутрь, даже при дозѣ въ 1,5 gr. на kilo, не обнаруживала замѣтныхъ расстройствъ въ общемъ состояніи (наблюдался только поносъ).

III.

Ислѣдованіе обмѣна.

При ислѣдованіи обмѣна я имѣлъ въ виду, главнымъ образомъ, пуриновый обмѣнъ и опредѣлялъ поэтому всѣ продукты этого послѣдняго, входящія въ составъ мочи, т. е. мочевую кислоту, пуриновые основанія и аллантоинъ, а затѣмъ для общей ориентировки въ состояніи азотистаго обмѣна опредѣлялъ валовой N и N мочевины и, кромѣ того, валовой фосфоръ мочи.

Что касается методики ислѣдованія, то приведу здѣсь лишь необходимыя указанія.

За нѣсколько дней (5—6) передъ введеніемъ нуклеиновокислаго натра, собаки, подвергнувшись такому ислѣдованію, изолировались каждая въ отдѣльную кѣлѣтку и получали опредѣленную пишу въ опредѣленномъ количествѣ. Въ теченіи 3 сутокъ до—и 6 сутокъ послѣ дачи нуклеиновокислаго натра моча собиралась посуточно, и для излѣдованія соединялась обыкновенно за 3-хъ сутокный періодъ.

Валовой N и N мочевины опредѣлялись по общеупотребительнымъ способамъ *Kjeldal'a* и *Бородина*. Фосфоръ опредѣлялся по описанному ниже способу *Neumann'a*. N мочевои кислоты и пуриновыхъ основаній—по способу *Kruger-Schmid'a*, какъ этотъ способъ описанъ въ руководствѣ *Hoppe-Seyler'a*; на русскомъ языкѣ онъ подробно описанъ, между прочимъ, въ диссертациі *Мезертицкаго* (стр. 138), почему я и ограничусь здѣсь только этими ссылками.

Аллантоинъ опредѣлялся по способу *Wiechowski'а* (Beitragē zur chem. Physiol. u. Pathol. 11. s. 109. 1908). Не входя въ подробное изложеніе этого способа, я укажу только на его принципъ: 0,5% растворъ уксуснокислой ртути въ присутствіи большого количества уксуснокислаго натра изъ мочи, очищенной предварительно фосфорно-вольфрамовой кислотой (отъ органическихъ основаній и амміака), свинцовымъ уксусомъ (отъ фосфорной и сѣрной кислотъ) и уксуснокислымъ серебромъ (отъ хлора), осаждаетъ только аллантоинъ и при томъ осаждаетъ его вполне.

Всякій разъ моча ислѣдовалась качественно на бѣлокъ и сахаръ: результатъ всегда отрицательный.

Такія ислѣдованія обмѣна были произведены мною у всѣхъ собакъ въ различные сроки подготовительнаго періода и показали въ общемъ аналогичные результаты. Ниже, въ таблицѣ № 8, привожу, въ качествѣ примѣра, данныя, полученныя для собакъ № 1 и 2 при введеніи имъ большихъ дозъ нуклеиновокислаго натра. Въ этихъ таблицахъ мною вычислены: процентное отношеніе N различныхъ компонентов пуринового обмѣна къ валовому пуриновому N, отношеніе N мочевои кислоты къ N пуриновыхъ основаній, количество остаточнаго N (валовой N безъ N мочевины и N пуриновыхъ тѣлъ) и его процентное отношеніе къ валовому N.

При разсмотрѣнн таблицъ № 8 (см. стр. 120) обращаютъ на себя вниманіе слѣдующія отношенія.

Количество выводимыхъ мочою послѣ дачи нуклеиновокислаго натра пуриновыхъ тѣлъ замѣтно повышается, и хотя значительно большая часть ихъ, какъ и въ нормѣ, выдѣляется въ видѣ аллантоина, однако относительное повышеніе выпадаетъ главнымъ образомъ на долю пуриновыхъ основаній и мочевои кислоты. Отношеніе N мочевои кислоты къ N пуриновыхъ основаній, будучи при нормальныхъ условіяхъ величиной довольно постоянной (1 : 0,4—0,56), измѣняется въ опредѣленномъ направленіи и даже можетъ извращаться (соб. № 1).

При этомъ интересно, что такое повышеніе сравнительно далеко не покрываетъ собою того количества пуриновыхъ основаній, которое было введено съ Natrium nucleinicum: собака № 1, получившая 0,69 gr. N пуриновыхъ основаній, выдѣ-

ТАБЛИЦА № 8.

Д а т ы.	Весъ въ кг.	Д і е т а.	Количество Натр. прецелиты въ гр.	Количество мочеи въ куб. см.	Валовой N въ гр.	N мочевины въ гр.	N в мочеи		Сумма пуринового N въ мг.	Отнош. N мочеи къ N гуанин. основани.	Остаточ. N въ гр. и его % отгол. къ валов. N.	Валовой фосфоръ въ гр. P ₂ O ₅ .	
							в мочеи	в экскр.					
Собака контрольная.													
16/п	12,75	600 к. см. орн.	—	470	15,65	14,06	13,0	5,5	366,0	384,5	1:0,42	1,2	2,82
17 »	—	500 гр. корма.	—	590									
18 »	—	—	—	470									
Собака № 1 внутривенно.													
19/п	—	Т а ж е.	1,08 гр. N. 0,69 гр. N гуанин. осн. 1,43 гр. N P ₂ O ₅ .	375	17,01	13,78	15,99	6,56	336,2	358,7	1:0,4	2,66	2,10
20 »	—			330									
21 »	—			620									
22 »	9,6			500									
23 »	—			700									
24 »	—			480									
25 »	—			540									
26 »	—			380									
27 »	—			450									
28 »	—			—	450								
Собака № 2 внутрибрюшно.													
19/п	—	Т а ж е.	1,35 гр. N. 0,86 гр. N гуанин. осн. 1,79 гр. N P ₂ O ₅ .	600	15,25	11,73	11,87	6,65	318,2	336,5	1:0,56	2,85	1,92
20 »	—			450									
21 »	—			375									
22 »	9,75			10,0									
23 »	—			510									
24 »	—			640									
25 »	—			380									
26 »	—			430									
27 »	—			380									
28 »	—			480									

лила избытка сверх нормы, т. е. сверх соответственного количества за тот же промежуток до выскливания, лишь 0,48 гр. (следовательно, на 31,8% меньше введенного количества); собака № 2, получившая 0,86 гр. N пуриновых оснований, выдѣлила избытка—также 0,48 гр., т. е. на 44,2% меньше введенного.

Количество остаточного N въ мочѣ послѣ введенія нуклеиновокислого натра значительно уменьшается (приблизительно на 50%).

Количество валового N главнымъ образомъ на счетъ N мочевины и количества валового фосфора значительно увеличиваются, далеко превосходя тотъ избытокъ N (въ 8—10 разъ) и фосфора (въ 2—2½ раза), который вводится въ организмъ въ видѣ нуклеиновокислого натра, и такое увеличение, безъ сомнѣнія, можетъ зависетьъ только отъ повышения процессовъ тканевого обмена, отъ усиленного распада N и P—содержащихъ веществъ.

Все это вмѣстѣ взятое создаетъ впечатлѣніе, что наряду съ усиленіемъ процессовъ тканевого обмена происходитъ и болѣе полное окисленіе азотистыхъ продуктовъ. Меньшее по сравнению съ введеннымъ количествомъ выдѣленіе пуриновыхъ тѣлъ, по всей вѣроятности, объясняется переводомъ ихъ въ высше продукты окисленія (мочевина) и можетъ служить вмѣстѣ съ тѣмъ косвеннымъ опроверженіемъ того положенія, что аллантоинъ въ организмѣ млекопитающихъ является конечнымъ продуктомъ пуринового обмена. Такимъ образомъ, можно думать, что введеніе въ животный организмъ по принципу активной иммунизации нуклеиновой кислоты обуславливаетъ не только усиленіе тканевого обмена (азотистого и фосфорного), но и болѣе совершенное использование продуктовъ этого обмена.

Подобное же повышение обмена (пуринового) отмѣчаетъ Schüttenhelm при введеніи собакъ 2,5 гр. нуклеиновой кислоты въ вену. Интересны также въ этомъ отношеніи опыты Heilner'a, который при подкожномъ введеніи мочевины въ физиологическомъ растворѣ (но не въ дистиллированной водѣ) могъ установить на кроликахъ значительное (въ среднемъ на 53,4%) повышение бѣлкового обмена. То же самое наблюдали у че-

ловка *Soetbeer* и *Ibrahim* (прив. по *Heilner'y*) при подкожном введении мочевой кислоты.

Все эти наблюдения интересны и с биохимической точки зрения. Не подлежит сомнению, что продукты обратного метаморфоза не являются для организма вполне индифферентными веществами (см. напр., *Либшиц*), и весьма вероятно, что многие из них играют в организм известную роль в регуляции, напр., тех же химических процессов, которыми они обязаны своим возникновением, как в данном случае.

Имея в виду интересные наблюдения *Мезерницкаго* относительно мочегонного действия нуклеиновокислого натрия при атрофическом циррозе печени, я обращаю особое внимание на возможность мочегонного эффекта при том или другом способе введения *Natrii nucleinici*. Но ни в одном случае мне не удалось наблюдать сколько-нибудь значительного диуреза. Правда, почти всегда в течение первых 3 суток можно было отметить некоторое повышение количества мочи — максимум у собаки № 1 при внутривенном введении на 450 к.с. за 3-е сутки, т. е. на 36,5% (см. табл. № 8), — но такого рода данные едва ли позволяют говорить о мочегонном действии.

Специально интересуясь этим вопросом, я в нескольких случаях несомненного атрофического цирроза печени (частью подтвержденного вскрытием) давал больным, некоторым повторно, по 5 гр. нуклеиновокислого натрия и не видел при этом никакого диуреза.

Поэтому, мне кажется, для выяснения вопроса о мочегонном действии *Natrii nucleinici* при атрофическом циррозе необходимы дальнейшие наблюдения, на что указывает и *Мезерницкий*.

IV.

Исследование крови на содержание иммунных тѣлъ.

Прежде чем перейти к исследованиям, касающимся нуклеазы, я изложу в кратких чертах свои попытки

подойти к вопросу о влиянии нуклеиновой кислоты на качественный состав крови в смысле содержания в ней тех или других иммунных тѣлъ. С этой целью мною были исследованы антигриппическая реакция сыворотки и гемолитические свойства последней. Кроме того, посредством метода преципитации и метода отклонения компонента я пытался выяснить, не образуется ли в организм каких-либо специфических антитѣл по отношению к нуклеиновой кислоте.

Антигриппинг в настоящее время большинством исследователей рассматривается, как истинное антитѣло по отношению к протеолитическому ферменту (см. *Meyer, Поенноль, Ивановъ, Сулковский*). Является ли при этом антигеном какой-либо один из ферментов организма: трипсин, лейкопротеаза или внутриклеточный протеолитический фермент, или быть может, все они в большей или меньшей степени обуславливают возникновение антигриппина — на этот вопрос до сих пор еще нет определенного ответа.

Многие, исходя, главным образом, из наблюдений относительно существования известного параллелизма между количеством в крови антигриппина и гиперлейкоцитозом, полагают, что антигеном, по крайней мере, одним из главных является лейкопротеаза (*Поенноль*).

Если так, то представлялось весьма вероятным, что экспериментально вызванный гиперлейкоцитоз должен оказывать влияние на содержание в крови антигриппина.

Юренсонъ, вызывая у собак и кроликов гиперлейкоцитоз (до 30.000) посредством внутрибрюшинных инъекций пептона и вследствие одновременно антигриппическую реакцию сыворотки, не мог отметить никакого влияния со стороны гиперлейкоцитоза на антигриппический титр крови.

Я также у всех своих собак, при различных дозах нуклеиновокислого натрия и в различные сроки после инъекции определял антигриппическую силу сыворотки (при гиперлейкоцитозе до 31.100).

Что касается методики, то я пользовался способом *Gross—Fulda* с тем единственным отклонением от указания *Bergmann'a* и *Meyer'a*, что вместо трипсина *Gräbler'a* применял *Merck*овский препарат.

Во всех случаях я получала совершенно однородные результаты: наблюдалась лишь нормальная задержка до 0,2 к.с. раствора трипсина сверх вполне перевариваемой дозы.

Следовательно, и гиперлейкоцитоз, вызываемый нуклеинокислыми натром при различных способах его введения, не оказывает никакого влияния на антитриптическую способность крови.

Но можно ли на основании такого рода данных сделать вывод об отсутствии какой-либо прямой зависимости между лейкоцитозом крови и антитриптической ее способностью (Юренсона)? Мне кажется, что нельзя и вот почему...

Если специфичность явлений иммунитета не подлежит сомнению, то не подлежит сомнению и специфичность лейкоцитарной реакции организма: мы знаем типы лейкоцитоза и можем в настоящее время экспериментально вызывать любой из них. Но эта специфичность идет, по моему мнению, гораздо дальше, и весьма вероятно, что полинуклеарные, напр., лейкоцитозы в отдельных случаях, будучи морфологически совершенно однородными, резко отличаются друг от друга в функциональном отношении, смотря по характеру вызывающей их причины.

Поэтому можно себя представить, что гиперлейкоцитоз, вызванный пептоном и нуклеиновой кислотой—веществами, не требующими для своего «обезвреживания» протеолитической энергии—не сопровождается освобождением лейкопротеазы (даже, быть может, и при распадения лейкоцитов ферменты в таких случаях остается в недетальном состоянии и, следовательно, не ведет к усиленной продукции антитрипсина).

Наоборот, весьма вероятно с этой точки зрения, что гиперлейкоцитоз, вызванный парентеральным введением какого-нибудь естественного белка обусловит собою усиление антитриптической способности крови.

Я хочу сказать, что как мои наблюдения, так и наблюдения Юренсона не говорят еще против более или менее тесной связи между гиперлейкоцитозом и количеством антитрипсина в крови.

Существует ли в сыворотке один только компонент (унитаристический взгляд *Bordet*), или два (макроцитаз и микроцитаз по дуалистической теории *Мечникова*) или, наконец, в ней имеется множество различных компонентов, как принимает это *Ehrlich* и его школа (плюралистическая теория)—этот вопрос остается до сих пор открытым (см. *Böhme, Landsteiner*). Во всяком случае на лейкоцитоз часто указывают, как на важнейшее место образования компонента (*Мечникова*).

Желаю как-нибудь выяснить, не влияет ли нуклеиновая кислота resp. гиперлейкоцитоз, ею вызываемый на содержание в крови компонента, я поставил с сыворотками своих собак опыт определения в них гемолитическим свойством (т. е. количеством гемолитического компонента, если стоять на точке зрения плюралистической теории).

С этой целью мною была исследована сыворотка: собаки № 1 (на 5-й день после последнего выписывания), собаки № 2 (на 3-й день), собаки № 3 (на 3-й день) и собаки контрольной. Опыт ставился в следующих соотношениях: 1 к.с. 5% взвесь эритроцитов барана + 1 к.с. специфического амбоцента в разведении $\frac{1}{2000}$ —(в качестве источника компонента) исследуемая сыворотка в различных количествах—0,03; 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; общее количество жидкости доводилось физиологическим раствором до 5 к.с.; время пребывания в термостате равнялось 2 часам.

Результаты обозначаются следующим образом: полная задержка гемолиза = — — — —, следы гемолиза = — — — +, слабый гемолиз = — — + +, неполный гемолиз = — + + +, полный гемолиз = + + + +.

Количество сыворотки.	Контрольная.	№ 1.	№ 2.	№ 3 *).
0,03	— — — —	— — — +	— — — —	— — — —
0,05	— — — +	— — — +	— — — +	— — — +
0,1	— — — +	— — + +	— — + +	— — + +
0,2	— — + +	— + + +	— + + +	— — + +
0,3	— + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +

* Сыворотка собаки № 3 была двухдневной давности, все же остальные исследованы в день взятия.

Из этой таблицы явствует, что сыворотка собак, получавших впрыскивания нуклеиновокислого натрия, обладает большей гемолитической способностью, чем сыворотка контрольной собаки.

Исходя из положения о единстве компонента (*Bordet*), нужно признать, что путем впрыскивания нуклеиновой кислоты можно повысить в крови содержание этого начала, необходимого для целого ряда защитных реакций организма.

В виду того, что преципитиногенами являются за немногими исключениями лишь истинные бляшки, во-первых, и потому, что собаки, по видимому, совершенно не способны к образованию преципитинов (*Mi-haelis*), во-вторых, уже à priori нужно было ожидать отрицательного результата при исследовании преципитирующей способности сыворотки по отношению к нуклеиновой кислотѣ. Но так как послѣдняя имѣет большое средство к блячку, то представлялась возможность каких-либо особых отношеній...

Мною были исследованы сыворотки различных собак и в различные сроки подготовительнаго периода, и я пользовался при этом методикой, описанной *P. Müller'ом* (Техника серодиагностических методов. СПб. 1910 стр. 22). Кроме того, прибѣгал и къ слѣдующему видоизмѣненію реакціи преципитации: въ крѣпкій раствор нуклеиновокислаго натрия прибавлялъ по каплям исследуемую сыворотку.—Результат во всѣх случаях получился совершенно отрицательный.

Явленія, наблюдающіяся при повторныхъ впрыскиваніяхъ нуклеиновой кислоты, какъ объ этомъ упоминалось уже выше, напоминаютъ собою явленія, происходящія въ теченіи процесса иммунизации. Это сходство побудило меня, правда, безъ особой надежды на успѣхъ, сдѣлать нѣсколько попытокъ отыскать въ сывороткѣ посредствомъ реакціи *) отклоненія комп-

*) Постановка реакціи отклоненія компонента и опредѣленіе гемолитическихъ свойствъ сыворотки производилась при содѣйствіи товарища по лабораторіи, многоуважаемой *А. И. Бориски*, которой и приношу здѣсь за это свою сердечную благодарность.

лента) специфическое антигѣно по отношенію къ вводимой въ организмъ нуклеиновой кислотѣ, если таковое существуетъ. Въ качествѣ антигена я пользовался $\frac{1}{2}$ -% растворомъ нуклеиновокислаго натрия въ количествѣ $\frac{2}{3}$ максимальной несвязывающей компонентъ дозы (=0,5 к.с.).—Результатъ во всѣхъ случаяхъ получился совершенно отрицательный, т. е. наблюдался полный гемолізъ.

То обстоятельство, что реакція преципитации и реакція отклоненія компонента дали мнѣ отрицательный результатъ, кроме указанія на отсутствіе въ сывороткѣ специфическихъ антигѣновъ, говоритъ еще, между прочимъ, и за чистоту применявшагося мною препарата нуклеиновокислаго натрия, поскольку это касается, во крайней мѣрѣ, примѣсей антигеннаго характера (блячки).

Чтобы не возвращаться уже болѣе къ сывороткѣ я приведу относительно ея еще нѣкоторыя свои наблюденія.

Опредѣляя уд. в. сыворотки (полученной уже при обезкровливаніи животныхъ) и количество въ ней валового N, я получилъ слѣдующія данныя:

	Контрольная № 1	№ 2	№ 3	№ 4	
Уд. в. сыворотки	1022	1018	1022	1019	1021
Валов. N сыв. въ %	1%	0,82%	1%	0,90%	1%

Слѣд., наибольшее отклоненіе отъ нормы въ смыслъ уменьшенія плотныхъ составныхъ частей сыворотки представляетъ собака, получавшая луклеиновую кислоту непосредственно въ кровь.

У этой же собаки на 2-й и 3-й день послѣ послѣдняго впрыскиванія (1,5 gr. на кіло вѣса) наблюдалось замѣтное замедленіе свертыванія крови и окрашиваніе сыворотки въ ясно желтый цвѣтъ съ зеленоватымъ оттѣнкомъ. На 3-й день наблюдались уже нормальные отношенія. Судя по этимъ даннымъ можно думать, что при большихъ, по крайней мѣрѣ, дозахъ нуклеиновой кислоты, введенной внутрисно, уменьшеніе свертыванія крови имѣетъ довольно стойкій характеръ (въ теченіи

2 суток) и обуславливается, повидимому, нуклеиновой кислотой, как таковой (отсутствие реакций на бляжки), что до некоторой степени может служить подтверждением высказанного мною предположения относительно влияния нуклеиновой кислоты на фибрин-фермент (см. стр. 37).

V.

Методика исследования нуклеазы.

Обработка материала для исследований.

Нуклеаза определялась мною в крови и органах. Кровь при жизни животных бралась из ушных вен с соблюдением, конечно, всех предосторожностей в смысле асептики, и нуклеаза определялась отдельно в сыворотке и красных кровяных шариках.

Для исследования на содержание нуклеазы органов животных обезкровливались через сонную артерию. При вскрытии производился подробный осмотр всех органов с обращением внимания на те или другие отклонения от нормы.

Собака контрольная: при вскрытии—нормальная картина; можно особо отметить только хорошее развитие жировой ткани, как в подкожной клетчатке, так и во внутренних органах (почки, сердце).

Собака № 1 (внутривенно): жировая ткань почти также хорошо развита, как и у контрольной собаки; со стороны внутренних органов—следующие отклонения от нормы: в селезенке ряд мелких инфарктов; почки на разрезе желтоватого цвета, и корковый слой их с ясной продольной исчерченностью; костный мозг—красного цвета. (Обезкровливание через 6 суток после последнего выпрыскивания).

Собака № 2 (внутрибрюшинно): слабое развитие жировой ткани; печень на разрезе с желтоватым оттенком, рвкая гиперемия салника (общий розовый тон и ясная сеть мелких сосудов); костный мозг—красного цвета; заметная гиперемия зобной и некоторых лимфатических желез. (Обезкровливание через 3-е сутки после последнего выпрыскивания).

Собака № 3 (подкожно): значительное развитие жировой ткани как в подкожной клетчатке, так и во внутренних органах (сильнее,

повидимому, чем у контрольной собаки); щитовидная железа заметно больше нормы; костный мозг—красного цвета. (Обезкровливание через 7 суток после последнего выпрыскивания).

Собака № 4 (внутри): сравнительно (с предыдущей и контрольной собаками) меньшее развитие жира; щитовидная железа увеличена (как и у собаки № 3); костный мозг—розового цвета с большей примесью жира, как и у контрольной собаки. (Обезкровливание через 6 суток после последней дозы *Natrii nucleinici*).

Предназначенные для исследования органы тотчас же извлекались, измельчались: крупные посредством «мясной машинки», мелкие же при помощи ножниц — и подвергались высушиванию при низкой t° (не выше 30° C.) в особом аппарате с сильной электрической вентиляцией *) или же в вакуум-аппарате. Совершенно высушенные органы в фарфоровой или особой металлической ступке растирались в мелкий порошок и в таком виде в стерильной посуде — пробирках или стеклянных банках—сохранялись до момента исследования.

Нужно, впрочем, отметить, что богатые жиром органы, как головной мозг и зобную железу, не удается растереть в мелкий порошок. Костный же мозг совершенно не подвергался высушиванию и исследовался в свежем состоянии.

Применный в данном случае способ высушивания органов при низкой температуре под сильным током воздуха или в безвоздушном пространстве имеет неоспоримые преимущества перед работой со связями органами не только при биологических, но и химических исследованиях.

Отрицательная сторона работы со связями органами—трудность их сохранения, легкая их изменчивость (процессы аутолиза) и невозможность количественных сравнений—имели прямым своим следствием полное отсутствие до самого последнего времени более или менее систематических исследований ферментативной деятельности организма в целом.

Эти неудобства чувствовались всеми, кому приходилось работать с органами, и в 1907 году *Wichowski* опубли-

*) Такой аппарат широко применяется в лаборатории биологической химии Института Экспериментальной Медицины для указанной цели, начиная с 1903 года.

валъ свой методъ получения органовъ въ сухомъ видѣ и въ состояніи, свободномъ отъ липоидныхъ и экстрактивныхъ веществъ (путемъ экстрагирования толуоломъ и алкоголемъ). Но этотъ методъ не получилъ большого распространения.

Удаление цѣлага ряда веществъ и энергичная обработка органовъ, конечно, значительно измѣняютъ условия ихъ ферментативной дѣятельности, и мы не въ состояніи учесть, въ какомъ именно направленіи.

Поэтому фиксированіе органовъ въ ихъ естественномъ состояніи, какъ это достигается указаннымъ выше способомъ, мнѣ кажется, можетъ дать намъ наиболѣе отвечающее дѣятельности представленіе объ ихъ ферментативной функціи, а удаленіе при высушиваніи всей несвязанной органически воды, даетъ возможность количественныхъ сравненій по расчету на ту или другую вѣсовую единицу сухого органа.

Зная вѣсъ органа до и послѣ высушиванія, можно дѣлать перечисленія съ сухого органа на сухой—и обратно. Высушенные при низкой t° органы неопредѣленно долгое время сохраняютъ почти всѣ свои ферментативныя функціи, кромѣ каталитической: катализа при этомъ или совершенно гибнетъ или же рѣзко ослабѣваетъ въ своей силѣ (*Kobert, Battelli, Черноруцкій*).

Органы изслѣдовались на содержаніе нуклеазы почти исключительно въ сухомъ видѣ и только нѣкоторые изъ нихъ изслѣдовались въ свѣжемъ состояніи (костный мозгъ, зубная и поджелудочная железы).

Въ послѣднемъ случаѣ готовился экстрактъ въ отношеніи 1 : 20 слѣдующимъ образомъ: точно отвѣшенное количество измельченнаго органа растиралось со стерильнымъ пескомъ, обливалось 20-кратнымъ количествомъ физиологическаго (0,85%) раствора поваренной соли и оставлялось стоять при комнатной t° въ теченіе 2-хъ сутокъ при повторномъ помѣшаніи, послѣ чего экстрактъ отфильтровывался.

Сухіе же органы при изслѣдованіи на содержаніе нуклеазы брались *per se*, такъ какъ сравнительныя наблюденія при пользованіи въ качествѣ ферментъ—содержащаго субстрата экстрактомъ изъ сухого органа, съ одной стороны, и порошкомъ того же органа въ соответственномъ количествѣ — съ

другой, показали, что во второмъ случаѣ ферментативное разложеніе нуклеиновокислаго натра приблизительно въ два раза сильнѣе; напр.:

Печень собаки № 2 — 0,25 gr. Разница въ ферментативной функціи между опытомъ и контролемъ.

	mg. P_2O_5
Экстрактъ	8.66
Порошокъ органа	15.85

О наличности и силѣ ферментативнаго дѣйствія нуклеазы можно судить или по продуктамъ разложенія нуклеиновой кислоты или по измѣненію оптическихъ ея свойствъ, т. е. пользуясь или химическимъ или оптическимъ методомъ.

Химическій методъ опредѣленія нуклеазы.

Изъ продуктовъ разложенія нуклеиновой кислоты наиболѣе характерны—пуриновыя основанія и фосфорная кислота.

Большинство изслѣдователей, работавшихъ надъ вопросомъ о ферментативномъ расщепленіи нуклеиновыхъ кислотъ, судили объ этомъ послѣднемъ по количеству освободившихся изъ расщепившейся молекулы нуклеиновой кислоты пуриновыхъ основаній.

Въ меньшемъ числѣ случаевъ и, главнымъ образомъ, за послѣднее время при изслѣдованіи различныхъ субстратовъ на содержаніе нуклеазы примѣнялось опредѣленіе неорганическаго фосфора, освобождаемаго ферментомъ изъ органической его связи въ молекулѣ нуклеиновой кислоты. (*Araki, Kikkoji, Saita и Lattes, Ющенко* и нѣкоторые друг.).

Возникаетъ вопросъ о сравнительныхъ достоинствахъ этихъ двухъ способовъ химическаго метода опредѣленія нуклеазы. Несомнѣнно, что второй изъ нихъ имѣетъ существенное преимущество, на которое указываетъ и *Ющенко*, въ томъ, что фосфорная кислота является конечнымъ продуктомъ расщепленія нуклеиновой кислоты, тогда какъ пуриновыя основанія, подвергаясь воздѣйствію цѣлага ряда специальныхъ, дегидрирующихъ и окисляющихъ ферментовъ, претерпѣваютъ дальнѣйшія измѣненія до мочевиной кислоты, аллантоина и др.

Как на недостаток способа, можно указать (*Ющенко*) на возможность вторичного связывания освободившейся фосфорной кислоты с какими-либо органическими телами (метафосфорная кислота, как известно, обнаруживает особенное сродство к бѣлкам), на возможность, быть может, обратного дѣйствія фермента. Но оба эти возможности не исключаются и для способа съ опредѣленіемъ пуриновыхъ оснований, а вторая вообще занимаетъ угрожающее положеніе по отношенію ко всякой методикѣ опредѣленія ферментативнаго дѣйствія въ виду весьма вѣроятнаго двойственнаго характера этого дѣйствія, направленаго какъ на анализъ, такъ и на синтезъ вещества.

Далѣе, при способѣ съ опредѣленіемъ фосфорной кислоты возможна неточность въ томъ отношеніи, что при этомъ опредѣляется не только фосфорная кислота, происходящая изъ нуклеиновой кислоты, взятой въ качествѣ объекта дѣйствія фермента, но также происходящая изъ нуклеиновыхъ соединений, фосфатидовъ и фосфорпротеиновъ ферментъ-содержащаго субстрата, слѣд., казалось бы, возможна неточность большая, чѣмъ при способѣ съ опредѣленіемъ пуриновыхъ оснований, могущихъ возникать подобнымъ же образомъ—путемъ аутолиза—изъ однихъ только нуклеиновыхъ соединений. Неорганическія соединения фосфора и свободная пуриновая основа, находящаяся въ тканяхъ организма или въ нуклеиновой кислотѣ, взятой въ качествѣ объекта дѣйствія, не могутъ вліять на результатъ изслѣдованія, такъ какъ учитываются контролемъ.

Но и эта возможность, какъ показалъ *Ющенко*, остается чисто теоретической, ибо въ условіяхъ опредѣленія ферментовъ количество фосфорной кислоты, возникающей указаннымъ образомъ, слишкомъ ничтожно, чтобы оказать какое-либо вліяніе на результатъ изслѣдованія.

Въ пользу способа съ опредѣленіемъ фосфорной кислоты говорить еще и то важное обстоятельство, что существуютъ точные методы ея количественнаго опредѣленія, и тѣмъ самымъ даются благоприятныя условія для сравненія получаемыхъ результатовъ.

Я въ своихъ опредѣленіяхъ нуклеазы химическимъ методомъ пользовался этимъ именно способомъ.

Постановка опыта для опредѣленія нуклеазы въ принципѣ

состояла въ слѣдующемъ: Опредѣленное количество содержащаго ферментъ субстрата смѣшивается съ опредѣленнымъ количествомъ нуклеиновокислаго натра въ опредѣленномъ объемѣ жидкости; въ теченіи опредѣленнаго времени эта смѣсь оставляется при t° 37—38° С, затѣмъ высушивается при t° около 70—80° С и изслѣдуется на содержаніе неорганическаго фосфора.

Каждый опытъ сопровождается соответствующимъ контролемъ съ тѣмъ же субстратомъ, но лишеннымъ ферментативныхъ свойствъ. Разница въ количествѣ неорганическаго фосфора между опытомъ и контролемъ служитъ показателемъ и мѣриломъ ферментативной энергіи.

Въ деталяхъ постановка опыта, напр., при изслѣдованіи органовъ велась такъ: порошокъ органа въ количествѣ 0,25 гр., точно отвѣшенный на химическихъ вѣсахъ, (сыворотка, влажные эритроциты, экстракты огмѣриваются точными пипетками) переносится въ стерильную, закрытую ватной пробкой колбу вместимостью около 100—150 куб. с. и обливается 20 куб. с. физиологическаго (0,85%) раствора.

Контрольныя порціи кипятятся на сѣткѣ въ теч. 5 мин.

Кипяченіе на водяной банѣ въ теченіи этого же времени, какъ показали наблюденія, не вліяетъ увѣчтожаетъ ферментъ: по крайней мѣрѣ, это справедливо при продолжительности опыта не меньше сутокъ [реверсация фермента? (*Грэмникий*)].

Въ каждую колбу (въ контрольную по охлажденіи) прибавляется по 10 куб. с. 5% раствора (= 0.5) *Natrii nucleinici Merck'a* и приблизительно по 1,0 куб. с. хлороформа, какъ antisepticum. Колбы поверхъ ватной пробки закрываются резиновымъ колпачкомъ (во избежаніе потери жидкости путемъ испаренія) и помѣщаются на 24 часа въ термостатъ при t° 37—38° С, при чемъ въ теченіи сутокъ содержимое колбъ нѣсколько разъ путемъ осторожнаго и равномернаго вращенія перемѣшивается (для лучшаго сопрякосновенія вступающихъ во взаимодействіе веществъ).

Черезъ сутки смѣсь фильтруется черезъ складчатый фильтръ, и опредѣленная часть фильтра, $\frac{2}{3}$ или $\frac{1}{2}$ т. е. 20—15 куб. с. въ небольшихъ фарфоровыхъ чашкахъ высушивается въ сушильномъ шкафу при t° около 70—80° С и изслѣдуется на содержаніе неорганическаго фосфора.

При указанной t° 70—80° С фиксируются существующая в смеси к концу опыта отношения, ибо деятельность фермента быстро прекращается, а высушивание не сопровождается разложением (разложением) органических соединений.

Определение неорганического фосфора производится по способу, представляющему из себя комбинацию методики *A. Stutzer'a*, предложенной им для разделения неорганических и органических соединений фосфора, с одной стороны, и алкалометрического способа определения фосфорной кислоты по *A. Neumann'y*, с другой стороны.

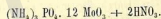
Принцип методики Stutzer'a основан на том установленном исследователями самого *Stutzer'a*, *Schulze* и *Castoro* (цит. по *Stutzer'y*) факт, то 1% соляная кислота при комнатной t° не растворяет органических соединений фосфора.

Принцип метода Neumann'a заключается в следующем: находящаяся после сжигания с кислотной смесью в растворе фосфорная кислота осаждается в виде сложного соединения аммония, фосфора и молибдена (Ammoniumphosphormolybdat); промытый осадок растворяется в избытке щелочи, и титруется обратно кислотой. По количеству щелочи, пошедшей на нейтрализацию осадка, вычисляется искомое количество фосфора. Более конкретно оба эти способа представляются в следующем виде:

Способ Stutzer'a. Тонко измельченное вещество обжигается определенным количеством спирта, затем к нему прибавляется такое количество HCl и воды, чтобы в объеме получилось 1% раствора HCl, и эта смесь оставляется стоять при комнатной t° в течение 3—4 часов при частом помешивании. Через указанный промежуток времени к определенной части филтрату прибавляется раствор хлористого кальция и аммиака. По образованию осадка (Tricalcium—Dicalcium—Magnesium ammoniophosphat) последний собирается на фильтр, промывается водой, содержащей небольшое количество аммиака, растворяется в разведенной азотной кислоте, и фосфорная кислота в этом растворе осаждается молибденом.

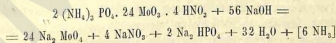
Способ Neumann'a. Кислый раствор (после сжигания со смесью концентрированных H_2SO_4 и HNO_3) доводится водой до объема 150—160 куб. с. и затем прибавляется к нему 50% раствор азотнокислого аммония (необходим для скорого и полного выпадения осадка) в таком количестве, чтобы он составлял $\frac{1}{6}$ часть всей жидкости. Последняя нагревается до появления пузырей (70—80° С), и к ней прибавляется 10% раствор молибденовокислого аммония (40 куб. с. последнего достаточно

для осаждения 60 мг. P_2O_5). Колбу, в которой ведется осаждение, энергично встряхивают в течение $\frac{1}{2}$ мин. (отчего осадок выпадает более крупным—körniger) и затем оставляют стоять в течение 15 мин. Образующийся желтого цвета осадок фосфоромолибденовокислого аммиака имеет следующий состав:



Этот осадок промывается ледяной водой до нейтральной реакции (проба промывных вод на лакмусовую бумажку) и растворяется в $\frac{1}{2}$ N—NaOH. В раствор прибавляется избыток щелочи в количестве 5—6 куб. с., и кипятят его до полного удаления аммиака (испытание паров на влажную красную лакмусовую бумажку).

Проводящая при этом реакция может быть представлена в виде следующей формулы:



Аммиак удаляется потому, что в его присутствии фенолфталеин дает медленные и нечеткие переходы цветов, в растворе же свободном от аммиака эти переходы очень резки.

По удалении аммиака и по охлаждении раствора избыток щелочи нейтрализуется $\frac{1}{2}$ N— H_2SO_4 .

По разнице в числах израсходованных куб. с. $\frac{1}{2}$ N—NaOH и $\frac{1}{2}$ N— H_2SO_4 , т. е. по количеству $\frac{1}{2}$ N—NaOH, пошедшей на нейтрализацию осадка фосфоромолибденовокислого аммиака, вычисляется искомое количество фосфора.

Так как 1 молекула P_2O_5 желтого осадка (фосфоромолибденового аммония) при вышесказанной обработке и фенолфталеином, в качестве индикатора, требует для своей нейтрализации 56 молекулы NaOH, то 1 куб. с. $\frac{1}{2}$ N—NaOH соответствует 1,268 мг. P_2O_5 .

При титровании мною во всех случаях производилась поправка *Gregersen'a* на угольную кислоту; последняя в большем или меньшем количестве всегда находится в растворах щелочи (и даже в дистиллированной воде) и при обратном титровании кислоты при индикаторе—фенолфталеине обуславливает ошибку (в сторону плюса) в пределах нескольких десятых куб. с., что при малых количествах фосфора имеет существенное значение.

Поправка производится следующим образом: при титровании кислотой прибавляется небольшой избыток последней ($\frac{1}{2}$ —1 куб. с.); углекислота из кислой жидкости удаляется кипячением, раствор охлаждается под водопроводом и титруется обратно щелочью ($\frac{1}{2}$ N—NaOH).

Въ большей части случаевъ я принималъ эту поправку такъ, какъ она только что описана, для каждого анализа отдѣльно. Вслѣдствіи же въ видахъ экономіи времени и пользовался ею въ нѣсколько измѣненномъ видѣ, какъ это будетъ описано ниже.

Отгонка амміака путемъ выпариванія сопряжена съ значительной тратой времени и не всегда даетъ увѣренность въ полнотѣ удаленія, такъ какъ проба на влажную лакмусовую бумажку мало чувствительна; поэтому большое практическое значеніе имѣетъ водозамѣненіе, предложенное въ самое послѣднее время *Bang'a*: вмѣсто выпариванія—титрованіе формоломъ. Амміакъ, вступающій въ соединеніе съ формальдегидомъ, даетъ индифферентное вещество—гексаметиленететраминъ (уротропинъ), и такимъ образомъ происходитъ полное удаленіе амміака.

Ниже я привожу подробное описаніе той методики опредѣленія неорганическаго фосфора, которая сложилась у меня въ результатѣ приложенія вышеуказанныхъ поправокъ *Greger'sen'a* и *Bang'a* къ основному методу *Neumann'a*, съ одной стороны, и собственного опыта, съ другой.

Необходимые реактивы:

1. Алкоголь 96°.
2. Соляная кислота: 40 куб. с. 25% HCl (уд. в. 1.130) на 860 куб. с. дистилл. вод.
3. Амміакъ: 10% растворъ (уд. в. 0.958).
4. Хлористый кальцій: 10% »
5. Азотная кислота: 25% »
6. » 5% »
7. Азотнокислый аммоній: 50% »
8. Молибденовокислый аммоній: 10% »
9. $\frac{1}{2}$ N растворъ ѣдкого натра.
10. $\frac{1}{2}$ N растворъ серной кислоты.
11. Формалинъ: продажный растворъ (= 40% формальдегид).
12. Фенолфталеинъ: 1% спиртный растворъ.

Вещество, подлежащее испытанію, тщательно растирается небольшимъ пестикомъ въ мелкій порошокъ въ той же фарфоровой чашкѣ, въ которой оно сушилось; въ случаѣ необходимости отъ стѣнокъ чашки оно отдѣляется металлическимъ шпательемъ. При этомъ, конечно, принимаются всѣ мѣры предосторожности противъ возможной потери вещества (растираніе на листъ бумаги, прикрываніе чашки при растираніи и т. п.).

Порошокъ переносится въ *Erlenmeyer'овскую* колбу (очень хорошо удается собрать порошокъ при помощи закруженного

куска обыкновенной писчей бумаги), и здѣсь обливается 10-ью куб. с. 96° алкоголя (для осажденія бѣловыхъ веществъ).

Черезъ 5—10 мин. туда же приливается 90 куб. с. указанного раствора соляной кислоты (реактивъ № 2), такъ что въ общемъ получается требуемый 1% раствора HCl.

Отгибываніе алкоголя производится шишкой, а раствора HCl—измѣрительной колбой емкостью въ 100 куб. с., изъ которой 10 куб. с. убираются той же самой шишкой, что и служитъ и для отгибыванія алкоголя.

Въ этой *Stutzer'овской* смѣси вещество остается въ теченіи 4 часовъ при частомъ помѣшываніи.

Затѣмъ смѣсь фильтруется черезъ складчатый фильтръ въ измѣрительный цилиндръ, и 90 куб. с. фильтрата («*Stutzer'овскій* фильтратъ») берется для дальнѣйшей обработки.

Въ стаканѣ емкостью въ 250—300 куб. с. производится осажденіе находящагося въ растворѣ неорганическаго фосфора хлористымъ кальціемъ въ присутствіи амміака: къ фильтрату, разбавленному при промываніи цилиндра 40—50-ью куб. с. воды, прибавляется по 20 куб. с. 10% растворовъ амміака и хлористаго кальція (реактивы №№ 3 и 4), и эта смѣсь (для полного выпаденія осадка) оставляется стоять при комнатной t° до слѣдующаго дня, т. е. на 18—20 час. (стаканы возможно плотно прикрываются бумагой, стекломъ и т. п. во избѣжаніе свободнаго доступа CO₂ и въ связи съ тѣмъ излишняго образованія углекислыхъ солей).

На другой день хорошо осѣвшій осадокъ собирается на небольшой складчатый фильтръ и промывается для разоренія углекислыхъ солей 25—30-ью куб. с. воды, содержащей 1—2% амміака, причемъ этой водой предварительно ополаскивается стаканъ, въ которомъ производилось осажденіе и въ которомъ всегда остается извѣстная часть осадка.

Воронка съ фильтромъ, содержащимъ промытый осадокъ, переносится на круглодонную колбу емкостью въ $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ литра, съ шейкой длиной въ 15—20 сантим. (въ такихъ колбахъ ведется весь анализъ фосфора по способу *Neumann'a*, начиная съ перваго момента—сжиганія органическихъ веществъ), и здѣсь производится разореніе осадка.

Въ стаканъ, содержащій осадокъ, наливается 50 куб. с.

5% азотной кислоты (реактив № 6) стакан тщательно ополаскивается и затѣм осторожно и такъ, чтобы обмыть весь фильтр, кислота переливается изъ стакана въ колбу, раствора такимъ образомъ осадокъ (если было много углекислыхъ солей, то раствореніе происходитъ съ болѣе или менѣ бурнымъ выдѣленіемъ CO_2).

Такимъ же точно образомъ: сначала въ стаканъ затѣм на фильтр—наливается послѣдовательно 20 к. с. 25 % HCl (реактивъ № 5) и 10 к. с. воды.

Далѣе анализъ ведется по способу *Neumann'a*:

Приливается въ колбу 20 к. с. 50% раствора азотнокислаго аммонія (реактивъ № 7), слѣд., получается послѣдняго требуемая $\frac{1}{5}$ часть общаго количества жидкости.

Содержимое колбы нагревается до появления первыхъ пузырей, и затѣмъ производится осажденіе фосфора 10%-нымъ растворомъ молибденовокислаго аммонія (реактивъ № 8): послѣдній, нагрѣтый предварительно до кипѣнія, приливается тонкой струей (*Treadwell*) черезъ воронку съ зажимомъ (изъ резиновой вставной части) при постоянномъ помѣшиваніи въ количествѣ 10—30 к. с., т. е. 1—3 гр. молибденовокислаго аммонія, смотря по количеству фосфора, о которомъ можно приблизительно судить уже по быстротѣ осажденія и количеству осадка.

Gregersen даетъ слѣдующія количества молибденовокислаго аммонія: для анализовъ, содержащихъ отъ 10—25 мг. P, т. е. приблизительно отъ 20—60 P_2O_5 —около 4 гр., для анализовъ, содержащихъ менѣе, чѣмъ 10 мг. P, т. е. менѣе 20 мг. P_2O_5 —около 2,0 гр. Въ большинствѣ моихъ анализовъ непосредственно находимое количество фосфора было около 10—20 мг. P_2O_5 и не превышало 30 мг. P_2O_5 .

Въ теченіи 1—2 минутъ колба энергично встряхивается и затѣмъ оставляется стоять до слѣдующаго дня.

При соблюденіи указанныхъ затѣмъ отношеній въ смыслѣ общаго объема жидкости, количество HNO_3 и NH_4NO_3 и сразу не наблюдалъ на ряду съ желтымъ осадкомъ фосфоромолибденовокислаго аммонія хотя бы малѣйшаго выпаденія бѣлаго осадка молибденовыхъ солей другого состава, каковое выпаденіе на первыхъ порахъ моей работы случалось перѣдко и приводило обыкновенно къ потерѣ анализа.

Zemkovich также приходилось имѣть дѣло съ подобными выпаденіями постороннихъ солей и онъ обращаетъ вниманіе, главнымъ образомъ, на количество фосфора, азотнокислаго и молибденовокислаго аммонія, тогда

какъ, по моему мнѣнію, главное значеніе въ этомъ отношеніи принадлежитъ количеству азотной кислоты (ея концентраціи).

Промываніе осадка производится «ледяной водой», такъ какъ въ такой водѣ онъ обнаруживается лишь очень незначительную растворимость и только при долгомъ соприкосновеніи съ нею. Практически такую воду очень удобно получать охлажденіемъ ея въ теченіи предшествующей ночи зимой на холоду, а лѣтомъ на льду (въ ледникѣ): такимъ образомъ достигается t° равная 3—5° C.

Промываніе ведется путемъ декантациі послѣдовательно черезъ 2 складчатыхъ фильтра, изготовляемыхъ изъ шведской беззольной бумаги. Фильтры предварительно смачиваются ледяной водой, благодаря чему поры сокращаются и вѣроятность прохожденія черезъ нихъ мелкаго осадка уменьшается.

Благодаря осторожному сливанію жидкости хорошо осѣвший осадокъ почти цѣлкомъ остается въ колбѣ, и тѣмъ самымъ уменьшается возможность его потерѣ. Черезъ складчатый фильтр жидкость фильтруется обыкновенно полной струей. Одновременно можно свободно фильтровать содержимое двухъ колбъ.

Сливъ возможно полно сильно кислую жидкость, въ которой производилось осажденіе, я переносу фильтръ обратно въ колбу, наливаю въ нее около 300 к. с. ледяной воды, энергично встряхиваю и оставляю ее до полнаго осѣданія осадка на дно колбы.

Если этотъ первый совершенно безытный фильтръ, содержащій въ себѣ избытокъ молибдена, въ некоторое время кляптитъ, то вновь образуется незначительное количество желтаго осадка. Офильтровавъ этотъ осадокъ и снова вскипятить второй фильтръ, можно получить новое образование малыхъ количествъ желтаго осадка. Это явленіе можно объяснить или неполнымъ осажденіемъ или же тѣмъ, что *Stutzer's* осадокъ растворяетъ въ некоторомъ, невидимомъ, очень незначительное количество какого-то вещества, содержащаго органически связанный фосфоръ, который при кипяченіи въ азотнокисломъ растврѣ путемъ гидролиза переводится въ «неорганическую» форму и такимъ образомъ получаетъ возможность вступить въ соединеніе съ находящимся уже въ растворѣ молибденомъ.

По слити черезъ новый фильтръ первыхъ промывныхъ водъ, въ колбу снова наливается такое же или менѣе количество воды, колба энергично встряхивается и оставляется стоять.

Химическое общество
Информация

Фильтр промывается съ обѣихъ сторонъ той же ледяной водой. Обыкновенно для полного промыванія осадка достаточно двухъ промывныхъ водъ въ соединеніи съ непродолжительнымъ обыкновенно промываніемъ фильтра.

Промываніе считается оконченнымъ въ томъ случаѣ, если промывная вода и фильтръ имѣютъ нейтральную реакцію. По окончаніи промыванія второй фильтръ предварительно хорошо вымытыми съ мыломъ руками или щипцомъ также переносится въ колбу, въ которую наливается 150 к.с. воды, и путемъ энергичнаго встряхиванія достигается равномерное распределение въ жидкости частей находящихся въ ней фильтровъ, которые при этомъ разрываюся. Осадокъ растворяется въ $\frac{1}{2}$ -N растворѣ NaOH (реактивъ № 9) до получения вполне безцвѣтной жидкости (полное раствореніе).

Чтобы удалить изъ полученнаго раствора аммиакъ, мѣшаюиій обратную титрованію кислотой, къ этому раствору прибавляется формалинъ (реактивъ № 11), въ количествѣ 20—30 к.с. Последняя цифра вычисляется приблизительно пропорціонально количеству фосфора: изъ цифръ, приведенныхъ *Bang om.*, видно что для 23,5 *mg.* P, т. е. приблизительно для 54,0 *mg.* P₂O₅ достаточно 50 к.с. формалина; въ монѣхъ же изслѣдованіяхъ количество непосредственно находимаго фосфора не превышало 30,0 *mg.* P₂O₅.

Такъ какъ продажный формалинъ имѣетъ ясно кислую реакцію, то онъ предварительно титруется въ присутствіи фенолфталеина $\frac{1}{2}$ N—растворомъ NaOH до появленія слабо розоваго окрашиванія.

Черезъ нѣсколько минутъ по прибавленіи формалина ясно красный растворъ (въ противномъ случаѣ, если фенолфталеинъ находится въ достаточномъ количествѣ, прибавляется необходимое количество $\frac{1}{2}$ N—NaOH) титруется обратно $\frac{1}{2}$ N—растворомъ H₂SO₄ (реактивъ № 10) до исчезновенія краснаго окрашиванія, при этомъ одна капля $\frac{1}{2}$ N—NaOH должна уже придавать раствору розовый оттѣнокъ.

Поправка *Gregersen'a* на угольную кислоту производится слѣдующимъ образомъ: 10 куб. с. $\frac{1}{2}$ N—NaOH, доведенные водою до 150 куб. с., нейтрализуются $\frac{1}{2}$ N—H₂SO₄, прибавляется избытокъ последней въ количествѣ 0,5—1,0 куб. с., CO₂ уда-

ляется кипяченіемъ въ теченіи $\frac{1}{2}$ часа, и смѣсь титруется обратно $\frac{1}{2}$ N—NaOH: разница равная нѣсколькимъ десяткамъ (0,2—0,3) куб. с. $\frac{1}{2}$ N—H₂SO₄, соответствуетъ количеству $\frac{1}{2}$ N NaOH, связанному съ CO₂ въ 10 куб. с. раствора. Количество такой связанной щелочи, выраженное въ куб. с. $\frac{1}{2}$ N H₂SO₄, вычисляется затѣмъ для каждаго даннаго количества израсходованной $\frac{1}{2}$ N—щелочи и прибавляется къ количеству потраченной на обратную нейтрализацію $\frac{1}{2}$ N—H₂SO₄.

Такимъ образомъ, вычитая изъ числа куб. с. израсходованной щелочи число куб. с. израсходованной кислоты, мы получаемъ въ концѣ концовъ то количество $\frac{1}{2}$ N—NaOH въ куб. с., которое вступило въ химическое соединеніе съ фосформолибденовокислымъ аммоніемъ. Такъ какъ извѣстно, что при такомъ соединеніи 1 куб. с. $\frac{1}{2}$ N—NaOH соответствуетъ 1,268 *mg.* P₂O₅, то, умножая число куб. с. щелочи на 1,268, мы получаемъ искомое количество фосфора, выраженное въ *mg.* P₂O₅ или, помножая на 0,5535, получимъ то же количество, выраженное въ *mg.* P.

Такъ какъ анализу подвергается только часть подлежащаго изслѣдованію матеріала, то для полученія цифръ, соответствующихъ содержанію фосфора во всемъ исходномъ матеріалѣ, непосредственно полученное количество фосфора путемъ умноженія увеличивается въ соответственное число разъ, т. е. если, напр., *Stutzer'*овскаго фильтра для изслѣдованія было взято 90 куб. с., а фильтра основнаго раствора (смѣси ферментъ-содержащаго субстрата и нуклеиновокислаго натрия) взята была половина, то найденное количество фосфора умножается на $\frac{10}{9}$, а затѣмъ на 2.

Такимъ образомъ получается количество неорганическаго фосфора, соответствующее взятому количеству ферментъ-содержащаго субстрата.

Для большей наглядности получаемыхъ результатовъ, послѣдніе вычисляются на 1 г. содержащаго ферментъ субстрата.

Разница въ количествѣ фосфора между порціями съ «живымъ» и «убитымъ» ферментомъ (между «опытнымъ» и «контролемъ») выражаетъ собою то количество неорганическаго

фосфора, которое освобождается из молекулы нуклеиновой кислоты при ферментативном разложении последней, т. е. выражает наличие и силу действия нуклеазы.

Сила действия нуклеазы для того или другого органа, кратъ абсолютныхъ количествъ фосфора, выражается также въ процентахъ по сравнениюъ съ силой действия нуклеазы у нормальной (контрольной) собаки для соответствующаго органа, при этомъ сила действия нуклеазы нормальной собаки принимается за 100 и въ процентахъ выражается разница (\pm) между этой последней величиной и соответствующей величиной для опытной собаки.

Въ качествѣ примѣра я привожу здѣсь вычисленіе одного изъ анализовъ, именно: изслѣдованіе почечъ контрольной собаки и опытной собаки № 1 на содержаніе въ нихъ нуклеазы.

Количество органа въ видѣ сухого порошка, взятое для изслѣдованія—0,25 gr.

Количество нуклеиновокислаго натра—0,5 gr. Общее количество жидкости—30 куб. с.

Взато для высушванія 20 куб. с. фильтрата, т. е. $\frac{2}{3}$ общего количества основнаго раствора. При опредѣленіи неорганическаго фосфора взято для осажденія 90 куб. с. «Stutzer'оваго фильтрата». Промытый осадокъ фосфорномолбденовокислаго аммонія потребовать для полнаго растворенія куб. с. $\frac{1}{2}$ N—NaOH:

Собака № 1.		Контрольная собака.	
Опытъ.	Контроль.	Опытъ.	Контроль.
13	5	12	5 куб. с. $\frac{1}{2}$ N—NaOH

По удаленіи амміака путемъ прибавленія къ раствору 20 куб. с. формалина при обратномъ титрованіи $\frac{1}{2}$ N—H₂SO₄ последней израсходовано:

1.1	1.7	1.3	1.4 к.с. $\frac{1}{2}$ N—H ₂ SO ₄
-----	-----	-----	---

Такъ какъ оказалось что въ 10 куб. с. $\frac{1}{2}$ N—NaOH 0,2 куб. с. щелочи связано съ углекислотой, то къ приведеннымъ количествамъ $\frac{1}{2}$ N—H₂SO₄ нужно прибавить по расчету на общее количество израсходованной щелочи:

0.25	0.1	0.25	0.1 к.с. $\frac{1}{2}$ N—H ₂ SO ₄
------	-----	------	---

Слѣдовательно, на нейтрализацію осадка фосфорномолбденовокислаго аммонія пошло въ данномъ случаѣ $\frac{1}{2}$ N—щелочи

11.65	3.2	10.45	3.5 к.с. $\frac{1}{2}$ N—NaOH
-------	-----	-------	-------------------------------

Такъ какъ 1 куб. с. $\frac{1}{2}$ N—NaOH соответствуетъ 1.268 mg. P₂O₅, то непосредственно найденное при анализѣ количество фосфора будетъ слѣдующее:

Собака № 1.		Контрольная собака.	
Опытъ.	Контроль.	Опытъ.	Контроль.
14.7722	4.0576	13.2506	4.4380 mg. P ₂ O ₅

Такъ какъ для осажденія фосфора хлористымъ кальціемъ было взято только $\frac{2}{10}$ Stutzer'овскаго смѣси, а для опредѣленія неорганическаго фосфора вообще только $\frac{2}{3}$ исходнаго матеріала, то, увеличивая соответственно только что приведенныя числа, мы получаемъ для 0,25 gr. сухого органа:

24.6202	6.7926	22.0842	7.3966 mg. P ₂ O ₅
Пли для 1 gr. сухого органа:			
98.4808	27.1704	88.3368	29.5864 mg. P ₂ O ₅

Слѣдовательно, 1 gr. сухой почечной ткани способенъ ферментативнымъ путемъ освободить изъ органическаго связанъ въ молекулахъ нуклеиновой кислоты фосфора:

Собака № 1.	Собака контрольная.
71.31	58.75 mg. P ₂ O ₅

Принимая количество фосфора для контрольной собаки за 100, мы получаемъ, выраженную въ $\frac{\%}{100}$, нуклеинорасщепляющую способность почечъ:

121.3 $\frac{\%}{100}$	100 $\frac{\%}{100}$
------------------------	----------------------

Другими словами, сила действия нуклеазы у собаки № 1 на 21,3 $\frac{\%}{100}$ выше нормы.

Весь опытъ опредѣленія нуклеазы при указанныхъ выше соотношеніяхъ располагается во времени слѣдующимъ образомъ: 1-й день — постановка опыта; 2-й день—подготовка матеріала къ изслѣдованію неорганическаго фосфора (высушваніе); 3-й день — обработка по Stutzer'у; 4-й день—осажденіе фосфора и 5-й день—промываніе осадка, раствореніе и титрованіе.

Одновременно при указанныхъ условіяхъ можно вести до 12 анализовъ.

Оптический методъ опредѣленія нуклеазы.

Оптический методъ, которому, по мнѣнію *Abderhalden'a*, принадлежитъ большая будущность въ области изслѣдованія явленій иммунитета (преципитация, анафилаксія, связываніе комплемента и др.), а также при изученіи различныхъ физио-

логических и патологических процессов, уже давно и с успехом применяется при изучении гликолитических и протеолитических ферментов и в самое последнее время предложен *Pighini* для определения ферментативного действия нуклеазы. *Neuberg*, испытыв метод в этом отношении, вполне подтверждает его применимость для указанной цели.

Нуклеиновая кислота, употребляющаяся в качестве объекта действия при этом способе, представляется из себя, как об этом уже говорилось, оптически деятельное правоповеряющее вещество (*Gamgee* и *Jones, Osborne*). При разложении кислоты ее способность вращать плоскость поляризованного света вправо изменяется, и вместе с тем изменяется, следовательно и угол отклонения, по изменению которого и судить о наличии и степени разложения нуклеиновой кислоты, о наличии и силе действия нуклеазы.

Посредством оптического метода и исследовал содержание нуклеазы в сыворотке и в экстрактах из органов (как свежих, так и сухих).

Сыворотку для этих исследований я получал путем самопроизвольного свертывания крови в пробирках при $t^{\circ} 37,5^{\circ}$ С и последующего отстаивания. Если не удавалось отосать сыворотку без примеси красных кровяных шариков, то последние удалялись посредством центрифугирования. Таким способом можно получить (применяя центрифугирование, уже через несколько (1—3) часов после взятия крови) совершенно прозрачную, вполне пригодную для поляризметрических наблюдений сыворотку, тогда как при обычном быстрым способом получения сыворотки, путем дефибрирования крови и последующего центрифугирования, в большинстве случаев наблюдается та или иная степень гемолиза, очень затрудняющая или делающая совершенно невозможными поляризметрические наблюдения. Необходимым условием для получения вполне прозрачной сыворотки является также взятие крови у животных не ранее, как через 15—20 час. после последнего приема пищи—в избежание пищеварительной лимфии.

Гораздо менее удобны для исследования оптическим способом экстракты из органов (1:10 физиологического рас-

твора), во-первых, потому, что экстракт не всегда получается совершенно прозрачным, а во-вторых, и прозрачные экстракты (напр., из сухих органов) через некоторое время пребывания в термостате часто дают рывкую муть и осадок (уже в поляризметрической трубке). Несколько лучшие результаты наблюдаются в том случае, если брать не экстракт, а порошок органа сам по себе.

В качестве объекта действия я пользовался дрожжевой нуклеиновой кислотой фирмы *M. Leprince* в Париже, уже испытанной в этом отношении *Neuberg*'ом. (*Pighini* применял нуклеиновую кислоту *Merck*'а).

Специфическое вращение применявшейся мною нуклеиновой кислоты — $[\alpha]_D^{20}$, по моим наблюдениям, составляет около $+ 125^{\circ}$. (Тимо, нуклеиновая, напр., кислота, по *Gamgee* и *Jones*'у, имеет $[\alpha]_D = + 156^{\circ}9$).

Мои исследования при помощи оптического метода велись в нижеизложенных условиях и соотношениях, причем больше или меньше существенная уклонения от оригинальной методики *Pighini* отмечаются мною в соответственных местах.

Я пользовался 2% раствором нуклеиновой кислоты в 0,85% NaCl; растворение производилось посредством прибавки аммиака (уд. в. 0,958) в количестве, достаточном для полного растворения нуклеиновой кислоты, т. е. для перехода ее в аммиачную соль, для чего, как показал опыт, необходимо прибавлять 0,1 к. с. NH_3 на каждые 0,3 гр. нуклеиновой кислоты (*Pighini* прибавляет 12 кап. NH_3 уд. в. 0,888 на 1,6 гр. нуклеиновой кислоты). Постоянство в смысле прибавления одного и того же количества аммиака важно в том отношении, что степень кислотности или щелочности раствора оказывается, как это известно (*Gamgee* и *Jones*) и как я в этом мог убедиться сам, рывкое влияние на его оптические свойства (угловая кислота и аммиак, прибавленные в большем или меньшем значительном количестве, рывко ослабляют вращающую способность)—это, с одной стороны, а с другой—та или иная реакция среды не остается, по всей вероятности, без влияния и на самый ферментативный процесс.

Полученный таким образом и отфильтрованный раствор должен быть совершенно прозрачным.

Поляризационным аппаратом служил миф поляриметр фирмы *Schmidt'a* и *Haensch'a* съ половинным затемненным поля зрѣнія. Для освѣщенія употреблялось исключительно натриевое пламя. Трубки были длиною въ 10 и 20 см. Отношеніе сыворотки къ раствору нуклеиновой кислоты всегда бралось равнымъ 1 : 10. Въ каждую трубку прибавлялось въ цѣляхъ антисептики 2—3 капли хлороформа. (*Pighini* пользовался или поляриметромъ *Laurent'a* или сахариметромъ *Soleil'a*).

Опытъ велся при t° 37,5° С, поляриметрическаія же измѣренія производились при комнатной температурѣ, при чемъ трубки, будучи вынуты изъ термостата, оставались для охлажденія при t° комнаты до момента наблюденія въ теченіе приблизительно $\frac{1}{2}$ час. При совершенно прозрачныхъ растворахъ отсчетъ угла отклоненія даетъ очень точные результаты, при растворахъ же не вполне прозрачныхъ или сравнительно сильно окрашенныхъ при повторныхъ наблюденіяхъ получаютъ болѣе или менѣе значительныя колебанія: въ такихъ случаяхъ мною бралась величина, средняя изъ цѣлаго ряда повторныхъ отсчетовъ.

Каждый разъ передъ началомъ опыта точно устанавливался первоначальный уголъ отклоненія. Дальнѣйшія измѣренія производились черезъ опредѣленные промежутки времени: первое—не ранѣе 1 часа пребыванія трубки въ термостатѣ, последнее—обыкновенно не позже 24 час.; во многихъ случаяхъ однако такія наблюденія производились и значительно долѣе (до 6 сутокъ при t° 37,5° С и до 11 сутокъ при комнатной t°).

Что касается контролей, то съ этой цѣлью неоднократно ставились слѣдующіе: растворъ нуклеиновой кислоты *per se*, растворъ нуклеиновой кислоты съ сывороткой, нагрѣтой въ теченіе $\frac{1}{2}$ часа при t° 65° С или прокипяченной (а также съ прокипяченными экстрактами), наконецъ, сыворотка или экстрактъ съ физиологическимъ растворомъ. Во всѣхъ случаяхъ въ предѣлахъ опытнаго періода (24 часа) не наблюдалось никакихъ измѣненій въ первоначальномъ уголѣ отклоненія; черезъ болѣе или менѣе значительныя промежутки времени при комбинаціяхъ нуклеиновой кислоты съ убитыми ферментами иногда можно было отмѣтить нѣкоторыя измѣненія (регенерация фермента?)

Для большаго удобства въ смыслѣ сравненія получаемыхъ

результатовъ (тѣмъ болѣе, что не всѣ наблюденія производились черезъ одни и тѣ же промежутки времени) мною вычислялась постоянная величина—константа (K) для скорости реакцій (*die Reaktionsgeschwindigkeit*).

Такъ какъ, по наблюденіямъ *Pighini*, ферментативное разложеніе нуклеиновой кислоты слѣдуетъ скорѣе закону *Schütz—Borisova*, чѣмъ законамъ мономолекулярныхъ реакцій (K для послѣднихъ по мѣрѣ хода реакціи сильно понижается), то я и вычислялъ константу по формулѣ, выведенной изъ закона *Schütz—Borisova*.

Этотъ послѣдній, какъ извѣстно, гласитъ, что при равныхъ количествахъ фермента продуктъ разложенія пропорционаленъ корню квадратному изъ времени. Слѣдовательно, если x —продуктъ разложенія (въ нашемъ случаѣ разница между первоначальнымъ и найденнымъ угломъ отклоненія плоскости поляризаціи) и t —время (въ минутахъ), то $x = K\sqrt{t}$; или $K = \frac{x}{\sqrt{t}}$.

(Вычисления производились по *Küster'y*. *Logarithmische Rechentafeln für Chemiker*. 6 Aufl. 1906).

VI.

Нуклеаза въ крови (сывороткѣ, эритроцитахъ и лейкоцитахъ).

Исслѣдованіе химическимъ и оптическимъ методами.

Приступая къ изложенію своихъ наблюденій относительно вліянія нуклеиновой кислоты на функцію нуклеазы, я буду держаться приблизительно хронологическаго порядка и приведу сначала данныя, относящіяся къ крови (гл. обр. къ сывороткѣ) и полученныя еще при жизни животныхъ, а затѣмъ—результаты изслѣдованія органовъ. При этомъ въ тѣхъ случаяхъ, гдѣ изслѣдованіе производилось и химическимъ и оптическимъ методами, результаты ихъ будутъ сопоставлены.

Кровь—однѣлая сыворотка и красныя кровяныя шарики—была изслѣдована на содержаніе нуклеазы посредствомъ хи-

мического метода у всех щенков до начала опыта и затем приблизительно в середине подготовительного периода (в среднем: после 8-го введения *Natrii nucleinici* в количестве 1,26 gr. на kilo веса).

Что касается условий определения нуклеазы, то сыворотка и отмытые эритроциты брались в количестве 1 к. с., нуклеиновокислый натр — в количестве 0,5 gr.; общее количество жидкости 50 к. с.; время действия фермента от 2 до 6—7 суток.

Привожу лишь конечные результаты, т. е. количество неорганического фосфора — P_2O_5 , измеряющее собою ферментативную энергию 1 к. с. сыворотки или эритроцитов, и привожу только средние величины до введения нуклеиновокислого натра (для 5 собак) и после введения указанных его количества (для 4 опытных собак). Для наглядности здесь же я приведу результат исследования на содержание нуклеазы изолированных полиморфоядерных лейкоцитов контрольной собаки и собаки № 2 (получавшей *Natrium nucleinicum* внутривенно), причем количество P_2O_5 в mg. соответствует ферментативной энергии 1 gr. лейкоцитов. Исследование произведено в самом конце подготовительного периода уже после смерти животных. Способ получения лейкоцитов подробно описан мною в другой моей работе «о ферментах лейкоцитов» (*Чернорукий*).

	До введения <i>Natrii nucleinici</i> mg. P_2O_5 .	После введения <i>Natrii nucleinici</i> mg. P_2O_5 .	Разница в силе действия нуклеазы в mg. P_2O_5 .	Та же разница в %.
Сыворотка	2.88	3.17	0.29	10,0%
Эритроциты	6.08	6.82	0.74	12,1%
Лейкоциты	26.48 ¹⁾	43.68 ²⁾	17.20	64,9%

(полинуклеары).

Следовательно, под влиянием нуклеиновой кислоты происходит некоторое усиление нуклеолитической способности крови, причем это усиление распределяется по отдельным составным частям ее неравномерно, выпадая, главным образом, на долю белых кровяных телец (полинуклеаров).

¹⁾ Контрольная собака.
²⁾ Собака № 2.

При рассмотрении приводимой таблицы можно видеть, что содержание нуклеазы в эритроцитах довольно значительно; возможно, что часть определяемой таким способом ферментативной их энергии должна быть отнесена на счет припис к ним лейкоцитов, весьма богатых, как видно из приводимых цифр, нуклеазой.

Содержание нуклеазы в сыворотке определялось, кроме того, и оптическим методом. При последнем введении нуклеиновокислого натра у всех собак нуклеолитическая способность сыворотки исследовалась до и затем ежедневно после введения, пока животные оставались в живых, так что таблица № 9, в которой приведены относящиеся сюда данные, показывает непосредственное влияние введенной различными путями в организм нуклеиновой кислоты на нуклеолитическую способность сыворотки.

Разматривая эту таблицу (стр. 150—151) можно видеть следующее.

У всех собак, получавших *Natrium nucleinicum*, кроме собаки № 4 (внутри), нуклеолитическая энергия сыворотки до введения *Natrii nucleinici* в общем выше, чем у контрольной собаки; после же введения нуклеиновокислого натра с известной закономерностью выступают особые отношения, при чем собака № 4 опять-таки в этом смысле отличается от других опытных собак, получавших *Natr. nucl.* парентерально. В этом последнем случае после выпрыскивания, как правило, наблюдается падение нуклеолитической энергии, сменяющееся последовательно ее повышением и возвращением к норм. Такова схема наблюдающихся изменений, что же касается некоторых особенностей, то они очевидно, обуславливаются способом введения: так, падение нуклеолитической способности (за первый час действия фермента до 0) при внутривенном введении наблюдается уже на другой день, при введении же под кожу и в брюшную полость — на 3-й день после выпрыскивания — отношения, во всяком случае, совершенно понятны, если принять во внимание процесс всасывания введенного вещества.

Отмечаемая здесь мною связь явлений, несомненно, весьма напоминает собою то, что мы имеем при процессе актив-

Определение углазмы в сыворотке оптических способам.

№	ОТНОШЕНИЕ КЪ ВПРАСКИВАНИЮ.	Часы.	Первоначальная угля отклонен.	Наблюденная двойная угля отклонен.	Разница между ними х.	Константа $K = \sqrt{t}$	Отклонения послѣ выраски. отъ К до выраски.	Т% же отклонения въ %/о/о
1911	—	1 18	—	—	—	2,323 1,149	—	—
Собака № 1 внутришнюю.								
16/iv	До выраскивания	1	2° 15'	1° 45'	0° 30'	3,573	—	—
17/iv	1-й день послѣ выраски	18	2°	1° 40'	0° 35'	1,065	—	—
18/iv	2-й день послѣ выраски	18	2°	1° 30'	0° 30'	0,918	—	—100,0
19/iv	3-й день послѣ выраски	21	2°	1° 50'	0° 10'	1,519	—	—
20/iv	4-й день послѣ выраски	26	2°	1° 15'	0° 45'	1,369	—	—66,7
21/iv	5-й день послѣ выраски	15	2°	1° 45'	0° 15'	1,968	—	—47,4
22/iv	6-й день послѣ выраски	11	2°	1° 35'	0° 35'	1,000	—	—
23/iv	7-й день послѣ выраски	15	2°	1° 25'	0° 35'	3,228	—	—17,2
24/iv	8-й день послѣ выраски	20	2° 10'	1° 10'	0° 50'	1,477	—	—
25/iv	9-й день послѣ выраски	18	2°	1° 35'	0° 30'	4,518	+0,645	+16,6
26/iv	10-й день послѣ выраски	24	2°	1° 10'	1°	1,581	—	—
Собака № 2 внутришнюю.								
26/iv	До выраскивания	1	1° 45'	1° 05'	0° 20'	2,582	—	—
27/iv	1-й день послѣ выраски	24	2° 00'	1° 35'	0° 30'	0,9223	—	—
28/iv	2-й день послѣ выраски	18	2°	1° 30'	0° 30'	3,573	+1,291	+50,0
29/iv	3-й день послѣ выраски	24	2°	1° 30'	0° 30'	1,185	—	—100,0
30/iv	4-й день послѣ выраски	18	2°	1° 30'	0° 30'	0,9128	—	—

Собака № 3 подкожно.

22/iii	До выраскивания	1	3° 30'	3°	0° 30'	3,573	—	—
23/iii	1-й день послѣ выраски	20	3° 30'	2°	1° 30'	2,586	—	—
24/iii	2-й день послѣ выраски	20	3° 30'	2°	0° 0'	2,588	± 0	± 0
25/iii	3-й день послѣ выраски	20	3° 30'	2°	1° 30'	2,588	0	—100,0
26/iii	4-й день послѣ выраски	24	3° 30'	2° 15'	0° 15'	3,468	—	—50,0
27/iii	5-й день послѣ выраски	20	3° 30'	2° 15'	0° 15'	3,468	+1,987	+50,0
28/iii	6-й день послѣ выраски	20	4°	3° 45'	0° 15'	5,898	+1,486	+33,4
29/iii	7-й день послѣ выраски	16	4°	3° 30'	0° 40'	5,164	+1,291	± 0
30/iii	8-й день послѣ выраски	16	4°	3° 30'	0° 30'	2,904	± 0	± 0
31/iii	9-й день послѣ выраски	1	4°	3° 40'	1° 20'	2,309	—	—

Собака № 4 внутри.

26/iii	До выраскивания	1	4°	3° 50'	0° 10'	1,291	—	—
27/iii	1-й день послѣ выраски	24	4°	2° 45'	0° 15'	1,976	+0,645	+50,0
28/iii	2-й день послѣ выраски	24	4°	2° 50'	1° 10'	3,574	+2,682	+308,0
29/iii	3-й день послѣ выраски	16	4°	2° 30'	1° 30'	2,904	—	—
30/iii	4-й день послѣ выраски	15	4°	3° 45'	0° 15'	1,995	+0,645	+50,0
31/iii	5-й день послѣ выраски	15	4°	3° 45'	0° 45'	1,500	—	—
1/iv	6-й день послѣ выраски	1	4° 15'	4°	0° 15'	1,936	+0,645	+50,0

ной иммунизации, т. е. типичны волнообразны колебания въ содержаніи антитѣль—колебания съ ихъ отрицательными и положительными фазами (см., напр., *Madsen*).

При введеніи *Natrii nucl.* черезъ желудочно-кишечный каналъ (собака № 4) «отрицательной фазы» не наблюдается, усиленіе же нуклеолитической способности сыворотки происходитъ гораздо болѣе значительное, чѣмъ въ случаѣ, напр., подкожнаго впрыскиванія.

Интересуясь вопросомъ, насколько однородны результаты получаются при химическомъ и оптическомъ методахъ опредѣленія нуклеазы, я изслѣдовалъ нуклеолитическую способность сыворотки собаки № 3 въ теченіи нѣсколькихъ дней одновременно и оптическимъ и химическимъ способами:

	Константа	Разница въ 1-го часа по от- нѣ-го ж.с. см. поворотки.	Разница въ % по от- носител. возмѣно къ 1 ж.с. отно- сител. дѣйстви. P ₂ O ₅ .	Сила дѣйстви. нуклеазы, % по от- носител. возмѣно къ 1 ж.с. отно- сител. дѣйстви. нуклеазы до впрыскиван.	Разница въ % по от- носител. возмѣно къ 1 ж.с. отно- сител. дѣйстви. нуклеазы до впрыскиван.
До впрыскиванія.	3.873	—	2.25	—	—
1-й день послѣ впрыскиванія .	3.873	± 0%	0	—100 %	0
2-й » »	0	—100%	0.28	— 87,6%	0.28
3-й » »	1.936	— 50%	1.69	— 24,8%	1.69

Слѣдовательно, и тотъ и другой способъ обнаруживаютъ однородныя колебанія нуклеолитической способности сыворотки послѣ впрыскиванія *Natrii nucleinici* съ той лишь разницей, что, если судить по химическому способу, то паденіе ферментативной энергіи до 0 происходитъ уже на слѣдующій день послѣ впрыскиванія, а, судя по оптическому методу, лишь на 2-й день.

VII.

Нуклеаза въ органахъ.

Сравненіе оптического и химического методовъ.

Въ органахъ нуклеаза опредѣлялась по преимуществу химическимъ методомъ. Попытка же пригнать къ изслѣдованію

органовъ оптической способъ, сопряженный съ гораздо меньшей затратой времени, чѣмъ химической, дала мнѣ въ общемъ не настолько опредѣленные результаты, чтобы я могъ на немъ остановиться, особенно принимая во вниманіе новизну и малую разработанность этого способа, трудность оцѣнки получаемыхъ при его помощи результатовъ, а также нѣкоторыя (техническія) затрудненія при его примененіи къ изслѣдованію органовъ (помутненіе экстрактовъ). Но полученные мною при помощи оптического метода результаты интересны съ теоретической точки зрѣнія и даютъ матеріалъ для сравненія между собою двухъ способовъ опредѣленія нуклеазы, съ одной стороны, и для нѣкоторыхъ предположеній о механизмѣ ферментативнаго разложенія нуклеиновой кислоты, съ другой. Поэтому въ таблицахъ №№ 10 и 11 (стр. 154—155) я позволю себѣ привести эти результаты для нѣкоторыхъ органовъ, давая здѣсь же для сравненія цифры, полученные химическимъ способомъ.

Изъ таблицъ №№ 10 и 11 можно видѣть, что оптический способъ даетъ въ общемъ опредѣленные результаты въ томъ смыслѣ, что для отдѣльныхъ органовъ получаются приблизительно однородныя величины, но по органамъ наблюдаются при этомъ рѣзкія колебанія. Если теперь сравнивать между собою силу дѣйствія нуклеазы, опредѣляемую тѣмъ и другимъ способомъ, то какого-либо яснаго соответствія отмѣтить не удастся,—наоборотъ, часто наблюдается полное несоответствіе, и можно указать лишь на отдаленное сходство результатовъ въ томъ смыслѣ, что общія колебанія въ ферментативной энергіи органовъ въ цѣломъ (maximum и minimum) совпадаютъ.

Обращають дальѣ на себя вниманіе результаты, полученные оптическимъ методомъ для поджелудочной железы и почки (по сравненію послѣднихъ съ печенью). Въ поджелудочной железн, судя по этимъ даннымъ, содержаніе нуклеазы весьма незначительно, тогда какъ, исходя изъ химическаго метода, этого сказать нельзя. Въ почкахъ же, наоборотъ, оптический способъ указываетъ на гораздо большее содержаніе въ нихъ нуклеазы по сравненію съ печенью, что опять-таки не соответствуетъ даннымъ, полученнымъ химическимъ методомъ.

Что же значить это несоответствіе, и какъ его можно объяснить?

Т А Б Л И Ц А № 10.
 Определение нуклеазы оптическим и химическим способами в экстрактах костного мозга, зобной
 и поджелудочной желез

Для оптического способа берется 1 к. с. экстракта на 10 к. с. 2% раствора асиди nucleinici.

Собраны и способ выведения Nat. nuc.	Костный мозг.				Зобная железа.				Поджелудочная железа.							
	Время действия в час.—1.	Плоскостный угол отклонения.	Разница х.	Константа $K = \frac{\chi}{Vt}$	Время действия в час.—1.	Плоскостный угол отклонения.	Разница х.	Константа $K = \frac{\chi}{Vt}$	Время действия в час.—1.	Плоскостный угол отклонения.	Разница х.	Константа $K = \frac{\chi}{Vt}$	Время действия в час.—1.	Плоскостный угол отклонения.	Разница х.	Константа $K = \frac{\chi}{Vt}$
Контроль.	—	—	—	—	1	2°10' 35" 0'	0	—	1	2°10' 0' 0'	0	—	1	2°10' 0' 0'	0	—
№ 1. Внутривенно.	1	2°25' 18" 5'	0°00'	3,164	1	2°45' 20" 0'	0°15'	1,986	—	1	2°30' 0' 0'	0	—	1	2°30' 0' 0'	0
	4	1°30' 0° 55'	3,530	3,530	—	—	—	—	3,574	4	—	—	—	20	—	—
№ 2. Внутривенно-бровашин.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1	2°30' 0'	0°30'	3,873	1	2°20' 25" 0'	0°15'	1,986	—	1	4°30' 43" 0'	0	—	5	—	—
№ 3. Подожно.	1	2°45' 22" 5'	0°20'	3,583	1	2°30' 0' 0'	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	4	1°15' 0' 35'	3,531	3,531	—	—	—	—	2,582	18	—	—	—	24	—	—
№ 4. Внутр.	1	2°15' 1°	1,931	1,931	1	2°30' 0' 0'	0	—	—	—	—	—	—	1	2°30' 0' 0'	0
	4	—	—	—	—	—	—	—	6,763	18	—	—	—	24	—	—
	24	—	—	—	24	—	—	—	1,317	24	—	—	—	24	—	—

1) Экстракт мутный.
 2) Экстракт мутный.

ТАБЛИЦА № 11.

Сравнительное определение нуклеазы оптическим и химическим способами в печени и почках.

Количественные соотношения органа и нуклеиновой кислоты те же, что при определении нуклеазы химическим способом: 0,15 г. сухого органа — 15 к. с. 2% асиди nucleinici в нескольких маленьких колбочках помешаются в термостат, и через определенные промежутки времени берется для каждого определения содержимое отдельной колбочки, отфильтровывается, и фильтрат изсаждается на отклонение плоскости поляризации.

За первоначальный угол отклонения принимается угол отклонения чистого раствора 2% нуклеиновой кислоты, равный 2°30'. 0 химич. способ см. методику определения нуклеазы.

Собраны и способ выведения Nat. nuc.	1—время 144-стали фермента в часах.	Первоначальный угол отклонения.	Наблюдаемый угол отклонения.	х—разница.	Константа $K = \frac{\chi}{Vt}$	Разница в ферментативной функции между опытами берется для 0,25% экстракта (стан.—P ₂ O ₅ в мг.
Контроль.	1	2°30'	0°10'	1,291	—	—
	72	1°	1°30'	1,369	—	9,61
№ 1 внутривенно.	1	2°25'	0°05'	0,6456	—	—
	72	2°30'	0°35'	1,3690	—	13,00
№ 2 внутривенно-бровашин.	1	2°30'	0°45'	3,873	—	15,85
	72	2°30'	1°45'	1,597	—	—
№ 3 подожно.	1	2°30'	0°15'	1,936	—	—
	72	2°30'	0°30'	2,738	—	10,25
№ 4 внутри (peros).	1	2°30'	0°15'	1,936	—	18,39
	72	2°30'	0°15'	1,825	—	—
П о ч к и .						
Контроль.	3	2°30'	1°30'	1°	4,472	14,69
№ 1.	3	2°30'	1°30'	1°	4,472	17,83
№ 2.	3	2°30'	1°30'	1°	4,472	11,84
№ 3.	3	2°30'	1°30'	1°	4,472	15,22
№ 4.	3	2°30'	1°05'	1°05'	4,957	11,62

Въ случаѣ поджелудочной железы можно было бы думать о разрушающемъ дѣйствіи на нуклеазу трипсина (*Sachs*), но это соображеніе отпадаетъ, т. к. въ томъ же самогъ ферментѣ—содержащемъ субстратъ (экстрактъ) химическимъ способомъ опредѣляется значительное содержаніе нуклеазы.

Въ настоящее время, какъ объ этомъ говорилось уже выше, нужно считать болѣе или менѣе вѣроятнымъ, что расщепленіе нуклеиновой кислоты происходитъ аналогично частичному гидролизу *Levene* съ образованіемъ такъ называемыхъ нуклеозидовъ—органическихъ соединений, состоящихъ или изъ фосфора и углевода или же изъ углевода и пуринового основанія (гуанозинъ или аденозинъ), т. е. другими словами молекула нуклеиновой кислоты распадается или на мѣстѣ связи углевода съ пуриновыми основаніями, или же на мѣстѣ связи фосфора съ углеводомъ (см. структурную формулу дрожжевой нуклеиновой кислоты, данную *Levene*, стр. 7).

Праворащивающая способность нуклеиновой кислоты обусловлена, по всей вѣроятности, ея углеводомъ. Поэтому если послѣдній остается неизмѣненнымъ (въ составѣ, напр., нуклеозиды), что, какъ показалъ *Levene*, возможно при отщепленіи даже всей фосфорной кислоты (остающееся вещество не редуцируетъ *Fehling*'ова раствора), то должна остаться неизмѣненной и оптическая активность раствора, содержавшаго нуклеиновую кислоту.

Слѣдовательно, если расщепленіе нуклеиновой кислоты идетъ почти исключительно на мѣстѣ связи фосфора съ углеводомъ, то, опредѣляя нуклеазу оптическимъ способомъ, мы приддемъ къ заключенію о полномъ почти ея отсутствіи, какъ, напр., это имѣетъ мѣсто въ моемъ случаѣ съ поджелудочной железой. Такимъ образомъ на основаніи данныхъ, полученныхъ мною путемъ сочетанія двухъ методовъ изслѣдованія, я могъ бы, исходя изъ только что приведенныхъ соображеній, сказать, что поджелудочная железа собакъ способна расщеплять нуклеиновую кислоту (почти исключительно) лишь на мѣстѣ связи фосфора съ углеводомъ, т. е. расщеплять ее съ образованіемъ гуанозина и аденозина, съ одной стороны, и свободной фосфорной кислоты, съ другой. Къ совершенно такому же выводу относительно поджелудочной железы свиней приходитъ *Jones* другимъ путемъ—путемъ изслѣдованія аутолиза.

Съ развиваемой здѣсь точки зрѣнія нельзя, слѣд., говорить о несоотвѣстнн результатовъ, получаемыхъ тѣмъ и другимъ способомъ: этими послѣдними учитываются, повидимому, различныя стороны одного и того же процесса—ферментативнаго разложенія нуклеиновой кислоты, быть можетъ, различныя функціи одного и того же фермента (нуклеазы), на подобіе двойственной функціи пепсина, или же, наконецъ, учитывается дѣятельность двухъ различныхъ ферментовъ.

Samuely говорить, что о химизмѣ дѣйствія нуклеазы ничего неизвѣстно.

По мнѣнію *Brugsch*'а и *Schittenhelm*'а («Nucleinstoffwechsel» s. 28) еще требуется выясненія, представляетъ ли изъ себя нуклеазу одинъ ферментъ или же ея дѣйствіе покоится на совмѣстной работѣ нѣсколькихъ ферментовъ.

На основаніи вышеизложеннаго, на мой взглядъ, представляется весьма вѣроятнымъ, что ферментативное разложеніе нуклеиновой кислоты происходитъ подъ вліяніемъ, по крайней мѣрѣ, двухъ ферментовъ, изъ которыхъ одинъ можно было бы назвать *нуклеофосфоборазой* (дѣйствуетъ на связь фосфора съ углеводомъ), а другой—*нуклеопуриназой* (дѣйствуетъ на связь пуриновыхъ основаній съ углеводомъ), сохранивъ за ними общее видовое названіе *нуклеазы*.

Мнѣ кажется, что и съ биохимической точки зрѣнія такое предположеніе имѣетъ свое оправданіе въ общемъ принципѣ экономіи, соблюдаемой организмомъ: для того, чтобы получить, напр., свободную фосфорную кислоту или пуриновыя основанія, ему нецѣлѣмъ разлагать всей молекулы нуклеиновой кислоты.

Такимъ образомъ, благодаря сочетанію двухъ методовъ изслѣдованія, мнѣ удалось получить наглядныя данныя, позволяющія до нѣкоторой степени судить о ближайшемъ механизмѣ ферментативнаго расщепленія молекулы нуклеиновой кислоты.

Я уже выше высказывалъ положеніе, что всякая новая методика освѣщаетъ намъ явленіе съ новой стороны. Данный случай служитъ лишнимъ тому доказательствомъ, и вмѣстѣ съ тѣмъ указываетъ на ту пользу, какую можно извлечь изъ сочетаннаго примѣненія нѣсколькихъ методовъ къ изслѣдованію одного и того же явленія.

Определение нуклеазы в органах химическим методом*

Перехожу к изложению результатов, полученных мною при помощи химического метода определения нуклеазы в органах (и сыворотке). Костный мозг, зобная и поджелудочная железы, как уже упоминалось выше, исследовались в виде экстрактов из свежих органов, всё же остальные органы (и сыворотка) в сухом виде.

ТАБЛИЦА № 12.
Нуклеаза в костном мозгу.

Экстракт костного мозга на физиологическом растворе в отношении 1:10.

Экстракция в теч. 2-х суток при комнатной температуре.

Для определения нуклеазы — 5 куб. см. экстракта + 1 гр. Natrii nucleicini. Общее колич. жидкости = 55 куб. см.

Время действия фермента — 2 суток при 37,5° С.

Для определения неорганического фосфора взято 25 куб. см. смеси

Собаки и способ введения Natrii nucl.	Непосредственно виденное количество P_2O_5 в мг.	Количество P_2O_5 , вычисленное на 1 гр. свежлага органа, в мг.	Разница в ферментативной функции между опытом и контролем, в мг. P_2O_5 .	Разница в скорости действия нуклеазы по сравнению с нормой (=100) в %.	Разница в содержании нуклеазы на 1 гр. сухого органа.
Контрольная.	Опыт. 11,27 Контр. 5,917	49,59 26,03	23,56	—	—
Соб. № 1. Внутривенно.	Опыт. 15,9204 Контр. 10,5660	70,05 46,49	23,56	± 0	—
Соб. № 2. Внутривенно.	Опыт. 12,398 Контр. 8,383	54,55 36,88	17,67	- 23,0	—
Соб. № 3. Подкожно ¹⁾ .	—	—	—	—	—
Соб. № 4. Внутрь (рег. ос.).	Опыт. 16,7650 Контр. 7,9602	73,77 35,02	38,75	+ 64,4	—
Среднее для опыта собак.	—	—	26,66	+ 13,3	—

Въ таблицъ № 12, обращаетъ на себя вниманіе повышеніе содержанія нуклеазы въ костномъ мозгу у собаки № 4, получавшей Natrii nucleicinum внутрь, и затѣмъ пониженіе — у собаки № 2, убитой черезъ 3-ое сутокъ послѣ впрыскиванія; у собаки же № 1 (убита черезъ 6 сутокъ послѣ впрыскиванія) содержаніе нуклеазы соответствуетъ нормѣ. Полу-

¹⁾ Анализъ пропалъ.

чается впечатлѣніе, что вслѣдъ за впрыскиваніемъ нуклеиново-кислаго натра въ костномъ мозгу наступаетъ пониженіе содержанія нуклеазы (собака № 2), которое черезъ нѣкоторое время возвращается къ нормѣ (собака № 1). При внутреннемъ же примѣненіи нуклеиновой кислоты имѣются, повидимому, особыя отношенія, какъ мы это уже видѣли, напр., выше при исследованіи нуклеолитической способности сыворотки.

ТАБЛИЦА № 13.

Нуклеаза в зобной железе (thymus).

Условія опыта тѣ же, что для костного мозга и поджелуд. железы.

Собаки и способ введения Natrii nucl.	Непосредственно виденное количество P_2O_5 в мг.	Количество P_2O_5 , вычисленное на 1 гр. свежлага органа, в мг.	Разница в ферментативной функции между опытом и контролем, в мг. P_2O_5 .	Та же разница, вычисленная на 1 гр. сухого органа.	Разница в содержаніи нуклеазы по сравнению с нормой (=100) в %.
Контрольная.	Опыт. 9,7917 Контр. 6,0582	43,0834 26,6590	16,42	72,25	—
Соб. № 1. Внутривенно.	Опыт. 16,3736 Контр. 8,2420	71,5994 36,2648	35,74	157,26	+ 117,6
Соб. № 2. Внутривенно.	Опыт. 11,8346 Контр. 7,8193	52,0722 34,4050	17,97	77,75	+ 7,0
Соб. № 3. Подкожно ¹⁾ .	—	—	—	—	—
Соб. № 4. Внутрь.	Опыт. 26,5012 Контр. 11,1302	116,6044 48,9738	67,63	297,57	+ 311,9
Среднее для опыта собак.	—	—	—	40,34	+ 145,6

Въ таблицѣ № 13 можно видѣть, что въ зобной железе содержаніе нуклеазы у всѣхъ опытныхъ собакъ болѣе или менѣе значительно повышено (по сравненію съ нормой), при этомъ можно отмѣтить, что взаимныя соотношенія между отдельными собаками въ общемъ тѣ же, что и для костного мозга: наименьшее повышеніе (почти норма) у собаки № 2

¹⁾ Анализъ пропалъ.

(смерть через 3 суток) и наибольшее (больше, чем в 4 раза) у собаки № 4. В среднем зобная железа под влиянием введения в организм нуклеиновой кислоты дает значительное усиление (в 2,5 раза) в деятельности нуклеазы.

ТАБЛИЦА № 14.

Нуклеаза в поджелудочной железе.

Условия опыта те же, что и для костного мозга.

Собаки и способ введения Natr. nucl.		Непосредственно найденное количество P_2O_5 в мг.	Количество P_2O_5 , вычисленное на 1 гт. сухого органа, в мг.	Разница в ферментативной функции между опытной и контрольной группой в мг. P_2O_5 .	Та же разница, выраженная на 1 гт. сухого органа.	Разница в силе действия нуклеазы по сравнению с нормой (= 100) в % $1/16$ гт.
Контрольная.	Опыт. Контр.	8,3228 6,4104	36,88 28,20	8,68	31,25	—
Соб. № 1. Внутривенно.	Опыт. Контр.	14,7228 10,0735	64,78 44,32	20,46	73,66	+ 135,1
Соб. № 2. Внутривенно.	Опыт. Контр.	10,7075 6,8331	47,11 30,06	17,05	61,38	+ 95,8
Соб. № 3. Подкожно ¹⁾ .	—	—	—	—	—	—
Соб. № 4. Внутр.	Опыт. Контр.	13,7368 10,9893	60,44 48,34	12,10	43,56	+ 39,4
Среднее для опытной собаки.	—	—	—	16,54	59,53	+ 90,5

В поджелудочной железе, как это вытекает из таблицы № 14, у всех собак наблюдается в зависимости от введения Natrii nucleicis значительное (в среднем почти в 2 раза—на 90,5%) усиление нуклеазы. То взаимное отношение между отдельными собаками, которое я отмечаю для содержания нуклеазы в костном мозгу и зобной железе, и которое ставил в связь со способом введения нуклеинового натрия, с одной стороны, и временем смерти животного после введения, с другой, — здесь замтно нарушается,

¹⁾ Анализ пропал.

а именно: собака № 4, давшая для костного мозга и зобной железы наибольшее повышение в содержании нуклеазы, для поджелудочной железы обнаруживает значительно меньшее, чем другая собака, между которыми остаются, кроме того, и прежние отношения (собака убитая раньше показывает меньшее повышение нуклеазы).

ТАБЛИЦА № 15.

Нуклеаза в печени.

Для определения нуклеазы бралось сухое вещество органа само по себе в количестве 0,25 гт. Natrii nucleicis в 30 куб. см. физиологического раствора.

Время действия фермента—1 сутки при t° 37,5° С.

Для определения неорганич. фосфора бралось 20 куб. см. смесл.

Собаки и способ введения Natr. nucl.		Непосредственно найденное количество P_2O_5 в мг.	Количество P_2O_5 , вычисленное на 1 гт. сухого органа, в мг.	Разница в ферментативной функции между опытной и контрольной группой в мг. P_2O_5 .	Разница в силе действия нуклеазы по сравнению с нормой (= 100) в % $1/16$ гт.
Контрольная.	Опыт. Контр.	11,9031 5,4940	71,4304 32,9676	38,46	—
Соб. № 1. Внутривенно.	Опыт. Контр.	13,4548 4,7902	80,7288 28,7412	51,99	+ 35,1
Соб. № 2. Внутривенно.	Опыт. Контр.	17,3293 6,7626	103,9756 40,5796	63,40	+ 64,8
Соб. № 3. Подкожно.	Опыт. Контр.	10,7780 3,9448	64,8680 23,6688	41,00	+ 6,6
Соб. № 4. Внутр.	Опыт. Контр.	15,2160 2,9586	91,2960 17,7516	73,54	+ 91,2
Среднее для опытной соб.	—	—	—	57,48	+ 49,4

Таблица № 15 показывает, что в печени у всех собак, получавших нуклеиновокислый натр, содержание нуклеазы повышается (в среднем в $1\frac{1}{2}$ раза), причем наибольшее повышение наблюдается при введении Natrii nucleicis через желудочно-кишечный канал (собака № 4) и наименьшее — при подкожном введении.

Селезенка, как можно видеть из таблицы № 16, под влиянием введения в организм нуклеиновой кислоты в общем обнаруживает некоторое усиление нуклеолитической способности (на $13,1\%$), но по отдельным собакам наблю-

ТАБЛИЦА № 16.

Нуклеаза въ селезенкѣ.

Условия опыта тѣ же, что и для печени.

Собаки и способъ введения Natr. nucl.		Непересредственно найденное количество P_2O_5 въ мг.	Количество P_2O_5 , вычисленное на 1 гр. сухого остатка, въ мг.	Разница въ ферментативной функции между опытами в процентах, P_2O_5 .	Разница въ силѣ дѣятельности нуклеазы по сравнению съ нормою (= 100) въ $\frac{0}{100}\%$.
Контрольная.	Опыт. Контр.	22,3308 7,0815	133,9848 42,4888	91,50	—
Соб. № 1. Внутривенно.	Опыт. Контр.	20,6402 7,3966	123,8412 44,3796	79,46	- 14,2
Соб. № 2. Внутривенно.	Опыт. Контр.	22,4013 4,5788	134,4076 27,4728	106,93	+ 16,8
Соб. № 3. Подкожно.	Опыт. Контр.	26,8393 6,9740	161,0356 41,8440	119,19	+ 30,2
Соб. № 4. Внутрь.	Опыт. Контр.	24,2328 6,1286	145,3968 36,7716	108,62	+ 18,7
Среднее для опыта. соб.	—	—	—	103,55	- 13,1

даются при этомъ значительныя колебанія, а именно: собака № 1 (внутривенный способъ введенія) даетъ пониженіе содержанія нуклеазы на 14,2%, а у собаки № 3 (подкожное введеніе), мы видимъ усиленіе дѣятельности нуклеазы на 30,2%.

Остановившись на пониженіи нуклеолитической функціи селезенки у собаки № 1, я думаю, что это пониженіе, отмѣчаемое только у этой собаки, можно поставить въ связь съ тѣмъ весьма значительнымъ гиперлейкоцитозомъ, который наблюдался у нея въ теченіе 3-хъ дней послѣ вирусыванія и котораго въ такой степени не наблюдалось ни у одной изъ всѣхъ другихъ собакъ.

Въ почкахъ (таблица № 17) наблюдаются особая отношенія: у собаки № 1 замѣтное повышеніе нуклеолитической ихъ функціи, у собаки № 3 — только очень незначительное повышеніе; у собакъ же №№ 2 и 4 — замѣтное пониженіе. Въ среднемъ — пониженіе на 3,7%.

ТАБЛИЦА № 17.

Нуклеаза въ почкахъ.

Условия опыта тѣ же, что и для печени.

Собаки и способъ введения Natr. nucl.		Непересредственно найденное количество P_2O_5 въ мг.	Количество P_2O_5 , вычисленное на 1 гр. сухого остатка, въ мг.	Разница въ ферментативной функции между опытами и контролем въ мг. P_2O_5 .	Разница въ силѣ дѣятельности нуклеазы по сравнению съ нормою (= 100) въ $\frac{0}{100}\%$.
Контрольная.	Опыт. Контр.	14,7298 4,9311	88,3368 29,5864	58,75	—
Соб. № 1. Внутривенно.	Опыт. Контр.	16,4195 4,5081	99,4908 27,1704	71,31	+ 21,3
Соб. № 2. Внутривенно.	Опыт. Контр.	12,1164 4,2266	72,6994 25,3596	47,34	- 19,5
Соб. № 3. Подкожно.	Опыт. Контр.	13,9480 3,8040	83,6890 22,8240	60,86	+ 3,5
Соб. № 4. Внутрь.	Опыт. Контр.	12,5391 4,7902	75,2341 23,7112	46,49	- 20,9
Среднее для опыта. соб.	—	—	—	56,47	- 3,7

ТАБЛИЦА № 18.

Нуклеаза въ головномъ мозгу.

Условия опыта тѣ же, что и для печени.

Собаки и способъ введения Natr. nucl.		Непересредственно найденное количество P_2O_5 въ мг.	Количество P_2O_5 , вычисленное на 1 гр. сухого остатка, въ мг.	Разница въ ферментативной функции между опытами и контролем въ мг. P_2O_5 .	Разница въ силѣ дѣятельности нуклеазы по сравнению съ нормою (= 100) въ $\frac{0}{100}\%$.
Контрольная.	Опыт. Контр.	13,8775 5,9173	83,2648 35,5036	47,76	—
Соб. № 1. Внутривенно.	Опыт. Контр.	11,9051 5,7764	71,4900 34,6584	36,78	- 23,0
Соб. № 2. Внутривенно.	Опыт. Контр.	13,4408 7,0815	80,6448 42,4888	38,16	- 20,2
Соб. № 3. Подкожно.	Опыт. Контр.	12,8908 5,5651	76,9248 33,3904	43,53	- 8,9
Соб. № 4. Внутрь.	Опыт. Контр.	12,1868 6,0582	73,1208 36,3492	36,78	- 23,0
Среднее для опыта. соб.	—	—	—	38,91	- 18,8

Нуклеолитическая способность головного мозга, как показывает таблица № 18, под влиянием введения в организм нуклеиновой кислоты претерпевает совершенно определенные изменения, заметно понижаясь—в среднем на 18,8%⁰. При всех способах введения, кроме подкожного, это понижение приблизительно одинаково.

Приведенные в таблице № 18 цифры представляют из себя среднее из 2-х определений. Получив в первый раз такой несколько неожиданный результат, я повторил исследование, но и это последнее дало мне цифры, почти тождественные с первыми.

ТАБЛИЦА № 19.

Нуклеаза в легкомъ.

Условия опыта те же, что и для печени.

Собаки и способ введения Natr. nucl.	Непосредственно найденное количество P ₂ O ₅ в мг.	Количество P ₂ O ₅ , вычисленное на 1 гр. сухого остатка, в мг.	Разница в ферментативной функции между опытом и контролем в мг. P ₂ O ₅ .	Разница в силе действия нуклеазы по сравнению с нормой (= 100) в % ⁰ / ₁₀₀ .
Контрольная.	Опыт. 9,8622 Контр. 4,6493	50,1732 27,8956	31,28	—
Соб. № 1. Внутривенно.	Опыт. 11,1802 Контр. 4' 311	66,7812 29,5864	37,19	+ 18,8
Соб. № 2. Внутривенно.	Опыт. 7,7488 Контр. 3,5222	46,4928 21,1382	25,36	— 18,9
Соб. № 3. Подкожно.	Опыт. 9,8622 Контр. 5,3537	50,1732 32,1220	27,05	— 13,5
Соб. № 4. Внутрь	Опыт. 10,7075 Контр. 3,6631	64,6448 21,9720	42,67	+ 36,4
Среднее для опыта. соб.	—	—	33,07	+ 5,72

В среднем легкия (таблица № 19) дают некоторое усиление (на 5,72%⁰) в деятельности нуклеазы, но если взять отдельных собак, то здесь, как и в почках, наблюдаются значительные колебания, а именно: у собаки № 1 мы имеем заметное, а у собаки № 4—даже значительное усиление, у собак же №№ 2 и 3—заметное ослабление нуклеолитической способности.

ТАБЛИЦА № 20.

Нуклеаза в мышцахъ.

Условия опыта те же, что и для печени, лишь с одним отступлением: вместо 20 к. с. для определения неорганич. фосфора было взято 15 к. с. смеси.

Собаки и способ введения Natr. nucl.	Непосредственно найденное количество P ₂ O ₅ в мг.	Количество P ₂ O ₅ , вычисленное на 1 гр. сухого остатка, в мг.	Разница в ферментативной функции между опытом и контролем в мг. P ₂ O ₅ .	Разница в силе действия нуклеазы по сравнению с нормой (= 100) в % ⁰ / ₁₀₀ .
Контрольная.	Опыт. 5,7060 Контр. 4,0153	45,6480 32,1224	13,52	—
Соб. № 1. Внутривенно.	Опыт. 5,4242 Контр. 3,7335	43,3936 29,5680	13,83	± 0
Соб. № 2. Внутривенно.	Опыт. 5,8468 Контр. 3,4517	46,7744 27,6136	19,16	+ 41,7
Соб. № 3. Подкожно.	Опыт. 5,8468 Контр. 4,5788	46,7744 36,6304	10,14	— 25,0
Собака № 4. Внутрь.	Опыт. 5,8468 Контр. 4,4380	46,7744 35,5040	11,27	— 16,7
Среднее для опыта. соб.	—	—	13,52	± 0

При рассмотрении таблицы № 20 (цифры из 2-х анализов) обращает на себя внимание значительное усиление (почти в 1½ раза) нуклеазы в мышцах собаки № 2.

У остальных собак или нет отклонений от нормы (собака № 1) или наблюдается ослабление нуклеолитической функции (№№ 3 и 4).

В общем, взяв среднее для всех собак, можно видеть, что под влиянием введения в организм нуклеонокислого натрия нуклеолитическая энергия мышечной ткани не претерпевает отклонений от нормы.

Таблица № 21 позволяет видеть, что нуклеолитическая способность сыворотки, определяемая химическим способом, у всех собак, получавших нуклеонокислый натр заметно повышается (на 38,7%⁰), при чем наибольшее повышение обнаруживает сыворотка собаки № 4 (почти в 2 раза), что соответствует и наблюдениям, произведенным посредством оптического метода.

ТАБЛИЦА № 21.
Нуклеаза в сывороткѣ.

Условия опыта тѣ же, что и для печени, съ тѣмъ, однако, измѣняемъ, что взято было 0,6 гт. сухого вещества.

Собаки и способ введения NaCl. расл.	Непосредственно найденное количество P ₂ O ₅ в мг.	Количество P ₂ O ₅ , вычисленное на 1 гт. сухого органа, в мг.	Разница въ ферментальной функции между опытами в контролемъ мг. P ₂ O ₅ .	Разница въ силѣ дѣйствія нуклеазы по сравнению съ норной (= 100) въ %/о.
Контрольная.	Опыт. 4,5084 Контр. 3,8813	13,5252 10,1438	3,38	—
Соб. № 1. Внутривенно.	Опыт. 4,2266 Контр. 2,8586	12,6798 8,5758	4,10	+ 21,0
Соб. № 2. Внутривенно.	Опыт. 4,0857 Контр. 2,6766	12,2570 8,0298	4,23	+ 25,1
Соб. № 3. Подкожно.	Опыт. 4,9311 Контр. 3,5222	14,7930 10,5666	4,23	+ 25,1
Соб. № 4. Внутрь.	Опыт. 4,9311 Контр. 2,8586	14,7930 8,5758	6,22	+ 84,0
Среднее для опыта. соб.	—	—	4,69	38,7

Таблица № 22 позволяет сравнить между собою всѣ изслѣдованные органы по содержанию въ нихъ нуклеазы и по степени отклоненія силы ея дѣйствія отъ нормъ подъ вліяніемъ вводимой въ организмъ нуклеиновой кислоты. Органы, начиная съ селезенки, расположены въ убывающемъ порядкѣ по силѣ ихъ нуклеолитической способности (опредѣляемой въ сухомъ веществѣ).

Отълекаясь отъ различныхъ деталей, на которыхъ я подробно останавливался при разсмотрѣніи отдѣльныхъ таблицъ, я укажу здѣсь только на величины, среднія для всѣхъ опытныхъ собакъ, и только на измѣненія въ содержаніи нуклеазы въ зависимости отъ введенія нуклеиновикислаго натра.

Оказывается, что наибольшее измѣненіе въ сторону усиленія обнаруживаетъ нуклеаза зобной железы (+145,6⁰/₁₀₀), и въ сторону ослабленія—нуклеаза головного мозга (—18,8⁰/₁₀₀).

ТАБЛИЦА № 22.

Содержаніе нуклеазы въ органахъ и сывороткѣ собакъ при различныхъ способахъ введенія нуклеиновикислаго натра. Обозначеніе: нр. P₂O₅ — первая графа для каждого органа — обозначаетъ собою количество поглощенного фосфора, освобожденнаго изъ нуклеиновикислаго натра и служащаго мѣрой содержания нуклеазы въ данномъ органѣ; абсолютной силѣ дѣйствія нуклеазы въ данномъ органѣ, выразенной въ %/о, соответствуетъ P₂O₅ для каждого органа по сравнению съ тѣмъ же органомъ контрольной собаки, т. е. выражена относительная сила дѣйствія нуклеазы по сравнению съ норной.

Собаки и способ введения NaCl. расл.	Костный мозгъ		Селезенка		Зобная железа		Почки и моча		Головной мозгъ		Печень		Легкие		Подкожно-внутрибрюшная жила		Сыворотка		
	P ₂ O ₅ мг.	%	P ₂ O ₅ мг.	%	P ₂ O ₅ мг.	%	P ₂ O ₅ мг.	%	P ₂ O ₅ мг.	%	P ₂ O ₅ мг.	%	P ₂ O ₅ мг.	%	P ₂ O ₅ мг.	%	P ₂ O ₅ мг.	%	
Контрольная	23,36	—	91,50	—	79,25	—	58,75	—	47,76	—	38,46	—	31,25	—	31,25	—	13,52	—	3,95
№ 1. Въ вену	23,56 ± 0	—	79,46 — 14,2	157,26 + 117,6	71,31 + 21,3	36,78 — 23,0	51,99 + 35,1	37,19 + 18,8	73,66 + 185,1	13,52 ± 0	4,10 + 21,0	—	—	—	—	—	—	—	—
№ 2. Въ брюшную полость	17,67	— 25,0	106,93 + 16,8	77,75 + 7,0	47,34 — 19,5	38,16 — 30,2	63,40 + 64,5	25,36 — 18,9	61,38 + 95,8	10,16 + 41,7	4,23 + 25,1	—	—	—	—	—	—	—	—
№ 3. Подкожно	—	—	119,19 + 30,2	—	60,86 + 3,9	43,53 — 8,9	41,00 + 6,9	27,05 — 13,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
№ 4. Внутрь (пер ос)	38,75 + 64,4	108,62 + 18,7	297,57 + 311,9	46,49 — 20,9	36,78 — 23,0	73,54 + 91,3	42,67 + 36,4	49,56 + 39,4	11,27 — 16,7	6,22 + 84,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Среднее для опытныхъ собакъ	26,06 + 13,3	103,55 + 13,1	177,53 + 145,6	56,47 — 3,7	38,81 — 18,8	57,48 + 49,4	33,07 + 5,7	59,53 + 90,5	13,52 ± 0	4,69 + 38,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—

1) Количество P₂O₅ отнѣсено къ 1 гт. сухаго органа.

За зобной железой следуют: поджелудочная железа (+90,5%), печень (+49,4%) и сыворотка (+38,7%).

Значительно меньшее усиление нуклеолитической функции проявляют костный мозг (+13,3%) и селезенка (+13,1%). Остается без изменения или почти без изменения нуклеолитическая способность мышц, легких (+5,72%) и почек (—3,7%).

Таким образом, все исследованные органы, судя по этим данным, можно разбить по степени их участия в нуклеоном обмене на 3 группы: в первую — входят зобная железа, поджелудочная железа и печень, принимающая, повидимому, активное в нем участие; во вторую — мозг, легкие, почки и мышцы, не принимающие активного участия и в третью — костный мозг и селезенка, занимающие среднее положение.

Если теперь проследить изменения во всех органах у одной и той же собаки, то можно видеть, что наибольшее отклонение от нормы в сторону усиления своей нуклеолитической функции в общем обнаруживает собака № 4, получающая Natrium nucleinum внутрь, и наименьшее — собака № 3, получающая — под кожу.

Если взять для каждой собаки изменения в силе действия нуклеазы во всех исследованных органах на равное их количество во всеу (на 1 гр., напр.) и выразить это общее отклонение от нормы в процентах, то получаются следующие отношения:

Собаки: № 1	№ 2	№ 3	№ 4	Среднее.
+325,2%	+167,6%	(+18%) [*]	+585,4%	(+274%) [*]

Интересно, что собака № 3, получающая нуклеоновокислый натрий под кожу и получившая его в общей сложности больше других собак, почти не отклоняется от нормы в отношении нуклеолитической функции своего организма.

Вь таблиць № 23 исследованные мною на содержание нуклеазы органы, сыворотка и белые кровяные шарики расположены по силе их ферментативного действия вь нормальных условиях

^{*}) Менее действительного.

Т А Б Л И Ц А № 23.

Содержание нуклеаз вь связяхь органах, сывороткь и лейкоцитахь.

Количество Р₂O₅ вь мг. представляют изь себя мьрзу ферментативной энергии, замьщиваемой вь 1 гр. сьвязьного органа^{*}) (сыворотка или лейкоциты).

Органы расположены по силь ферментативного действия (по большьству содержания вь нихь нуклеазь).

Собаки и способ введения.	Лейкоциты (поцелиты)		Костный мозг.		Селезенка.		Зобная железа.		Почки.		Печень.		Головной мозг.		Поджелудочная железа.		Леток.		Мышцы.		Сыворотка.			
	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅	mg. P ₂ O ₅		
Контроль	26,48	—	23,56	22,87	16,42	14,33	10,39	8,69	10,16	7,83	8,45	7,11	3,88	0,28	3,88	0,28	3,88	0,28	3,88	0,28	3,88	0,28	3,88	0,28
№ 1. Внутрь	—	—	23,56	19,87	35,74	17,39	14,02	7,83	20,46	8,45	7,11	3,88	0,28	3,88	0,28	3,88	0,28	3,88	0,28	3,88	0,28	3,88	0,28	
№ 2. Внутрь	43,68	—	17,67	26,73	17,67	11,55	17,13	8,12	17,05	5,76	4,79	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
№ 3. Подкожно	—	—	—	29,76	—	14,84	11,08	9,24	—	6,15	2,53	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
№ 4. Внутрь	—	—	38,75	27,15	67,63	11,33	19,88	7,88	12,10	9,7	2,82	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51
Среднее для орг-нов собак	—	—	26,66	26,88	40,34	13,77	15,77	8,25	16,54	7,51	3,98	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29

^{*}) При вычислении способь построяния органов на среднее усиление вь нихь (по сравнению сь контролем) селезенка — вь 4 раза, зобная железа — вь 4,4 раза, почки — вь 4,1 раза, головной мозг — вь 4,7 раза, поджелудочная железа — вь 3,6 раза, леток — вь 4,4 раза, мышцы — вь 4,0 раза, сыворотка — вь 12,1 раз.

Из этой таблицы сь большой убѣдительностью вытекаетъ, что главными носителями нуклеолитической энергии въ животномъ организмѣ являются лейкоциты, и высокая нуклеолитическая способность кровотошныхъ органовъ (костнаго мозга, селезенки, зобной железы), превосходящая въ 2—3 раза такую же сравнительно богатыхъ нуклеазой другихъ органовъ, какъ печени, головной мозгъ, поджелудочная железа, обусловлена, очевидно, присутствіемъ въ нихъ бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ. И, дѣйствительно, содержание нуклеазы въ костномъ мозгу и селезенкѣ лишь немного уступаетъ содержанию въ изолированныхъ лейкоцитахъ.

Изъ этой таблицы, кромѣ того, видно, что всѣ изслѣдованные мною органы (а также лейкоциты и сыворотка) содержатъ нуклеазу и могутъ быть расположены по степени своего богатства этимъ ферментомъ въ слѣдующій рядъ: лейкоциты, костный мозгъ, селезенка, зобная железа, почки, печень, головной мозгъ, поджелудочная железа, легкое, мышцы и сыворотка.

VIII.

Разборъ результатовъ изслѣдованія нуклеазы въ органахъ.

Таковы непосредственные результаты моихъ наблюденій относительно содержания нуклеазы въ различныхъ тканяхъ и образованіяхъ животнаго организма и относительно измѣненій въ дѣятельности этого фермента подъ вліяніемъ вводимой въ организмъ различными путями нуклеиновой кислоты. Эти измѣненія въ общемъ сводятся къ несомнѣнному повышенію нуклеолитической способности животнаго организма. Сь особой опредѣленностью это повышение выпадаетъ на долю зобной и поджелудочной железъ, печени, лейкоцитовъ и сыворотки. Въ другихъ же органахъ повышение или незначительно или наблюдается даже нѣкоторое ослабленіе функций нуклеазы.

Самъ собою возникаетъ теперь вопросъ о причинѣ, механизмѣ и значеніи такого повышенія нуклеолитической функции организма.

Что касается причины, то при данныхъ условіяхъ относительно нея едва ли возможенъ какія-либо разногласія: мы здѣсь, несомнѣнно, имѣемъ лишь частный случай общаго биологическаго закона—закона причинной зависимости функціи отъ потребности. Что этому закону подчиняется и образование ферментовъ, этотъ фактъ устанавливается дѣльнымъ рядомъ самыхъ различныхъ примѣровъ (см. *C. Oppenheimer. Die Fermente I, s.s. 87—91*). И вмѣстѣ съ тѣмъ это повышеніе нуклеолитической функціи организма имѣетъ въ своей основѣ также и другой биологическій законъ, такъ называемый законъ *Weigert'a*, согласно которому существующая потребность удовлетворяется всегда въ избыткѣ.

Во всякомъ случаѣ полученные мною результаты въ этомъ отношеніи не представляютъ чего-либо неожиданнаго.

Не такъ безспорно обстоитъ дѣло относительно механизма повышенія нуклеолитической способности. Конечно, можно думать о непосредственномъ дѣйствіи нуклеиновой кислоты на ферментативныя функціи кѣтокъ организма, но въ такомъ случаѣ, мнѣ кажется, слѣдовало бы ожидать болѣе однородныхъ результатовъ по отдѣльнымъ органамъ одной и той же собаки, чѣмъ результаты, полученные мною.

Какъ бы то ни было, но сопоставляя свои собственные наблюденія и извѣстныя мнѣ литературныя данныя, я прихожу къ заключенію о выдающемся, быть можетъ, исключительно значеніи лейкоцитовъ въ процессѣ усиленія нуклеолитической способности организма.

Какъ мнѣ удалось показать, бѣлое кровяное тѣльце является изъ всѣхъ кѣтокъ организма наиболее богатой по содержанию нуклеазы и далеко превосходитъ въ этомъ отношеніи всѣ остальные.

Кромѣ того нужно принять во вниманіе крайнюю подвижность и почти что повсемѣстное распространеніе въ организмѣ этихъ элементовъ, такъ что, по мнѣнію *Oppenheimer'a*, очень часто трудно сказать, обусловливается ли данная ферментативная реакція самими изслѣдуемымъ матеріаломъ или же примѣсь лейкоцитовъ—этихъ носителей различныхъ ферментативныхъ свойствъ. Если ко всему этому прибавить несомнѣнную связь между нуклеиновой кислотой и гиперлейко-

цитозом, а также дѣятельно, повидному, даже исключительное участие лейкоцитов въ усвоении организмом введенной въ него тѣмъ или инымъ путемъ нуклеиновой кислоты, то высказываемое мною предположеніе, мнѣ кажется, получаетъ болѣе или менѣе прочное основаніе.

Во всякомъ случаѣ съ точки зрѣнія этой гипотезы становится гораздо яснѣе всѣ полученные мною результаты. Въ самомъ дѣлѣ, тогда легко объясняется на первый взглядъ непонятное явленіе, какъ незначительность усиленія или даже въ нѣкоторыхъ случаяхъ ослабленіе нуклеолитической способности наиболѣе богатыхъ нуклеазой органовъ (костнаго мозга и селезенки), ибо эта особенность обуславливается съ точки зрѣнія этой гипотезы относительнымъ обдѣнненіемъ въ процессѣ гиперлейкоцитоза этихъ органовъ истинными носителями нуклеазы—лейкоцитами.

Далѣе также сравнительно легко объясняются и нижеслѣдующія явленія: 1) Значительное усиленіе нуклеолитической функціи костнаго мозга собаки № 4 (способъ введенія per os), у которой не наблюдалось почти никакого гиперлейкоцитоза, и степень этого усилена (64,4%)⁰, точно отвѣчающая степени усиленія нуклеолитической функціи лейкоцитовъ (+64,9%)⁰; не кажется уже простымъ совпаденіемъ; точно также не является случайностью тождественность измѣненной содержанія нуклеазы въ костномъ мозгу и селезенкѣ (въ среднемъ +13,3% и +13,1%)⁰. 2) Повышеніе нуклеолитической способности въ такихъ именно органахъ, какъ зобная железа (+145,6%)⁰, поджелудочная железа (+90,5%)⁰ и печень (+49,4%)⁰, т. е. въ железистыхъ органахъ съ характеромъ внутренней секреціи, играющихъ преимущественную роль въ процессахъ ассимиляціи и питанія: естественно, что сюда именно должны нести лейкоциты захваченную ими нуклеиновую кислоту, имѣющую, повидному, для организма огромное питательное значеніе. 3) Незначительность измѣненной нуклеолитической функціи, даже ея измѣненіе именно въ сторону нѣкотораго ослабленія въ такихъ высоко специализированныхъ органахъ, какъ головной мозгъ (—18,8%)⁰, мышцы (±0%)⁰ и легкія (+5,72%)⁰, и въ выдѣлительныхъ органахъ, какъ почки (—3,7%)⁰; во всѣ эти органы нуклеиновая кислота непосредственно, по всей вѣроятности, не по-

ступаетъ, и ослабленіе нуклеолитической ихъ способности можно себѣ представить, какъ результатъ оттока физиологически въ нихъ находящагося избытка числа лейкоцитовъ. 4) Замѣтное повышеніе нуклеолитической способности сыворотки обуславливается съ развиваемой здѣсь точки зрѣнія освобожденіемъ фермента или при распадѣ лейкоцитовъ или въ результатъ секреторной ихъ дѣятельности.

Мнѣ кажется, что приведенные примѣры достаточно иллюстрируютъ собою примѣнимость гипотезы о повышеніи нуклеолитической способности организма путемъ усиленія нуклеолитической функціи лейкоцитовъ къ объясненію общей картины всѣхъ наблюдавшихся мною явленій.

Не буду вдаваться въ различныя детали (такъ, напр., усиленіе нуклеолитической способности почек (+21,3%)⁰ и легкіхъ (+18,8%)⁰) у собаки № 1 при внутривенномъ способѣ введенія объясняется, на мой взглядъ, тѣмъ, что нуклеиновая кислота, циркулируя въ крови нѣкоторое время въ свободномъ состояніи, вызываетъ къ дѣятельности нуклеолитическую функцію и этихъ органовъ, и отсюда здѣсь еще только два обстоятельства.

Во-первыхъ, максимумъ усиленія нуклеолитической способности организма наблюдается при введеніи нуклеиновой кислоты черезъ желудочно-кишечный каналъ, при чемъ въ такомъ случаѣ не отмѣчается (ни въ сывороткѣ, ни въ костномъ мозгу) указанной выше отрицательной фазы, а происходитъ непосредственное и значительное усиленіе нуклеолитической функціи (см. костный мозгъ, зобная железа, печень, сыворотка собаки № 4). Что и въ данномъ случаѣ, лейкоциты играютъ роль, объ этомъ говорить общее соотвѣстствіе наблюдаемыхъ со стороны органовъ измѣненій выше начерченной схемѣ, а также значительное усиленіе нуклеолитической функціи костнаго мозга и максимальное—зобная железа, представляющей изъ себя, какъ извѣстно, лейкоцитарный органъ.

Этотъ наблюдавшійся мною фактъ усиленія такимъ путемъ нуклеолитической ферментативной энергіи находится въ полномъ согласіи съ нѣкоторыми литературными указаніями: такъ, усиленное питаніе жиромъ обуславливаетъ, повидному, повышеніе липолитической энергіи сыворотки (*Металъничковъ*); усиленное

питание бѣлками ведетъ къ усиленію бѣлковаго обмена (Heidner).

Во-вторыхъ, минимумъ усиленія нуклеолитической функціи организма происходитъ при подкожномъ введеніи нуклеиновой кислоты. Опять-таки и этотъ фактъ не стоитъ особнякомъ и можетъ быть поставленъ въ связь какъ съ экспериментальными, такъ и съ клиническими наблюденіями, а именно: изъ всѣхъ способовъ парентеральнаго введенія нуклеиновой кислоты наименѣе дѣйствительнымъ въ смыслѣ гиперлейкоцитоза оказывается подкожный способъ, какъ на это указываетъ *Parlavescchio* и какъ въ этомъ отчасти могъ убѣдиться я самъ; это, съ одной стороны, а съ другой—напр., *Блюменау* при леченіи рожи впрыскиваніями нуклеиновокислаго натра отъ подкожнаго введенія получилъ неопредѣленные результаты, тогда какъ отъ внутримышечныхъ впрыскиваній, по своему эффекту, вообще говоря, близкихъ къ внутривеннымъ, наблюдалъ весьма благоприятное дѣйствіе; рядомъ съ этимъ можно поставить наблюденія *Lainé*, который также отъ внутримышечныхъ впрыскиваній при различныхъ острыхъ инфекціонныхъ заболѣваніяхъ видѣлъ чрезвычайно благоприятный результатъ (выздоровленіе отъ 1—2 впрыскиваній).

Что первичное усиленіе дѣятельности того или другого фермента вообще имѣетъ существенное значеніе для организма, въ этомъ едва ли можно сомнѣваться, особенно послѣ работъ *Bang'a* и его учениковъ, а также *Zegla* относительно зависимости гликозурии отъ диастатическаго фермента (печени и мышцъ). Въ данномъ же случаѣ относительно усиленія нуклеазы въ организмѣ можно повторить всѣ тѣ соображенія, которыя были высказаны мною въ началѣ экспериментальной части настоящей работы при теоретическомъ обоснованіи стоявшей передо мною задачи.

Такъ какъ лейкоцитарному аппарату, согласно полученнымъ мною даннымъ, принадлежить особая роль въ процессѣ усиленія нуклеолитической способности организма, то я нѣсколько остановлюсь на томъ значеніи, которое можетъ имѣть такое усиленіе для функцій лейкоцитовъ.

Въ настоящее время не подлежитъ сомнѣнію, что синтетическіе процессы могутъ проходить подъ вліяніемъ ферментовъ.

Въ развитіи кѣтки, по цитированному уже выше мнѣнію *Loeb'a*, большую роль играетъ синтезъ составныхъ частей ядра, т. е. нуклеиновокислыхъ протаминновъ или гистоновъ. Лейкоциты, какъ извѣстно, обладаютъ громадной воспроизводительной способностью и вмѣстѣ съ тѣмъ, какъ видно изъ моихъ наблюденій, весьма активной нуклеолитической функціей. Отсюда, весьма вѣроятна роль нуклеазы въ процессѣ размноженія и значеніе ея усиленія для энергій послѣдняго. Но роль нуклеиновой кислоты, замѣчу здѣсь же, не ограничивается только этимъ стимулирующимъ дѣйствіемъ на генеративную функцію лейкоцитовъ: она вмѣстѣ съ тѣмъ даетъ матеріалъ для построенія необходимыхъ составныхъ частей ихъ ядерной субстанціи.

Несомнѣнно, что бѣлки кровяныхъ тѣлъ являются наиболѣе активными и функционально, въ смыслѣ основныхъ жизненныхъ проявленій, наиболѣе развитыми кѣтками животнаго организма. Вмѣстѣ съ тѣмъ они характеризуются богатствомъ содержанія въ нихъ нуклеиновыхъ соединеній и, какъ показано выше, наиболѣе выраженной нуклеолитической способностью. Отсюда невольно возникаетъ мысль, что нуклеиновыя соединенія и нуклеаза находятся въ опредѣленномъ отношеніи къ функциональной активности, какъ бы обуславливая эту послѣднюю.

И такое предположеніе до нѣкоторой степени находитъ себѣ подтвержденіе въ томъ, установленномъ *Ильинимъ*, фактѣ (см. стр. 26), что мюстроминъ (функционально важнѣйшая часть мышечнаго волокна) несравненно богаче нуклеиновымъ компонентомъ, чѣмъ миозинъ.

Слѣдовательно, мыслимо предположеніе, что достигаемое описаннымъ выше способомъ усиленіе нуклеолитической способности организма влечетъ за собою усиленіе его функциональной энергій.

Такъ какъ въ механизмѣ дѣйствія нуклеиновой кислоты на животный организмъ преимущественное значеніе принадлежитъ, по моему мнѣнію, гиперлейкоцитозу, а вызываемому, то чтобы нѣсколько подойти къ сущности дѣйствія нуклеиновой кислоты, я позволю себѣ остановиться на вопросѣ о лейкоцитозѣ вообще.

Конечно, нѣтъ никакой возможности, хотя бы въ самыхъ общихъ чертахъ, охватить здѣсь этотъ обширный и сложный вопросъ, имѣющий за собою колоссальную литературу, и я коснусь только нѣкоторыхъ его сторонъ.

Прежде всего нѣсколько словъ о функціяхъ бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ.

Gravitz въ послѣднемъ изданіи своего вѣстнаго руководства перечисляетъ слѣдующія 12 функцій лейкоцитовъ: подвижность, фагоцитозъ, окислительная способность, редуцирующія свойства, резорбирующая способность, ассимилирующая дѣятельность, ферментативная дѣятельность, участие въ резорбціи бѣлковъ, устраненіе продуктовъ мускульнаго объёма, дѣятельность внѣ кровяного ложа, антитоксическая секретія, пластическая дѣятельность.

Какъ бы то ни было, но въ настоящее время не подлежитъ никакому сомнѣнію, что лейкоциты и другіе родственные имъ фагоциты играютъ, какъ говоритъ *Мечниковъ*, большую роль отъ начала до конца жизни организма.

Уже давно вѣстно, что кровь чрезвычайно быстро освобождается отъ всевозможныхъ постороннихъ для нея тѣлъ, твердыхъ или жидкихъ, достигая тѣмъ того удивительнаго постоянства своего состава, которое, очевидно, существенно необходимо для правильнаго функционированія этой внутренней среды организма. И едва ли возможно сомнѣваться въ томъ, что эта способность крови и вообще способность организма обезвреживать и удалять чуждыя ему тѣла, въ томъ числѣ и тѣла бактеріальнаго происхожденія, въ значительной своей части обусловлена дѣятельностью лейкоцитовъ. Въ литературѣ имѣется обширный рядъ изслѣдованій, посвященныхъ экспериментальной разработкѣ вопроса объ участіи лейкоцитовъ въ дѣлѣ всасыванія, транспорта и выдѣленія организмомъ самыхъ различныхъ веществъ. Укажу на работы *Ramond'a*, *Stassano*, *Stassano* и *Billon'a*, *Labbé* и *Lovlat-Jacob'a*, *Безрудки* — работы, показавшія, что оливковое масло, лецитинъ, ртуть, йодъ, мышьякъ подлежатъ въ организмѣ воздействию бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ, при чемъ внѣшнее проявленіе, происходящихъ при этомъ процессахъ, сводится въ концѣ концовъ къ гипо- и гиперлейкоцитозу.

По мнѣнію *Charles'a*, микробы, токсины, лекарства, пищевыя вещества, отмирающія кѣтки удаляются, всасываются и обезвреживаются при выдающемся участіи лейкоцитовъ.

Bruntz и *Spillmann*, оставая въ сторонѣ твердыя (нерастворимыя) тѣла, приводятъ слѣдующій перечень веществъ, которыя могутъ быть фиксированы лейкоцитами: 1) тѣла простые, какъ йодъ, колларголь; 2) кислоты и соли, какъ лимонная кислота, сулема, мышьяковистый натръ, калийный натръ и др.; 3) алкалоиды, какъ стрихнинъ, атропинъ, морфій; 4) цѣлый рядъ другихъ самыхъ различныхъ тѣлъ, какъ пептоны, глюкоза, кураре, змѣяный ядъ, лецитинъ, токсины и др.

Прижизненная окраска лейкоцитовъ, по мнѣнію этихъ авторовъ, относится, подобно фагоцитозу, къ этому же порядку физиологическихъ явленій защиты.

Bruntz и *Spillmann* въ процессѣ выдѣленія при участіи лейкоцитовъ изъ организма инородныхъ тѣлъ различаютъ слѣдующія 3 фазы: 1) фазу фиксаціи, во время которой лейкоциты фагоцитируютъ подлежащія удаленію тѣла; 2) фазу транспорта, когда лейкоциты переносятъ поглощенные ими вещества въ тѣ или другіе закрытые или открытые выдѣлительные органы, и наконецъ 3) фазу экскреціи, во время которой послѣдніе захватываютъ въ себя фиксированные лейкоцитами продукты. Этотъ процессъ всегда сопровождается быстрымъ и кратковременнымъ гиперлейкоцитозомъ (въ фазѣ фиксаціи и транспорта) и слѣдующимъ гиперлейкоцитозомъ (возвращеніе старыхъ лейкоцитовъ, освободившихся отъ захваченныхъ ими веществъ, и притокъ вновь образованныхъ) — гиперлейкоцитозомъ, имѣющимъ своею цѣлью окончательное выдѣленіе чуждаго тѣла.

Аналогичныя стадіи гипо- и гиперлейкоцитоза въ теченіи инфекцій и интоксикацій, по мнѣнію *Bruntz'a* и *Spillmann'a*, имѣетъ аналогичное же значеніе.

Общепризнанное значеніе лейкоцитовъ въ борьбѣ организма съ инфекціей, только что очерченное и очень важное значеніе ихъ въ устраненіи всякаго вообще инороднаго тѣла, такъ или иначе нарушающаго равновѣсіе въ организмѣ, а также общность происходящихъ при этомъ процессахъ въ смыслѣ закономѣрныхъ колебаній въ числѣ бѣлыхъ кровяныхъ

тѣлецъ — все это вмѣстѣ взятое создаетъ представление объ одной общей функціи лейкоцитовъ въ процессахъ физиологическаго очищенія организма, въ процессахъ восстановления нарушеннаго равновѣсія.

Безконечная сложность жизненныхъ явленій и живой субстанции вообще въ настоящее время освѣщаются съ физико-химической точки зрѣнія: протоплазма и кровь разсматриваются и изучаются, какъ коллоидные растворы (*Pauli*).

Исслѣдованія *Traube* показали чрезвычайную чувствительность коллоидныхъ растворовъ къ инороднымъ тѣламъ; такъ, напр., измѣненіе физическаго состоянія въ растворѣ красящаго вещества наступаетъ отъ прибавленія сулемы или кокаина уже въ разведеніи 1:3.000.000.

Если поставить въ связь эту чрезвычайную чувствительность коллоидныхъ растворовъ, а слѣдовательно и крови, къ инороднымъ веществамъ съ такой же чувствительностью къ нимъ лейкоцитовъ, имѣющихъ цѣлью выведеніе этихъ веществъ, то ихъ роль въ восстановленіи нарушеннаго равновѣсія станетъ, быть можетъ, яснѣе.

Не входя здѣсь въ ближайшее разсмотрѣніе явленій гиполейкоцитоза, поскольку въ немъ играетъ роль перемѣщеніе лейкоцитовъ въ организмѣ или распадъ ихъ (*Мануэлиш*), и гиперлейкоцитоза, поскольку онъ зависитъ отъ притока лейкоцитовъ изъ запасныхъ «складовъ» или новообразованія ихъ, можно признать съ общей точки зрѣнія, что эти явленія въ каждомъ данномъ случаѣ — инфекція, отравленіе, экспериментъ — представляютъ собою лишь частный примѣръ общей лейкоцитарной функціи и что между ними нѣтъ принципиальной разницы.

Въ качествѣ поясненія этой послѣдней своей мысли я могу привести еще слѣдующее соображеніе: повышение температуры, столь характерное для инфекціонныхъ заболеванийъ, не можетъ быть признано, подобно лейкоцитозу, специфическимъ для инородныхъ тѣлъ бактеріальнаго происхожденія и не нуждается для своего объясненія въ допущенія особыхъ «протенныхъ» свойствъ этихъ тѣлъ. Весьма многія вещества при введеніи въ организмъ вызываютъ болѣе или менѣе значительное повышение температуры. Мнѣ самому приходилось наблюдать у

собакъ рѣзкое повышение температуры и нарушеніе общаго состоянія отъ парентеральнаго введенія имъ алевроната и нукленовокислаго натра.

Очевидно, что это повышение температуры зависитъ въ конечномъ счетѣ не отъ введеннаго вещества, какъ такового, а отъ тѣхъ измѣненій, которыя вызываются имъ въ организмѣ, или, вѣрнѣе, отъ тѣхъ процессовъ, къ которымъ прибѣгаетъ организмъ для усвоенія, устраненія или обезвреживанія введеннаго вещества. Процессами, вызывающими повышение температуры, по всей вѣроятности являются ферментативные процессы (*Aronsohn*).

Слѣдовательно, всякое вещество, требующее для своего обезвреживанія воздѣйствія ферментативной энергіи организма, при извѣстныхъ условіяхъ, можетъ вызвать повышение температуры.

Несомнѣнно, что при всей своей принципиальной равнозначности лейкоцитарной реакціи организма въ отвѣтъ на введеніе въ него разнородныхъ веществъ глубоко различны по характеру болѣе тонкихъ, болѣе интимныхъ процессовъ, лежащихъ въ основѣ «обезвреживанія» и отвѣчающихъ характеру и свойствамъ инороднаго вещества.

Отсюда, напр., различія въ степени и качествѣ гиперлейкоцитоза въ различныхъ случаяхъ: такъ, оливковое масло и лецитинъ вызываютъ мононуклеозъ съ преобладаніемъ большихъ лимфоцитовъ; экстрактъ ленточныхъ глѣвъ (*Taniotoxin*) дѣйствуетъ положительно хемотактически на эозинофиловъ (*Prüschner*) и отрицательно на нейтрофильныхъ лейкоцитовъ; напротивъ, нукленовая кислота вызываетъ рѣзкій нейтрофильный гиперлейкоцитозъ.

Также и при инфекціонныхъ гиперлейкоцитозахъ мы наблюдаемъ не только количественныя, но и качественныя различія въ смыслѣ преобладанія тѣхъ или другихъ формъ бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ.

Среди различныхъ силъ, служащихъ лейкоцитамъ орудіемъ ихъ обезвреживающей функціи, кромѣ уже упомянутой, напр., силы химическаго сродства нукленовой кислоты ко всевозможнымъ соединеніямъ (см. стр. 29—30), первое или одно изъ первыхъ мѣстъ принадлежитъ ферментативной энергіи. Я уже

не раз останавливался на вопрос о лейкоцитарных ферментах, их роли и значении в процессах излечения и здесь добавлю только, что высказанное мною при теоретическом обосновании настоящего изслѣдованія предположеніе объ особо важномъ значеніи нуклеазы въ дѣлѣ борьбы организма съ инфекціей (см. стр. 97—98) находить себѣ подтвержденіе въ исключительномъ богатствѣ этимъ ферментомъ полиморфноядерныхъ лейкоцитовъ, (микрофаги *Мечникова*), какъ извѣстно, несущихъ на себѣ главную тяжесть этой борьбы (см., напр., работы *Pettersson'a*).

Едва ли возможенъ кака-либо сомнѣніи въ томъ, что лейкоцитозу принадлежитъ высокое цѣлебное значеніе, но, мнѣ кажется, что значеніе лейкоцитоза въ этомъ отношеніи гораздо большее, чѣмъ это въ настоящее время принимается: бытъ можетъ значительную часть лечебнаго эффекта даже нѣкоторыхъ, такъ называемыхъ специфическихъ, средствъ придется отнести на счетъ вызываемаго ими гиперлейкоцитоза.

На эту мысль наводятъ слѣдующія наблюденія. Кругъ веществъ, подлежащихъ въ организмѣ воздействию лейкоцитовъ, весьма широкъ и включаетъ въ себя большое число нашихъ лекарственныхъ средствъ; внѣшнее же проявленіе этого воздействия сводится главнымъ образомъ къ гиперлейкоцитозу. Такой гиперлейкоцитозъ вызываютъ всѣ применяющіяся въ терапіи сифилиса средства, вплоть до втиранія сѣрой ртутной мази, и, замѣняя «специфическое» леченіе применениемъ «простаго» лейкотактического вещества — нуклеиновой кислоты, можно достигнуть одинаково быстрого терапевтическаго эффекта (*Stern*).

Goebel *) показали, что раздраженіе кожи вообще представляетъ изъ себя хорошее средство для возбужденія гиперлейкоцитоза, и въ частности такъ дѣйствуютъ втиранія зеленого мыла, применяющіяся, какъ извѣстно, съ нѣкоторымъ успѣхомъ при хирургическомъ туберкулезѣ у дѣтей.—И до сихъ поръ еще во многомъ загадочное, но несомнѣнное дѣйствіе раздражающихъ кожу веществъ (см. *Кравковъ*. Основы фармакологіи стр. 555—559), бытъ можетъ, не въ малой сте-

пени обусловлено именно этой ихъ способностью—вызывать гиперлейкоцитозъ. То же самое можно сказать относительно термическихъ раздраженій кожи при различныхъ гидротерапевтическихъ мѣропріятіяхъ.

Вирысканія живыхъ лейкоцитовъ и ихъ экстрактовъ оказываетъ, какъ это установлено путемъ эксперимента (*Pettersson*), значительное предохраняющее и лечебное дѣйствіе при инфекціяхъ. За послѣдніе 3 года эти вирысканія съ успѣхомъ применяются на людяхъ въ рядѣ болѣзней (*Moore*). Сущность дѣйствія при такомъ способѣ леченія, согласно изслѣдованіямъ *Moore'a*, заключается въ томъ, что лейкоциты или ихъ экстракты вызываютъ значительный полиморфноядерный гиперлейкоцитозъ.

Кромѣ того за послѣднее время начинаетъ выступать значеніе бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ въ совершенно новой области—въ области явленной иммунитета при злокачественныхъ новообразованіяхъ. Такъ, *Da Fano*, на основаніи своихъ изслѣдованій, полагаетъ, что связь лимфоцитовъ съ механизмомъ иммунитета мышей къ экспериментальному раку не можетъ быть отрицаема. Въ параллель съ этимъ можно поставить ту картину, которую наблюдалъ *Поетомъ* при микроскопическомъ изслѣдованіи метастатическаго рака легкаго (у человѣка): на границѣ между метастазами и легкой тканью находится весьма многочисленныя очаги круглоядерной инфилтраціи, состоящіе почти исключительно изъ лимфоцитовъ.

Вызванный тѣмъ или инымъ путемъ гиперлейкоцитозъ, кромѣ осуществленія той непосредственной задачи, ради которой онъ происходитъ, несомнѣнно сопровождается освобожденіемъ изъ лейкоцитовъ извѣстнаго количества дѣствующихъ началъ (ферментовъ) и этому ихъ освобожденію нужно приписать часть того благоприятнаго дѣйствія, которое обнаруживается въ каждомъ данномъ случаѣ гиперлейкоцитозъ.

Происходитъ ли освобожденіе ферментовъ лишь при распаденіи лейкоцитовъ (*Мечникова*) или, что представляется болѣе вѣроятнымъ, оно можетъ происходить и при жизни бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ въ зависимости отъ характера и силы раздраженія (*Hahn*) или въ связи съ измененіемъ физикохимическихъ условий среды (*Шумова-Зибера*) — во всякомъ случаѣ

*) *Medic. Klinik* 1906. № 1 прив. по *Stern* y.

само существование подобного явления не подвергается сомнению.

Но в природе вообще не существует каких бы то ни было рѣзких граней, и при всей своей высокой полезности для животного организма гиперлейкоцитоз при известных условиях может приносить ему и немалый вред. Эта сторона дѣла, насколько мнѣ известно, въ литературѣ очень мало затронута, а между тѣмъ этотъ вопросъ имѣетъ не только теоретическій интересъ, но и большое практическое значеніе.

Повышеніе температуры въ теченіи лихорадочнаго процесса рассматривается въ настоящее время, какъ цѣлесообразная реакція организма (*Репревъ* стр. 1029 — 36), но длительная и высокая лихорадка (при чистыхъ гипертерміяхъ) ведетъ къ дегенеративнымъ процессамъ, вплоть до полного распада кліточныхъ элементовъ (*Репревъ* стр. 1062) (активация внутри-клеточныхъ ферментовъ?). Точно также, на мой взглядъ, и гиперлейкоцитозъ, будучи однимъ изъ самыхъ могущественныхъ защитительныхъ средствъ организма, обращается иногда противъ послѣдняго. Это можетъ происходить, напр., въ случаѣ длительного инфекціоннаго гиперлейкоцитоза, сопровождающагося обильнымъ разрушеніемъ бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ; при этомъ освобождающіеся лейкоцитарные ферменты ведутъ къ усиленію аутолитическихъ процессовъ, перерожденію и гибели кліточныхъ элементовъ.

Такой процессъ, который можно было бы назвать эндогеннымъ литическимъ процессомъ, будетъ характеризоваться клинически явленіями атрофій, а гистологически — измѣненіями клітокъ съ характеромъ перерожденія и атрофій и явленіями каріолиза (дѣйствіе нуклеазы). И весьма возможно, что тѣ дегенеративныя явленія въ органахъ, которыя такъ обычны въ теченіи инфекціонныхъ заболѣваній, въ значительной своей части обусловлены такой атипичной дѣятельностью лейкоцитарныхъ ферментовъ.

Подобный же процессъ эндогеннаго лизиса тканей мыслимъ, напр., при озеѣ, при которой, согласно уже упомянутымъ выше изслѣдованіямъ *Боржиса*, повидимому, существенную роль играетъ лейкопротеаза.

Особый интересъ въ этомъ отношеніи представляютъ изъ

себя вышеописанныя (стр. 58—59) наблюденія *Parlavescchio* надъ «ядовитымъ» дѣйствіемъ нуклеиновой кислоты при повторныхъ ежедневныхъ впрыскиваніяхъ минимальныхъ ея дозъ. Если имѣть при этомъ въ виду только нуклеиновую кислоту, то получаются парадоксальныя отношенія: 1.2 gr. нуклеиновой кислоты (= 0,6 gr. на kilo), впрыснутые кролику заразъ, легко имъ переносятся, какъ это можно видѣть, напр., изъ моихъ наблюденій; если теперь тѣ же 1.2 gr. распределить на нѣсколько недель ежедневныхъ впрыскиваній, кроликъ неминуемо погибаетъ.

Но вся эта связь явленій становится совершенно понятной, если принять развиваемую здѣсь точку зрѣнія. Отмѣчаемая *Parlavescchio* выраженная склонность крови къ свертыванію вполне согласовалась бы съ основнымъ предположеніемъ и указывала бы на освобожденіе изъ лейкоцитовъ фибринъ-фермента.

Съ общепатологической точки зрѣнія очень интересна и наводитъ на многія размышленія возможность получить такимъ образомъ посредствомъ лейкоцитарическаго вещества картину тяжелаго и смертельнаго заболѣванія съ рѣзкими анатомическими измѣненіями тканей.

Практическій выводъ изъ всѣхъ этихъ сопоставленій и наблюденій тотъ, что парентеральное примѣненіе нуклеиновой кислоты должно покоиться на принципѣ активной иммунизации.

Свою попытку подойти съ нѣкоторыхъ общихъ точекъ зрѣнія къ значенію лейкоцитоза въ жизни организма я закончу словами *Меникова*, который говоритъ, что трудно переоцѣнить роль фагоцитовъ.

Охватывая однимъ общимъ взглядомъ все вышеизложенное, нельзя не признать весьма далеко идущей аналогіи въ дѣйствіи на животный организмъ нуклеиновой кислоты, съ одной стороны, и инфекцій, съ другой. Въ самомъ дѣлѣ: и та и другая вызываютъ гиперлейкоцитозъ, повышеніе температуры тѣла, нарушение самочувствія, усиленіе обмѣна веществъ, и та и другая вліяютъ на ферментативные процессы и даютъ известную степень иммунитета. Особенно, мнѣ кажется, велика эта аналогія въ только что упомянутыхъ опытахъ *Parlavescchio*

гдѣ мы имѣемъ приблизительно тѣ же отношенія, что и при инфекціи, гнѣздящейся въ томъ или другомъ пунктѣ организма и обуславливающей постоянное поступленіе небольшихъ количествъ «токсина» въ общую эконومیю организма; клиническая (паденіе въ вѣсѣ, анемія) и патологоанатомическая картина «отравленія» нуклеиновой кислотой совершенно аналогична обычной картинѣ общаго инфекціоннаго заболѣванія.

Такая аналогія, безъ сомнѣнія, говоритъ за то, что и нуклеиновая кислота и инфекція дѣйствуютъ на одинъ и тѣ же стороны животнаго организма, вызывая въ немъ одну и ту же реакцію, возбуждаютъ одинъ и тотъ же защитительный аппаратъ.

Такимъ образомъ, сущность дѣйствія нуклеиновой кислоты на животный организмъ заключается, по моему мнѣнію, главнымъ образомъ, въ ея способности вызывать гиперлейкоцитозъ. Повышеніе температуры тѣла, усиленіе процессовъ тканевого обмѣна, по всей вѣроятности, представляетъ изъ себя лишь слѣдствіе гиперлейкоцитоза, resp. дѣйствія лейкоцитарныхъ ферментовъ.

Заключеніе.

Основнымъ принципомъ въ дѣлѣ леченія болѣзней въ настоящее время нужно считать не активное вмѣшательство въ ходъ заболѣванія, а стремленіе использовать естественныя защитительныя средства больнаго организма, ставя его съ этой цѣлью въ условія, наиболѣе благоприятныя для ихъ развитія, и по возможности вызывая къ жизни его «запасныя» силы.

Говоря словами *Гиппократа*, «слѣдуетъ стремиться къ тому, къ чему склоняется природа».

Вышеизложенныя данныя, касающіяся нуклеиновой кислоты, представляютъ, на мой взглядъ, достаточное основаніе, чтобы признать за нею совершенно особое положеніе, въ качествѣ средства, дѣйствующаго стимулирующимъ образомъ на естественныя защитительныя силы организма, главнымъ образомъ, на лейкоцитарный его аппаратъ.

Нуклеиновая кислота, кромѣ того, въ силу своего хими-

ческаго средства къ соединеніямъ самаго различнаго характера обладаетъ несомнѣнно обезвреживающею способностью. Будучи однимъ изъ главныхъ представителей группы органическихъ соединеній фосфора, она имѣетъ высокое питательное значеніе въ широкомъ смыслѣ этого слова *).

Все это вмѣстѣ взятое опредѣляетъ собою терапевтическое значеніе нуклеиновой кислоты и представляетъ теоретическое обоснованіе для ея примѣненія съ лечебною цѣлью.

Кругъ этого примѣненія весьма широкъ и охватываетъ собою различныя и такія крупныя области патологій животнаго организма, какъ инфекція, интоксикація и нарушенія обмѣна веществъ.

Оставляя въ сторонѣ инфекцію, о которой уже много разъ говорилось, я отмѣчу, что при интоксикаціяхъ дѣйствіе нуклеиновой кислоты отчасти обусловлено ея обезвреживающею способностью.

Что касается болѣзней обмѣна веществъ, то здѣсь, смотря по характеру болѣзни, нуклеиновая кислота можетъ играть тройную роль: или она служитъ источникомъ органически связаннаго фосфора, или обезвреживаетъ промежуточные ядовитые продукты обмѣна, или стимулируетъ «запасныя» силы организма и повышаетъ процессы окисленія.

Душевные заболѣванія этиологически въ большинствѣ случаевъ принадлежатъ къ группѣ болѣзней обмѣна, и примѣненіе къ ихъ терапіи нуклеиновой кислоты уже дало извѣстные результаты.

Отъ примѣненія нуклеиновой кислоты при подagrѣ по принципу активной иммунизации, теоретически говоря, нужно ожидать, согласно полученнымъ мною экспериментальнымъ даннымъ, повышенія нуклеолитической способности организма и, слѣд., устраненія всѣхъ тѣхъ болѣзненныхъ явленій, которыя обусловлены замедленнымъ ходомъ ферментативнаго разложенія нуклеиновой кислоты.

Этими нѣсколькими призрами я хочу лишь указать на то, что нуклеиновая кислота въ состояніи не только укрѣпить

*) Существовать даже мнѣніе, что фосфоръ усваивается животными организмами, главнымъ образомъ, лишь въ формѣ нуклеиновыхъ соединеній, находящихся въ пищевыхъ средствахъ (*Berg*).

тѣ позиціи въ области терапіи, которыя она уже заняла, но также овладѣть еще и новыми.

Изъ сказаннаго, мнѣ кажется, съ достаточною убѣдительностью вытекаетъ, что нуклеиновая кислота, въ качествѣ лечебнаго средства, заслуживаетъ самаго внимательнаго къ себѣ отношенія и детальной разработки. Эта послѣдняя прежде всего должна коснуться способовъ примѣненія нуклеиновой кислоты, и здѣсь выдвигается, съ одной стороны, принципъ активной иммунизации, и съ другой—внутривенный способъ введенія, при которомъ возможно широкое использование обезвреживающей способности нуклеиновой кислоты, или близкій къ нему способъ внутримышечныхъ впрыскиваній.

Выводы.

На основаніи собственныхъ изслѣдованій я позволю себѣ сдѣлать слѣдующіе выводы:

1) Нуклеолитическая способность животнаго организма подъ вліяніемъ вводимой въ него нуклеиновой кислоты повышается.

2) Наибольшее повышение наблюдается при введеніи нуклеиновой кислоты черезъ желудочно-кишечный трактъ, затѣмъ слѣдуютъ въ убывающемъ порядкѣ по степени своего вліянія: внутривенный, внутрибрюшинный и подкожный способы введенія.

3) По отдѣльнымъ органамъ это повышение распределяется неравномѣрно, а въ некоторыхъ органахъ наблюдается даже нѣкоторое пониженіе.

4) Совершенно опредѣленные измѣненія нуклеолитической функции въ смыслѣ ея усиленія наблюдаются въ зобной железѣ, въ поджелудочной железѣ, въ печени и крови (лейкоцитахъ, эритроцитахъ и сывороткѣ).

5) Столь же опредѣленное измѣненіе нуклеолитической функции въ смыслѣ ея ослабленія наблюдается въ головномъ мозгу.

6) Въ остальныхъ органахъ по отдѣльнымъ собакамъ происходятъ болѣе или менѣе значительныя колебанія нуклеоли-

тической способности, какъ въ сторону усиленія, такъ и въ сторону ослабленія.

7) Въ общемъ, въ костномъ мозгу, селезенкѣ и легкихъ наблюдается нѣкоторое усиленіе, въ почкахъ — нѣкоторое ослабленіе нуклеолитической способности и, наконецъ, въ мышцахъ она остается безъ измѣненія.

8) Бѣлая кровяная тѣльца (полинуклеары) изъ всѣхъ клѣтокъ животнаго организма наиболее богаты нуклеазой.

9) Въ процессѣ усвоенія организмомъ парентерально введенной нуклеиновой кислоты лейкоцитамъ принадлежитъ выдающееся значеніе.

10) Повышеніе нуклеолитической способности организма, по всей вѣроятности, обуславливается усиленіемъ нуклеолитической функціи лейкоцитовъ.

11) Съ этой точки зрѣнія вышеуказанныя колебанія въ нуклеолитической способности отдѣльныхъ органовъ пріобрѣтаютъ извѣстную закономерность.

12) Нуклеиновая кислота, вводимая въ организмъ по принципу активной иммунизации, не оказываетъ какого-либо вреднаго вліянія на растущій организмъ.

13) При введеніи нуклеиновой кислоты, какъ правило, происходитъ нѣкоторое повышение температуры тѣла, особенно замѣтное при парентеральномъ способѣ введенія.

14) Подъ вліяніемъ нуклеиновой кислоты происходитъ въ животномъ организмѣ повышение обмена веществъ: усиливаются общій азотистый и фосфорный обменъ, и вмѣстѣ съ тѣмъ наблюдается болѣе совершенное окисленіе азотистыхъ продуктовъ обмена.

15) Нуклеиновая кислота вызываетъ въ животномъ организмѣ значительный гиперлейкоцитозъ съ характеромъ полинуклеоза.

16) Стимулирующаго дѣйствія на кроветворный аппаратъ въ смыслѣ продукціи гемоглобина нуклеиновая кислота не оказываетъ.

17) Подъ вліяніемъ нуклеиновой кислоты можетъ происходить нѣкоторое возрастаніе количества эритроцитовъ.

18) Гиперлейкоцитозъ, вызываемый нуклеиновой кислотой, обуславливаетъ повышеніе антириптической способности крови

ПЕЧАТКА
Казахстанского Института Медицины

19) Подъ влияніемъ нуклеиновой кислоты увеличивается въ сывороткѣ количество комплемента (гемолитического).

20) Въ животномъ организмѣ по отношенію къ нуклеиновой кислотѣ не образуется специфическихъ антитѣлъ (преципитиновъ и др.).

21) Какого либо замѣтнаго мочегоннаго дѣйствія нуклеиновой кислоты при различныхъ способахъ ея введенія не наблюдается.

22) Дозы нуклеиновокислота натрия *Merck'a* (изъ дрожжей) въ 1,5—2,0 gr. на кіло вѣса являются для кроликовъ при подкожномъ введеніи, повидимому, смертельными. Дозы въ 1,5 gr. на кіло вѣса у собакъ при внутривенномъ способѣ введенія нужно разсматривать, какъ токсическія.

23) Оптическій и химическій (съ опредѣленіемъ неорганическаго фосфора) методы изслѣдованія ферментативнаго расщепленія нуклеиновой кислоты даютъ въ общемъ несравнимые результаты.

24) По всей вѣроятности, этими методами учитываются различныя стороны или различныя фазы одного и того же сложнаго ферментативнаго процесса.

25) Сочетаніе оптическаго и химическаго методовъ при изслѣдованіи ферментативнаго разложенія нуклеиновой кислоты позволяетъ проникнуть нѣсколько глубже въ самый процессъ этого разложенія.

Сопоставляя литературныя данныя и собственныя наблюденія, я позволю себѣ сдѣлать еще три слѣдующихъ вывода:

26) Нуклеиновая кислота вызываетъ въ животномъ организмѣ измѣненія, аналогичныя тѣмъ, которыя имѣютъ мѣста въ процессѣ активной иммунизации, слѣд.

27) Нуклеиновая кислота вызываетъ къ дѣятельности аппарата естественныхъ защитныхъ силъ организма.

28) Съ теоретической точки зрѣнія терапевтическое приѣменение нуклеиновой кислоты вполнѣ обосновано.

Заканчивая свою работу, я чувствую искреннюю потребность выразить всѣмъ, болѣе или менѣе близко къ ней стоявшимъ, свою сердечную признательность за помощь, совѣты и вниманіе.

Глубокоуважаемой *Надеждѣ Олимовнѣ Зиберъ-Шумовой* съ чувствомъ живѣйшей признательности приношу свою глубокую благодарность за данную тему, за ближайшее незамѣнимое руководство въ ея разработкѣ и за общую лабораторную подготовку, полученную мною въ завѣдываемой ею лабораторіи.

Глубокоуважаемаго Профессора Академика *Василія Николаевича Сиротинкина* съ чувствомъ глубокой признательности горячо благодарю за направленіе моей работы въ интересную область нуклеиновыхъ соединеній и за свое клиническое образованіе, полученное мною подъ его руководствомъ въ завѣдываемой имъ клиникѣ.

Сердечно благодарю ассистента клиники *Н. Г. Куковирова* за его постоянную готовность помочь и словомъ и дѣломъ при моихъ клиническихъ занятіяхъ и за интересъ къ моей работѣ.

Ассистентовъ лабораторіи *В. С. Державскаго* и *В. В. Бялосужко* прошу принять мою искреннюю признательность за ознакомленіе меня съ лабораторной методикой.

Товарищамъ по клиникѣ—особенно *В. Ф. Симонъ вичу* и *С. М. Попеннолю*—и товарищамъ по лабораторіи—особенно *Г. Г. Тару*—приношу свои чувства сердечной благодарности за вниманіе и за все то, чему я, при близкомъ съ ними общеніи, отъ нихъ научился.

Curriculum vitae.

Михаилъ Васильевичъ Черноуцкій, православнаго вѣроисповѣданія, сынъ крестьянина, родился въ 1884 году въ селѣ Мелеузѣ Уфимской губ. Среднее образование получилъ въ Оренбургской и Ташкентской гимназіяхъ, окончивъ послѣднюю въ 1902 году, съ золотой медалью. Въ томъ же году поступилъ въ Императорскую Военно-Медицинскую Академію, курсъ которой окончилъ въ 1908 году со званіемъ лѣкаря съ отличіемъ (*medicus cum eximia laude*), съ награжденіемъ преміей Буша и занесеніемъ имени на мраморную доску.

По конкурсу былъ оставленъ при академіи для научнаго усовершенствованія на казенный счетъ. Своей специальностью избралъ внутреннюю болѣзнь и работаетъ при кафедрѣ госпитальной терапевтической клиники профессора *В. Н. Сироткина*.

Съ 1910 года состоитъ практикантомъ лабораторіи биологической химіи въ Императорскомъ Институтѣ Экспериментальной Медицины.

Въ настоящемъ (1911) году Совѣтомъ Института удостоенъ преміи имени проф. *Некцаго*.

Экзамены на степень доктора медицины сдать въ 1909—1910 гг.

Имѣетъ слѣдующіе печатные труды:

- 1) «О распознавательномъ значеніи реакціи Mandelbaum'a при брюшномъ тифѣ». Русскій врачъ. 1910 г. № 51.
- 2) Ueber die Wirkung der Nukleinsäure auf die fermentativen Prozesse im tierischen Organismus». *Biochemische Zeitschrift* Bd. 36. H. 2/4 1911.
- 3) «Ueber die Fermente der Leukozyten». *Zeitschrift für physiologische Chemie*. Bd. 75. H. 3. 1911.
- 4) «Къ вопросу о вліяніи нуклеиновой кислоты на животный организмъ».

Послѣдняя работа представляется для соисканія степени доктора медицины.

Положенія.

1) Реакція *Mandelbaum'a* при брюшномъ тифѣ, будучи специфичной, заслуживаетъ по своей простотѣ и удобовыполнимости широкаго прихѣненія.

2) По количеству мочевины въ сывороткѣ нефритиковъ (*гесп. уремиковъ*) можно до извѣстной степени судить о тяжести заболѣванія и дальнѣйшемъ его теченіи.

3) Несмотря на колоссальную литературу вопроса и огромный интересъ, возбуждаемый бѣлыми кровяными тѣльцами, ихъ роль и значеніе какъ въ физиологіи, такъ и въ патологіи животнаго организма далеко еще не выяснены.

4) Ферментативные процессы въ связи съ ихъ ролью въ патологіи заслуживаютъ глубокаго изученія.

5) Физическая теорія иммунитета *Traube* представляетъ собою крупный шагъ впередъ въ дѣлѣ изученія этой интереснѣйшей и для медицины чрезвычайно важной области явленій.

6) Клиника и лабораторія, взаимно питая другъ друга, должны находиться въ тѣсной связи.

Литературный указатель.

Аленин В. К. вопросу о ферментативной функции органов и сывротки инфицированных животных. Дисс. СПб. 1911.

Арикин М. Ueber den Einfluss einiger anorganischer und organischer Säuren auf die Autolyse der Leber. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 53. s. 192. 1907.

Безрядка. Du rôle des leucocytes dans l'intoxication par une combinaison sulfurée d'arsenic. Annal. de l'Institut Pasteur 13. p. 49. 1899.

Она же. Du rôle des leucocytes dans l'intoxication par un composé arsénical soluble. Там же, р. 395.

Она же. Du rôle des leucocytes dans l'immunisation contre l'acide arsénieux soluble. Там же, р. 465.

Бельдюгин М. К вопросу о значении лейкоцитоза, отдельных форм лейкоцитов и отношения их между собою для диагностики некоторых хирургических заболеваний. Дисс. СПб. 1907.

Борзич С. Материалы къ научению оземы. Дисс. СПб. 1911.

Борисов Л. Материалы къ вопросу о химическом составѣ и усвоимости главнѣйшихъ пищевыхъ средствъ по даннымъ русской литературы за послѣднія 40 лѣтъ. Дисс. СПб. 1911.

Блюменау Е. Лечебное значеніе нуклеинокислого натра при рождѣ. Врачеб. Газ. № 45 стр. 1440. 1911.

Воропий И. Къ вопросу о такъ называемомъ органическомъ фосфорѣ въ мочѣ. Дисс. СПб. 1910.

Висоцкій В. О связываніи тканью печени производныхъ іода. Дисс. СПб. 1910.

Граменицкій М. Вліяніе различныхъ температуръ на ферменты и регенерация ферментныхъ свойствъ. Дисс. СПб. 1910.

Григелъ Д. Внутряклеточные ферменты и хроническая инфекция. Архивъ Біолог. Наукъ. (печатается).

Задвѣскій В. Ueber die Rolle der Nucleoproteide in den Pflanzen. Berl. Deut. Botan. Gesellsch. 29 s. 146 ref. Chem. Ztbl. s. 1697. 1911.

Зенкевичъ М. Вліяніе инфекции на некоторые составныя части крови. Дисс. СПб. 1909.

Зибере-Шумова П. О бактерицидныхъ началахъ фибрина крови. Отд. съгрудовъ, о-ва Русск. вр. въ С.-Пб. 1905.

Она же. Ueber die Beziehung der Infektion zu Enzymen. Bioch. Zeitschr. 32. s. 108. 1911.

Она же. Ueber die Entgiftung der Toxine durch die Superoxyde, sowie tierische und pflanzliche Oxydasen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 32. s. 573. 1901, а также Nencki's Opera Omnia 2. s. 842. 1905.

Зибере П. и Шумова-Симановская Е. Die Wirkung des Egersins und des Darmsaftes auf Toxine und Abrin. Zeitschr. f. physiol. Chem. 36. s. 24. 1902.

Ивановъ Л. Ueber die fermentative Zersetzung der Thymonucleinsäure durch Schimmelpilze. Zeitschr. f. physiol. Chem. 39. s. 31. 1903.

Онъ же. О превращениях Р в растении в связи съ превращениемъ белка. Тр. Спб. Ова естествоиспытателей. 34. 1905.

Ильинъ М. Къ характеристикъ клеточныхъ глобулиновъ. Отд. от изд. труд. IX Съезда Ова Русск. Вр. въ пам. Пирогова. 1904.

Онъ же. Организанные белки клетокъ разлчныхъ органовъ. Отд. от сообщ. въ биол. секц. Ова Опх. Нар. Вр. 1904.

Онъ же. Свойства и химическа взаимноотношения лецитиновъ фитина и нуклеиновой кислоты въ зависимости отъ химическаго сложения ихъ. Русскій Врѣчь № 18. 1906.

Онъ же. Организанные белки мышечнаго волокна (миозина) и миоэластины и ихъ энзимическое отношение. Дисс. Спб. 1900.

Касавъ. Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera. Zeitschr. f. Hygiene 16. s. 287. 1894.

Ковалевская Е. Ueber die Zusammensetzung der Nucleinsäure aus Hefe. Zeitschr. f. physiol. Chem. 69. s. 240. 1910.

Коршунъ. С. О биохимической связи между токсинами и энзимами. Харьковъ. 1903.

Кравковъ Н. О холерномъ токсинѣ. Русскій Врѣчь № 16. стр. 525. 1903.

Онъ же. О химическомъ составѣ оболочекъ бактерий и нуклеиновыхъ веществъ ихъ тѣлъ. Русскій Врѣчь № 36. с. 1089. 1901.

Онъ же. Основы фармакологии. Спб. 1904.

Лифшицъ М. Вліаніе некоторыхъ продуктовъ регрессивнаго метаморфоза на кровяное давление теплокровныхъ животныхъ. Диссерт. Спб. 1910.

Лондонъ Е. Ueber das Verhalten der Nucleoproteide im Magendarmkanal. Zeitschr. f. physiol. Chem. 62. s. 451. 1909.

Онъ же и Schittlenholm A. Verdauung und Resorption von Nucleinsäure im Magendarmkanal. I. Mitt. Zeitschr. f. physiol. Chem. 70. s. 10. 1910.

Онъ же и Wiener K. то же II. Mitt. тамъ же 72. 1911.

Мапухинъ. И. О лейкоцитозѣ. Дисс. Спб. 1911.

Мезерницкій П. Квантитивна основація; материалъ къ вопросу о роли ихъ при атрофическихъ процессахъ печени. Дисс. Спб. 1909.

Метальниковъ С. Ueber die Ursachen der Immunität der Biene. motte (Galeria melonella) gegen Tuberkulose. Bioch. Zeitschr. 1. s. 309. 1906.

Метвижковъ И. Toxine tetanique et leucocytes. Annales de l'Inst. Pasteur. 12 p. 202. 1895.

Онъ же. Невосприимчивость въ инфекционныхъ болѣзняхъ. Спб. 1903.

Онъ же. Die Lehre von den Phagocytan und deren experimentelle Grundlagen. W. Kolle u. A. Wassermann's Handb. der pathogen. Mikroorgan. 4. s. 332. 1904.

Недригайловъ В. Опытъ изучения иммунитета у гусеницъ личиноч. моты (Galeria melonella). Дисс. Спб. 1903.

Ненcki М. Ueber die Aufgaben der biologischen Chemie. Nencki's Opera Omnia 2. s. 719. 1905.

Онъ же и Schaffer F. Ueber die chemische Zusammensetzung der Fäulnisbacterien. Tazh-же 1. s. 477. 1905.

Онъ же и Зигеръ Н. Beiträge zur Kenntnis des Magensaftes und der chemischen Zusammensetzung der Enzyme. Zeitschr. f. physiol. Chem. 32. s. 291. 1901.

Онъ же и Sahli H. Die Enzyme in der Therapie. Nencki's Opera Omnia. 2. s. 143. 1905.

Онъ же. Зигеръ Н. и Шумова-Симановская Е. Die Entgiftung der Toxine durch die Verdauungssäfte. Tazh-же 2. s. 619. 1905.

Петровъ Н. Общее учение объ опухоляхъ. Спб. 1910.

Онъ же и Гирголазъ С. О невосприимчивости къ экспериментальному раку. Русскій Врѣчь № 13 стр. 447. 1910.

Писаревъ А. О применении нуклеиновыхъ препаратовъ при холерѣ. Русскій врѣчь № 33. 1910.

Погге и Поль С. О канцеромномъ значеніи антитриптическихъ свойствъ кровяной сыворотки. Извѣстія Имп. Воен. Мед. Академіи. 19. стр. 257 и 425. 1909.

Онъ же. О строеніи и роли крупноклеточныхъ скопленій въ легкихъ. Врач. Газета. №№ 40, 41. 1911.

Подубодриновъ Н. Къ вопросу о значеніи поджелудочной железы въ обменѣ пуриновыхъ оснований. Русскій врѣчь № 51. 1910.

Польманъ П. Ueber die Einwirkung von eiweisverdauenden Fermenten auf die Nucleinstoffe. Zeitschr. f. physiol. Chem. 18. s. 533. 1894.

Репревъ А. Основы общей и экспериментальной патологии. Харьковъ. 1908.

Романовскій М. Лечение бугорчатки легкихъ неокисленными соединениями фосфора. Врачѣб. Газ. №№ 46 и 47. 1910.

Рыдько В. и Зороховичъ Е. Нуклеиновая кислота, какъ уриляющее средство. Русскій Врѣчь № 51. 1910.

Селезневъ А. Къ вопросу о прохожденіи аллоксуровыхъ тѣлъ въ мочѣ у страдающихъ блокуриеміею. Русскій Врѣчь. № 51. 1910.

Словцовъ В. Биологическое и терапевтическое значеніе лецитиновъ. Изв. Имп. Военно-Мед. Академіи. 12. стр. 131 и слѣд. 1903.

Судковскій А. Къ вопросу о канцеромномъ значеніи антитриптической реакціи кровяной сыворотки. Дисс. Спб. 1911.

Тамашевъ Г. Топографія физиологическаго запаса фосфора въ животномъ организмѣ. Дисс. Спб. 1897.

Тихомировъ М. Ueber die Fällung von Toxalbuminen durch Nucleinsäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. 21. s. 90. 1895—96.

Тыж и Пико А. О вліаніи фитина и гипернорфоформонкислаго натра на обменъ азота и фосфора у человека. Дисс. Спб. 1909.

Троицкіи П. Новое направленіе въ ученіи о внутренней секретіи и его значеніе для клинической пѣи. Русскій Врѣчь. № 51. 1910.

Умниковъ Н. Къ биологіи фосфора. Дисс. Спб. 1895.

Фавицкій А. О биологическомъ значеніи нуклеиновъ и ихъ производныхъ. Русскій Архивъ Патол., Клинич. Мед. и Бактеріол. 11. стр. 63. 1904.

Фавицкій А. Роль нуклеиновъ и аллоксуровыхъ тѣлъ въ клиническомъ отношеніи. Изв. Имп. Воен.-Мед. Академ. 2. стр. 23. 1904.

Федоровъ В. Къ вопросу о вліаніи органическихъ препаратовъ на желудочное пищевареніе. Дисс. Спб. 1907.

Федуровъ И. Химическая натура энзима дрожжей. Терапія рожи энзимомъ. Врачебная Газета стр. 245. 1903.

Философовъ П. О специфическихъ особенностяхъ азотистаго обмена у раковыхъ болѣзней, какъ характернаго симптома раковаго худосюстія. Русскій Врѣчь. № 51. 1910.

Флейнеръ Г. О бугорчатковомъ нуклеопотендѣ. Русскій Врѣчь стр. 721. 1911.

Червогурцкіи М. Ueber die Wirkung der Nucleinsäure auf die fermentativen Prozesse im tierischen Organismus. Bioch. Zeitschr. 35. s. 354. 1911.

Онъ же. Ueber die Fermente der Leucocyten. Zeitschr. f. physiol. Chem. 75. s. 216. 1911.

Юргенсонъ К. Къ вопросу объ антитрипсінѣ кровяной сыворотки и отношеніи его къ лейкоцитозу. Дисс. Спб. 1910.

Юрманъ Н. Лечение прогрессивнаго паралича ириксивными нуклеиновокислаго натра. Врач. Газ. № 40. стр. 1253. 1910.

Ющенко А. Ueber den Nucleasegehalt verschiedener Organe des Menschen und der Tiere. *Bioch. Zeitschr.* 31. s. 377. 1911. То же: Содержание фермента, разлагающего нуклеиновую кислоту, в различных органах животных и человека. *Арх. Биол. Наук.* 17 вып. 1. 1911.

О н з - ж е. Биологические исследования душевных заболеваний. *Русский Врач* № 20. стр. 861. 1911.

О н з ж е. Штовидная железа и ферментативные процессы. «Русский Врач» №№ 36, 37. 1911.

Abderhalden E. Lehrbuch der Physiologischen Chemie. 1906.
Abderhalden E., Lohmeyer E. и Schittenhelm A. Ueber das Nucleinstoffwechsel des Hundes bei Ausschaltung der Leber durch Anlegung einer Eksthen Fistel. *Zeitschr. f. physiolog. Chemie* 61. s. 413. 1909.

Abderhalden E. u. Schittenhelm A. Der Ab- und Aufbau der Nucleinsäuren im tierischen Organismus. *Zeitschr. f. physiolog. Chemie.* 47. s. 462. 1906.

Abderhalden E. Die Anwendung der optischen Methode auf dem Gebiete der Physiologie und Pathologie. *Medizin. Klinik.* s. 1764. 1909.

Abderhalden E. Fermente. *Eulenburg's Real-Encyclopaedie der gesamten Heilkunde.* 4. s. 817. 1908.

Abelous J. et Barbier E. Influence du nucléinate de soude sur la résistance des animaux à l'intoxication par l'urolypotensine. C. R. de Société de Biologie. 69 p. 43. 1910.

Achard Ch. Успехи современной патологии, приобретенные новыми способами клинического исследования. СПб. 1904.

Ackermann J. Zur Chemie der Vogelblutkerne. *Zeitschr. für physiolog. Chemie.* 43. s. 269. 1905.

Altmann R. Ueber Nucleinsäuren. *Arch. f. Physiologie.* s. 524. 1889.

Araki T. Ueber enzymatische Zersetzung der Nucleinsäure. *Zeitschr. f. physiolog. Chemie.* 38. s. 84. 1903.

Aron H. Die anorganische Bestandtheile des Tierkörpers. C. Oppenheimer's Handbuch der Biochemie. 1. s. 62. 1909.

Aron; Арон А. Носон. Phosphorus starvation with special reference to beriberi. *Philipp. Journ. of Science* 13. p. 81. *Peф. Zentbl. f. Bioch. u. Bioph.* 10. s. 643. 1910.

Aronson E. u. Blumenthal. Fermente und Fieber. *Zeitschr. f. klin. Medic.* 65. s. 1. 1908.

Aronsohn E. Kritische Untersuchungen zur Lehre vom erhöhten Eiweißstoffwechsels. *Zeitschr. f. Klin. Medic.* 61. s. 153. 1907.

Battelli E. La présence de la catalase dans les tissus animaux. C. R. de Société de Biologie. 59. p. 300. 1905.

Bachrach K. u. Bartel J. Ueber den Einfluss der Hefenucleinsäure auf die Virulenz menschlichen Tuberkelbazillen. *Wiener Klin. Wochenschr.* s. 1040. 1917.

Bang J. Ueber die Phosphorsäurebestimmung nach Neumann. *Bioch. Zeitschr.* 32. s. 443. 1911.

О н з - ж е. Ueber Nucleoproteide und Nucleinsäuren. *Deutsche med. Wochenschr.* № 37. s. 624. 1901.

О н з - ж е. Chemische und physiologische Studien über die Guanylsäure. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 31. s. 411; 32. s. 201. 1901.

О н з - ж е. Ljungdahle и Bohm V. Untersuchungen über den Glykogenumsatz in der Kaninchenleber. *Hofmeister's Beiträge.* 9. s. 408. 1907.

Béchamp A. Sur l'épénement physiologique et la vitalité de la levure de bière. C. R. de l'Acad. des Sciences. 61. p. 689. 1863.

Berg R. Ueber die Ausscheidung von per os eingeführten Phosphaten, besonders der Calciumphosphate. *Bioch. Zeitschr.* 30 s. 101.

Bergel I. Fettspaltdendes Ferment in den Lymphocyten. *Münch. med. Wochenschr.* № 2. 1909.

Bergman u. Meyer K. Ueber die klinische Bedeutung der Antriptsinbestimmung im Blute. *Berlin. klin. Wochenschr.* № 37. 1908.

Bergman W. Ueber die Ausscheidung der Phosphorsäure beim Fleisch- und Pflanzenfresser. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak.* 47. s. 77. 1902. *прив по H. Schaumann'y «Die Ätiologie u. s. w.»*

Biberfeld u. Schmidt. Ueber den Resorptionsweg der Purinkörper. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 60. s. 292. 1909.

Billaud G. Sur le rôle antitoxique des catalases. C. R. de Société de Biologie. 70. p. 896. 1911.

Biondi C. Beiträge zur Lehre der fermentativen Prozesse in den Organen. *Virchow's Archiv.* 144. s. 373. 1896.

Böhme A. Bakteriolytische Sera. Kraus u. Levaditi's Handbuch d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforsch. 2. s. 366. 1909.

Borchardt L. Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Erhöhung der natürlichen Resistenz des Peritoneums gegen operative Infektion. *Deut. med. Wochenschr.* № 49. s. 1806. 1904.

Borrino A. Sulla nucleasi della ghiandola mammaria. *Arch. di Fisiologia.* 8. p. 73. 1910.

Boruttan H. Ueber die Versuche mit «Phagocytin»: ein Beitrag zur Nucleinsäurewirkung. *Therapeut. Monatshefte.* 23. s. 305. 1909.

Braun u. Schütze. Beitrag zur Kenntnis der Antifermente. *Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie.* 6. s. 308. *Chem. Zbit.* 80. T. 2. s. 297. 1909.

Brugsch T. Zur Stoffwechsellpathologie der Gicht. *Zeitschr. f. experiment. Pathol. u. Therapie.* 6. s. 273. 1909.

Brugsch T. u. Schittenhelm A. Der Nucleinstoffwechsel und seine Störungen. *Jena.* 1910.

О н з - ж е. Die Gicht ihr Wesen und ihre Behandlung. *Die Therapie der Gegenwart.* s. 338. 1907.

Bruntz et Spillmann. Sur la signification physiologique des réactions leucocytaires des infections et des intoxications. C. R. l'Acad. des Sciences. 152. p. 288. 1911.

О н з - ж е. Sur le rôle éliminateur des leucocytes. 152 p. 154. 1911.

О н з - ж е. La coloration vitale des leucocytes doit avoir une signification physiologique. 152. p. 31. 1911.

Burch J. The uses and limitations of nuclein as a therapeutic agent. *The Medical News.* 72. p. 551. 1903.

Burian K. u. Schur H. Ueber Nucleinbildung im Säugthierorganismus. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 23. s. 55. 1897.

О н з - ж е. Ueber die Stellung der Purinkörper im menschlichen Stoffwechsel. *Pflüger's Arch.* 80. s. 241. 1900; 87. s. 239. 1901.

Burian K. Die Herkunft des endogenen Harnpurins bei Mensch und Säugthier. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 43. s. 532. 1905.

Burker K. Eine neue Form der Zählkammer. *Pflüger's Arch.* 107. s. 423. 1905.

Busse W. Die Leukocytose, eine Schutzvorrichtung des Körpers gegen Infection. *Arch. f. Gynäkol.* 85. s. 1. 1908.

Cermentati. Congresso de patologi del 1906. *прив по Parlavacchio. Chantemesse et Kahn. Note sur la prophylaxie et le traitement de l'infection peritonéale à l'aide de l'hyperleucocytose provoquée par le nucléinate de soude.* Bulletin de l'Acad. de médecine. 57. p. 736. 1907.

Charles J. Du rôle de leucocytes dans l'absorption et l'élimination des substans étrangères à l'organisme. *Fol. haematolog.* 2. s. 226. 1905.

Ciaccio C. et Pizzini B. Les modifications histologiques de la rate

pendant la digestion des albuminoïdes. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. 17. p. 129. 1905.

Cohn Th. Beitrag zur Kenntnis des Stoffwechsels nach Thymusnahrung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 25. s. 507. 1898.

Cohnheim O. Chemie der Eiweißkörper. 1911.

McCollum E. Nuclein synthesis in the animal body. The Amer. Jour. of Physiol. 25 p. 120. 1909—1910.

McCollum u. Hart. Ueber das Vorkommen eines phytinspaltenden Enzyms in animalischen Geweben. Chem. Zeitung. s. 410. 1908.

Courtaey W. Yeast nucleic acid in the treatment of septicemia, with report of cases. The Medical News. 71. p. 395. 1897.

Czadek. Fütterungsversuche mit getrockneter Bierhefe. Zeitschr. f. Landwirtschaft. Verschwonen Österreichs. 14. s. 214. 1911. peř. Ztbl. f. Bioch. u. Bioph. 12. s. 6. 1911.

Czapek Fr. Biochemie der Pflanzen. Jena. 1905.

Czyzewicz jun. Immunisationsversuche der Kreissenden gegen Puerperalinfektion. Arch. f. Gynäk. 89. s. 445. 1909.

DaFano C. Zelluläre Analyse der Geschwulstimmunitätsreaktionen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 5. T. I. s. 1. 1910.

Desgrez A. et Aly-Zaky-Bey. De l'influence comparée des composés organiques phosphorés sur la nutrition. C. R. de Société de Biologie 57. pp. 392. 440. 1904.

Diez et Campora. Quinzaine thérapeutique 1908. n. n. no. Parla-vecchio.

Donath J. Weitere Ergebnisse der Behandlung der progressiven Paralyse mit Natrium nucleicum. Berl. klin. Wochenschr. s. 2343. 1910.

Огъ же. Die Behandlung der progressiven allgemeinen Paralyse mittels Nucleinsäure-Injektionen. Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie. 67. s. 430. 1910.

Emmerich K. Löw O. u. Korschun A. Die bakteriolytische Wirkung der Nucleasen und Nucleasen-immunproteine u. s. w. Ctbl. f. Bakter. 31. s. 1. 1902.

Faucou E. Die Nucleinsäure in den Bauchinfektionen. Thèse de Lille 1906. peř. Maly's Jahr-Bericht. 36. s. 513. 1906.

Fiessinger N. et Marie P. La lipase de leucocytes dans les organes hématopoétiques. C. R. de Société de Biologie. 67. pp. 107. 177. 1903.

Fiessinger N. Rôle de la lipase dans la défense antibacillaire. Revue de la tubercul. 7. p. 177. 1910.

Fischer O. Ueber die Wirkung des Nucleins auf den Verlauf der progressiven Paralyse. Prag, med. Wochenschr. 401. 1909.

Fraser A. Stanton. The etiology of beriberi. Phil. Jour. of Science 5. 55. 1910. peř. Zentrbl. f. Bioch. u. Bioph. 10. s. 861. 1910.

Fränkel S. Dynamische Biochemie. Wiesbaden. 1911.

Furno A. Beiträge zur Kenntnis der verschiedenden Hämatologie der Specialleucocyten-Granulationen einiger Laboratoriums-Säugetiere. Fol. haematol. 11. T. 1. s. 219. 1911.

Galeotti G. Beitrag zur Kenntnis der bakteriellen Nucleoproteide. Zeitschr. f. physiol. Chem. 25. s. 48. 1898.

Gamgee A. u. Jones W. Ueber die Nucleoproteide des Pancreas, der Thymus und der Nebenniere, mit besonderer Berücksichtigung ihrer optischen Aktivität. Hofmeister's Beiträge. 4. s. 10. 1903.

Огъ же. On the optical activity of the Nucleic acid of the Thymus gland. Proc. Roy. Soc. 72. p. 100. 1903.

Grawitz E. Klinische Pathologie des Blutes. 1911.

Goto M. Ueber die Lösung der Harnsäure durch Nucleinsäure und Thyminsäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. 30. s. 473. 1900.

Gregersen J. Ueber die alkalimetrische Phosphorsäurebestimmung nach A. Neumann. Zeitschr. f. physiol. Chem. 53. s. 453. 1907.

Gumlich. Ueber die Aufnahme der Nucleine in den tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chem. 18. s. 608. 1894.

Haan. On the etiology of beriberi. Phil. Jour. of science. 4 p. 65. 1910. peř. Ztbl. f. Bioph. u. Bioch. 10. s. 862. 1910.

Hahn M. Ueber die Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit durch Erzeugung von Hyperleucocytose. Arch. f. Hygien. 28. s. 312. 1897.

Огъ же. Natürliche Immunität. Kolle u. Wassermann's Handb. der pathog. Mikroorgan. 4. T. 1. s. 266. 1904.

Hammarsten O. Yvaförans ämlozozytose och xamif CIB. 1905.

Hammerich A. Bacteriologisch-chemische Untersuchungen der Tuberkelbacillen. Nencki's Opera Omnia. 2. s. 121. 1905.

Hannes W. Resistenzzerhöhung der Peritoneums gegen Infektion mittels Nucleinsäure u. s. w. Ztbl. f. Gynäk. 30. s. 681. 1906.

Harkin. Therapeutic Notes p. 30. 1896. n. n. no. V. Vaughan'y.

Heile B. Die Antolyse als Helffaktor in der Chirurgie; insbesondere die intravitale Verstärkung antolytischer Vorgänge durch Röntgenstrahlen. Arch. f. klin. Chir. 77. s. 1171. 1905.

Огъ же. Ueber intravitale Beeinflussung antolytischer Vorgänge im Körper. Zeitschr. f. klin. Med. 55. s. 508. 1904.

Heilner E. Ueber die steigende Wirkung des subkutan eingeführten Harnstoffes auf den Eiweißstoffwechsel. Zeitschr. f. Biologie. 52. s. 234. 1909.

Heim L. Lehrbuch der Bacteriologie. Stuttgart. 1911.

Henkel M. Prognose und Behandlung der puerperalen Infektion. Deutsche Med. Wochenschr. 34. 43. 44. 45. 1908.

Hirokawa W. Ueber den Einfluss langdauernder Nucleinsäurefütterung auf den Parinstoffwechsel und die Allantoinausscheidung beim Hunde. Bioch. Zeitschr. 26. s. 441. 1910.

Hofbauer J. Zur Verwertung einer künstlichen Leucocytose bei der Behandlung septischer Puerperalprocesse. Ctbl. f. Gynäk. 20. s. 411. 1896.

Огъ же. Die Nuclein-Kochsalz-Behandlung der puerperalen Sepsis im Lichte moderner Forschung. Arch. f. Gynäk. 68. s. 359. 1903.

Hoppe-Seyler F. Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-Chemischen Analyse. 8. Aufl. Berlin. 1909.

Horbaczewski J. Untersuchungen über die Entstehung der Harnsäure im Säugethierorganismus. Monatshefte f. Chem. 10. s. 624. 1889.

Огъ же. Beiträge zur Kenntnis der Bildung der Harnsäure und der Xanthinasen sowie der Entstehung der Leucocytosen in Säugethierorganismus. Monatshefte f. Chemie 12. s. 221. 1891.

Огъ же. Zur Kenntnis der Nucleinwirkung. Allg. Wien. med. Zeitung 32. 33. s. s. 359. 371. 1892.

Jacob P. Ueber den Einfluss artificiell erzeugter Leucocytoseveränderungen auf künstlich hervorgerufene Infektionskrankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. 30. s. 447. 1896.

Jacoby M. Antolyse der Zelle. C. Oppenheimer's Handb. der Biochemie. 2. s. 175. 1909.

Огъ же. Pathologische Veränderungen, Degeneration und Tod der Zelle. C. Oppenheimer's Handb. der Biochemie 2. s. 182. 1909.

Jones W. Ueber Nucleasen. Journ. of Biol. Chem. 9. p. p. 129. 189.

peř. Chem. Ztbl. 82. T. 1. s. 1549. 1911.

Огъ же в Austria C. Ueber die Verteilung der Fermente des Nucleinstoffwechsels. Zeitschr. f. physiol. Chem. 48. s. 110. 1906.

Kanitz A. Das Protoplasma als chemisches System. C. Oppenheimer's Handb. der Biochemie 2. s. 211. 1909.

Kikkoff. Ueber das Vorkommen von einem nucleinsäurespalt. Ferment im Cortinellus edulis. Zeitschr. f. physiol. Chem. 51. s. 201. 1907.

King H. A clinical study of the action of the nucleins in tuberculosis. The Medical News 70. p. 660. 1897.

- Klieneberger O. Die Behandlung der progressiven Paralyse mit Natrium nucleicum. Berl. klin. Wochschr. № 18. 1911.
- Kobert. Ueber einige Enzyme wirbelloser Thiere. Pflüger's Arch. 99. s. 116. 1903.
- Kolaczek H. Принципы современного лечения антиферментной сывороткой. Практик. Медицина. № 6-7. 1911.
- Kolle u. He tsch. Die Experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. 1911.
- Kossel A. Ueber die peptonartigen Bestandtheil des Zellkerns. Zeitschr. f. physiol. Chem. 8. s. 511. 1884.
- Оль же. Ueber die chemische Zusammensetzung der Zelle. Arch. f. Physiol. s. 181. 1891.
- Оль же. Ueber die Nucleinsäure. Arch. f. Physiol. s. 157. 1893.
- Оль же. Nucleinstoffe (Paranucleinstoffe). Encyclopaedie der Therapie. 3. 1900.
- Оль же. Ueber die chemische Beschaffenheit des Zellkerns. Münch. med. Wochenschr. s. 65. 1911.
- Оль же. Ueber das Nuclein der Hefe. Zeitschr. f. physiol. Chem. 3. s. 284. 1879.
- Оль же. Ueber Xanthin und Hypoxanthin. Zeitschr. f. physiol. Chem. 6. s. 422. 1882.
- Оль же. Zur Chemie des Zellkerns. Zeitschr. f. physiol. Chem. 7. s. 7. 1882.
- Kudo T. Beitrag zur Kenntniss des Schicksals der Hefe in Tierkörper. Bioch. Zeitschr. 16. s. 221. 1909.
- Kutschner F. Chemische Untersuchungen über die Selbstgärung der Hefe. Zeitschr. f. physiol. Chem. 32. s. 59. 1901.
- Оль же и Лohmann. Die Endproducte der Pankreas- und Hefeselbstverdauung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 39. s. 313. 1903.
- Labbe M. Des essais de l'entotherapie dans les infections. La Presse medicale. № 57. 1903.
- Labbe H. La Médication Phosphorée. Paris. 1904.
- Labbe M. et Lortat-Jacob. Du rôle des leucocytes dans l'absorption d'une proie et des composés iodés. C. R. de Société de Biol. 54. p. 830. 1902.
- Lainé D. The therapeutic Gazette 1908. 15/xi. проф. Врач. Газ. стр. 329. 1909.
- Landsteiner K. Hämagglutination und Hämolyse. C. Oppenheimer's Handb. der Bioch. 2. s. 498. 1909.
- Lépine J. Le nucléinate de soude et la licothérapie en thérapie mentale. La Presse Médic. № 9. p. 65. 1910.
- Оль же и Поповъ. Notes hématologiques sur les effets du nucléinate de soude chez les aliénés. C. R. de Société de Biol. p. 364. 1907.
- Levene P. Darstellung und Analyse einiger Nucleinsäuren. Zeitschr. f. physiol. Chem. 37. s. 402. 1902.
- Оль же. Ueber die Hefenucleinsäure. Bioch. Zeitschr. 17. s. 120. 1909.
- Оль же. Partielle Hydrolyse der Nucleinsäuren. E. Abderhalden's Handb. der bioch. Arbeitsmethoden. 2.
- Оль же и Medigresseanu F. Ueber Nucleasen. Journ. of Biol. Chem. проф. Chem. Ztbl. 82. T. I. s. 1222. 1911.
- Lilienfeld L. Zur Chemie der Leukoeyten. Zeitschr. f. physiol. Chem. 18. s. 478. 1894.
- Lipschitz A. Untersuchungen über Phosphorhanshalt des wachsenden Hundes. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 62. s. 210. 1910.
- Оль же. Ueber den Phosphor des Kotes. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 62. s. 244. 1910.
- Loeb J. Die künstliche Parthenogenese. C. Oppenheimer's Handb. der Bioch. 2. s. 79. 1903.
- Loewi O. Beiträge zur Kenntniss der Nucleinstoffwechsels. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 44. s. 1. 1900.
- Lüstig A. Sui nucleoproteidi bacterici e loro proprietà immunizanti. Lo Sperimentale. 61. p. 207. 1907.
- Madsen Th. Methoden der Immunisierung bei kleinen Versuchstieren. R. Kraus u. C. Levaditi's Handb. der Technik u. s. w. 2. s. 33. 1903.
- Marianti Le moderno teorie dell' immunità e le iniezioni endovenose di sabbato. Purgata. 1906. Pirm. no Parlavocchio.
- Mayer P. Ueber den Einfluss von Nuclein- und thyreoïdfütterung auf die Harnsäureausscheidung. Deut. med. Wochenschr. s. 186. 1896.
- Meisen J. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Nucleinsäure auf Blut und Knochenmark. Diss. Bonn. 1909.
- Mendel L. Ueber das Schicksal der in die Blutbahn eingebrachten Nucleinsäure. Deutsch. med. Wochenschr. s. 1727. 1904.
- Mendell L. a. White B. On the intermediary metabolism of the purin-bodies: the production of Allantoin in the animal body. Amer. Journ. of Physiol. 12. p. 35. 1905.
- Mendel L. Underhill F. a. White B. A physiological Study of nucleic acid. Amer. Journ. of Physiol. 7. 1903.
- Meyer K. Ueber die antiproteolitische Wirkung des Blutsrumms und ihre Beziehungen zum Eiweissstoffwechsel. Berlin. klinische Wochenschr. № 23. 1909.
- Michaelis L. Antifermente. C. Oppenheimer's Handb. der Bioch. 2. s. 707. 1909.
- Оль же. Die Präzipitate. Там же 2. s. 552. 1909.
- Miescher F. Die Spermatozoen einiger Wirbelthiere. Verhandlungen der naturforschenden Gesellschaft in Basel. 6. 1873.
- Оль же. Physiologisch-chemische Untersuchung über die Lachmilch. Arch. f. experim. Patholog. u. Pharmacol. 37. s. 100. 1896.
- Minkowski. Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. s. 438. 1900.
- Mikulicz. Versuche über Resistenzvermehrung des Peritoneums gegen Infection bei Magen- und Darmoperation. Arch. f. klin. Chirurg. 73. s. 347. 1904.
- Miller J. u. Jones W. Ueber die Fermente des Nucleinstoffwechsels bei der Gicht. Zeitschr. f. physiol. Chem. 61. s. 305. 1909.
- Milroy T. Ueber die Eiweiss-Verbindungen der Nucleinsäure und Thyminsäure und ihre Beziehung zu den Nucleinen und Paranucleinen. Там же. 22. s. 307. 1896-97.
- Miyake H. Experimentelle Studien zur Steigerung der Widerstandsfähigkeit der Gewebe gegen Infection. Mittel. aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. 13. s. 719. 1904.
- Mougeot. Journal des Praticiens 31. 1904. проф. Wien. klin.-therapeut. Wochenschr. s. 1012. 1904.
- Mull L. Die klinische Bedeutung der Phosphorausscheidung im Harn beim Brustkind. Jahrb. f. Kinderheilkunde. 19. s. 129, 304, 450. 1909.
- Moore A. The use of leucocytic extract in infective processes. The British Medical Journal. 1. p. 355. 1911.
- Mourek H. Klinische Beiträge zur Lehre von der Wirkung des Nucleins. Wiener med. Wochenschr. s. s. 197. 245. 1893.
- Оль же. Ueber Nucleinjektionen bei Lupus. Там же. s. s. 1449. 1488. 1893.
- Müller P. Die Bakteriolyse. C. Oppenheimer's Handb. der Bioch. 2. s. 629. 1900.

- Оль-же. Техника серодиагностических методов. СИБ. 1910.
- Müller S. Die Gicht und ihre Beziehung zum Nucleinstoffwechsel des Menschen. Therap. Monatsheft. 22. s. 236. 1908.
- Накаум а М. Ueber das Erepsin. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 44. s. 348. 1904.
- Neuberg C. Ueber die Erkennung von enzymatischer Nucleinsäurespaltung durch Polarisation. Bioch. Zeitschr. 30. s. 505. 1910.
- Оль-же и Милнер К. Ueber das Verhalten der Kohlhydrate bei der Autolyse u. s. w. Berl. klin. Wochenschr. 41. s. 1061. 1904.
- Немцалъ А. Versuchsmethode und vereinfachte Bestimmungen von Eisen, Phosphorsäure u. s. w. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 37. s. 129. 1902.
- Оль-же. Nachträge zur Säuregemisch-Versäuerung u. s. w. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 43. s. 32. 1904.
- Neumeister K. Учебник физиологической химии СИБ. 1900.
- Nocht B. Ueber den gegenwärtigen Stand der Beriberfrage. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 12. s. 1. 1908.
- Noorden N. Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2. s. 131. Berlin. 1906.
- Oes A. Ueber die Autolyse der Mitosen. Bot. Ztg. 66. 1. Abt. s. 89. ref. Chem. Ztbl. 79. T. 1. s. 2188. 1908.
- Oppenheimer C. Die Fermente und ihre biologische Bedeutung. Berlin. 1905.
- Оль-же. Die Fermente und ihre Wirkungen. 1 и 2. Leipzig. 1910.
- Osborne Th. The specific rotation of the nucleic acid of the wheat embryo. Amer. Jour. of Physiol. 9. p. 69. 1903.
- Оль-же и Harris I. Die Nucleinsäure des Weizenembryos. Zeitschr. f. physiol. Chem. 36. s. 85. 1902.
- Ранков. Zur Steigerung der Widerstandskraft des Organismus durch künstliche Leukocytose. Beiträge zur Geburtshilfe u. Gynäkol. 9. s. 500. 1905.
- Parlavescio G. Ueber die immunisierende Wirkung der Nucleinsäure. Arch. f. Klin. Chirurg. 90. s. 202.
- Pauli W. Beziehungen der Kolloidchemie zur Physiologie. Leipzig. 1906.
- Petersson A. Untersuchungen über natürliche und künstliche Milzbrandimmunität. Ctbl. f. Bakteriol. 36. s. 71. 1904.
- Оль-же. Ueber die bakteriziden Leukocytostoffe und ihre Beziehung zur Immunität. Там-же 39. s. 429, 615. 1905.
- Оль-же. Die Rolle der Leukocyten im Kampfe des Tierorganismus gegen die Infektion. Там-же. 42. s. 56. 1905.
- Оль-же. Ueber die Wirkung der Leukocyten bei intraperitonealer Cholerainfektion des Meerschweinchens. Там-же. 50. s. 634. 1909.
- Оль-же. Ueber die Schutzwirkung in den Tierkörper injizierter Leukocyten und Leukocytextrakte gegen Milzbrandinfektion. Там-же 54. s. 131. 1910.
- Pignati G. Ueber die Bestimmung der enzymatischen Wirkung der Nuclease mittels optischer Methode. Zeitschr. f. physiol. Chem. 70. s. 85. 1910.
- Pirone. Gli organi ematopoietici durante la digestione. Lo Sperimentale. 61. pp. 83, 398, 641. 1907.
- Ploeghe H. Ueber die a-nucleinsäures Natronlösende Wirkung einiger Mikroorganismen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 39. s. 190. 1903.
- Pfimmmer, Dick u. Lieb. Ein Stoffwechselversuch mit specieller Hinsicht auf die Harnsäurebildung. Journ. of Physiol. 39. p. 98. ref. Chem. Ztbl. 80. T. 2. s. 1205. 1909.
- Pollak E. Die Nucleoproteide in der Behandlung septischer Krankheitsformen. Arch. f. Gynäkol. 79. s. 479. 1906.
- Präseher. Ueber experimentelle Erzeugung von eosinophilen Exudaten. Folia haematol. 2. s. 548. 1905.
- Ramond M. De l'absorption de la graisse par les leucocytes. C. R. de Société de Biol. 57. p. 95. 1904.
- Renner. Künstliche Hyperleukocytose als Mittel zur Erhöhung der Widerstandskraft des Körpers gegen operative Infektion. Mitteil. aus d. Grenzgebiet. der Medizin u. Chirurgie. 15. s. 89. 1906.
- Rosenthaler. Eiweiss als Schutzmittel für Enzyme. Bioch. Zeitschr. 26. s. 9. 1910.
- Schaumann F. Biochemie. Berlin. 1908.
- Rubinato J. Sur les formes en destruction des leucocytes et sur leur rapport avec l'excrétion de l'Acide Urique. Fol. haemat. 2. p. 781. 1905.
- Ruppel W. Zur Chemie der Tuberkelbacillen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 26. s. 218. 1898—99.
- Sachs. F. Ueber die Nuclease. Zeitschr. f. physiol. Chem. 46. s. 337. 1905.
- Salkowski E. Ueber Zuckerbildung und andere Fermentationen in der Hefe. Zeitschr. f. physiol. Chem. 13. s. 506. 1889.
- Samuely F. Tierische Fermente. C. Oppenheimer's Handb. d. Bioch. 1. s. 501. 1909.
- Satta e Luttes. Fermenti dei globuli rossi nucleati che scindono le nucleine basi puriniche. Giorn. della R. Academ. di Medic. di Torino. 14. p. 88. 1908.
- Sauerland. Ueber den Eisengehalt der echten Nucleinsäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. 64. s. 16. 1910.
- Scaffidi V. Ricerche sul ricambio purinico negli animali trattati con acido nucleico. Lo Speriment. 63. p. 243. ref. Ztbl. f. Physiol. 23. s. 470. 1909.
- Оль-же. Untersuchungen über Purinstoffwechsel. Bioch. Zeitschr. 38. s. 153. 1911.
- Schaumann H. Weitere Beiträge zur Ätiologie der Beriberi. Beih. zum Arch. f. Schiffs- u. Tropen-Hyg. 13. s. 312. 1909.
- Оль-же. Beriberi und Nucleinphosphorsäure in der Nahrung. Там-же. 12. s. 137. 1908.
- Оль-же. Die Ätiologie der Beriberi unter Berücksichtigung des gesamten Phosphorstoffwechsels. Там-же. 14. s. 329. 1910.
- Schittenhelm A. Bemerkungen über Nucleinstoffwechsel. Deutsche Arch. f. klin. Medizin. 89. s. 266. 1907.
- Оль-же. Der Nucleinstoffwechsel und seine Fermente bei Menschen und Thier. Zeitschr. f. physiol. Chem. 46. s. 354. 1905.
- Оль-же. Ueber den Nucleinstoffwechsel des Schweines. Там-же. 66. s. 63. 1910.
- Оль-же. Ueber die Fermente des Nucleinstoffwechsels. Там-же. 48. s. 228. 1905.
- Оль-же. Ueber die Umsetzung verfütterter Nucleinsäure beim Hunde unter normalen und pathologischen Bedingungen. Там-же. 62. s. 80. 1909.
- Оль-же. Ueber die Harnsäurebildung und die Harnsäurezersetzung in den Ausgüngen der Rinderorgane. Там-же. 45. s. 121. 1905.
- Оль-же и Bendix E. Ueber das Schicksal der in die Blutbahn eingebrachten Nucleinsäure. Deutsch. Med. Wochenschr. s. 1164. 1904.
- Оль-же. Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Nucleinsäuren auf den tierischen Organismus. Zeitschr. f. experim. Patholog. u. Therap. 2. s. 166. 1906.
- Schittenhelm A. u. Schrüfer F. Ueber die Spaltung der Hefenucleinsäure durch Bakterien. Zeitschr. f. physiol. Chem. 89. s. 203; 41. s. 284. 1903—4.

Schittenhelm A. u. Seisser Ph. Ueber die Beeinflussung des Stoffwechsels von Kaninchen und Hund durch Zufuhr von Nucleinsäure, Harnsäure und Allantoin. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. 7, s. 116, 1910.

Schmidt-Nielsen S. Zur Kenntnis der Autolyse des Fischfleisches. Hofmeister's Beiträge. 3, s. 266, 1903.

Schutzenberger P. Faits pour servir à l'histoire de la levûre de bière. C. R. de l'Acad. des Sciences. 78, p. 499, 1874.

Schwiening H. Ueber fermentative Prozesse in den Organen. Virchow's Arch. 136, s. 444, 1894.

Seo, Y. Ueber die Harnsäureverbindung der Nucleinsäure. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmac. 88, s. 77, 1908.

Siegfried M. Zur Kenntnis des Phosphors in der Frauen- und Kuhmilch. Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, s. 575, 1896—97.

Sittler P. Vergleichend-therapeutische Versuche bei Rachitis. Münch. med. Wochenschr. № 29, s. 1435, 1907.

Spitzer W. Die Bedeutung gewisser Nucleoproteide für die oxydative Leistung der Zelle. Pflüger's Arch. 67, s. 615, 1897.

Stassano H. Sur le rôle des leucocytes dans l'élimination. C. R. de l'Acad. des Sciences. 133, p. 110, 1901.

Онъ-же. Sur l'intensité décroissante de l'élimination du mercure dans les différentes régions de l'intestin à partir du duodenum. C. R. de Société de Biol. 54, p. 1100, 1902.

Онъ-же и Billon F. Contribution à la connaissance de l'action de la lécithine sur les leucocytes. Тамъ-же 54, p. 167, 1902.

Онъ-же. Sur la leucocytose produite dans le péritoine par les injections de lécithine. Тамъ-же 54, p. 163, 1902.

Starkenstein E. Die biologische Bedeutung der Inositolphosphorsäure. Biochem. Zeitschr. 30, s. 66.

Starling E. Die Resorption von Verdauungskanal aus. C. Oppenheimer's Handb. der Biochemie. 3, s. 206, 1909.

Stern C. Ueber die Einwirkung einiger in der Luetherapie gebräuchlichen Mittel auf die Leukocyten und über die Bedeutung der Leukocytose für die Heilung der Laes. Dermatolog. Zeitschr. 17, s. 385, 1910.

Steucl H. Die Nucleinsäure und ihre Zersetzungsprodukte. E. Abderhalden's Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. 2, 576, 1910.

Stoklasa J. Zur Kenntnis des Phosphors in der Frauen- und Kuhmilch. Zeitschr. f. physiol. Chem. 23, s. 343, 1897.

Stutzer A. Untersuchungen über den Gehalt vegetabilischer Stoffe an Stickstoff, Phosphor und Schwefel in organischen Bindung. Biochem. Zeitschr. 7, s. 471, 1908.

Suzuki, Yoshimura и Takahishi. Bull. of the College of Agriculture Tokio. 7, p. 503. Ирус. no E. Starkenstein'y.

Sweet J. a. Levene P. Nuclein metabolism in a dog with Eck's fistula. The Jour. of exper. Med. 9, p. 229, 1907.

Tammann G. Beiträge zur Kenntnis der Metaphosphate. Journ. f. prakt. Chem., neue Folge. 45, s. 417, 1892. Цур. no H. Schaumann'y «Atiologie ussz».

Traube J. Resonanztheorie, eine physikalische Theorie der Immunitätserscheinungen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. I Teil, 9 H. 2.

Treadwell. Куръ анамнической хими. Русскій переводъ 1906.

Ueber. Ueber den Einfluss nucleinhaltiger Nahrung auf die Harnsäurebildung. Zeitschr. f. klin. Med. 29, s. 174, 1896.

Vaughan V. The treatment of tuberculosis with yeast-nuclein. The Medical News. 65, pp. 657, 675, 1894.

Онъ-же. The physiological action and therapeutic uses of yeast-nuclein acid, with special reference to its employment in tuberculosis. Тамъ-же. 70, pp. 257, 296 и др. 1897.

Онъ-же и McClintock. The nature of the germicidal constituent of blood serum. Тамъ-же. 63, p. 701.

Онъ-же и Perkins. The treatment of anthrax in rabbits by intravenous injections of nucleic acid. Тамъ-же. 68, p. 541, 1896.

Vaughan, Novy и McClintock. The germicidal properties of nucleins. Тамъ-же. 62, p. 536, 1893.

Vergnoux L. Traitement nucléinique de la tuberculose pulmonaire chronique. Thèse de Paris. 1904.

Ward E. Die Behandlung der Tuberculose nach einer neuen Methode. Zeitschr. f. Tuberkul. 16, s. 151, 1910.

Wells H. Der Purinstoffwechsel der Affen. Jour. of Biol. Chem. 7, p. 171, 1904. Chem. Ztbl. 80, I, s. 1274, 1910.

Wicchoowski W. Das Schicksal intermediärer Harnsäure beim Menschen und der Allantoingehalt des menschlichen Harns. u. s. w. Biochem. Zeitschr. 25, s. 431, 1910.

Онъ-же. Die Bedeutung des Allantoins im Harnsäurestoffwechsel. Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. 11, s. 109, 1908.

Онъ-же. Die Producten der fermentativen Harnsäurezersetzung durch tierische Organe. Тамъ-же. 9, s. 395, 1907.

Онъ-же. Eine Methode zur chemischen und biologischen Untersuchung überlebender Organe. Тамъ-же. 9, s. 232, 1907.

Wiener H. Ueber Zersetzung u. Bildung der Harnsäure in Thierkörper. Arch. f. exp. Patholog. u. Pharmacol. 42, s. 375, 1899.

Онъ-же. Ueber synthetische Bildung der Harnsäure in Thierkörper. Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. 2, s. 42, 1902.

Wohlgemuth J. Pathologische Fermentwirkungen. Berlin. klin. Wochenschr. NNN 48, 49, 1910.

Zegla P. Untersuchungen über das diastatische Ferment der Leber. Biochem. Zeitschr. 16, s. 111, 1909.