

Из Факультетской Терапевтической клиники Казанского Университета  
(директор клиники— проф. М. Н. Чебоксаров).

## Современное состояние учения о протеиновой терапии.

(Пробная лекция на соискание звания самостоятельного преподавателя, прочитанная 29 декабря 1921 года в заседании Медицинского Факультета).

Д-ра мед. Б. А. Вольтера.

Предметом моей лекции является учение о неспецифическом лечении заразных и других болезней, которое под именем *Proteinkörpertherapie* в настоящее время объединяет в себе целый ряд давно известных терапевтических методов, как то: вакцинотерапию, серотерапию, органотерапию, а также и те отделы фармакотерапии, где действующими началами являются различные вещества белковой природы.

Объединяя все эти отделы терапии, *Proteinkörpertherapie* дает совершенно новое освещение их лечебного влияния и открывает новые перспективы к дальнейшим терапевтическим достижениям.

Начало протеиновой терапии должно быть отнесено ко времени великих открытий *Pasteur'a* и *Koch'a*, когда вскоре же за установлением целого ряда возбудителей различных инфекционных болезней были сделаны первые попытки применить эти открытия в деле рациональной, специфической терапии заразных болезней.

В этом смысле научная мысль исследователей текла в двух различных направлениях. Одни, с *Behring'ом* во главе, стремились дать заболевшему организму уже готовые защитительные тела для борьбы с болезнью и изготовили целый ряд антитоксических и бактерицидных лечебных сывороток против самых разнообразных инфекций. Увлечение серотерапией привело, наконец, к изготовлению и терапевтическому применению совершенно своеобразных сывороток, как, например, антиферментативной сыворотки *Müller'a* и *Kotlaszek'a* и, наконец, сыворотки *Deutschmann'a*. Последняя представляет из себя сыворотку лошади, которую в течении определенного периода времени кормили возрастающими количествами пивных дрожжей.

Исходя из клинических наблюдений, что прием внутрь пивных дрожжей оказывает благотворное влияние на общее состояние организма, повышает его защитительные силы против различных инфекций и оказывает безусловный терапевтический эффект при таких процессах, как, напр., фурункулез и проч., *Deutschman* полагал, что при усиленном кормлении животного (лошади) пивными дрожжами в кровяной сыворотке последнего должны накапливаться какие-то особые вещества, которые способны оказывать стимулирующее влияние на организм. Но, по признанию самого *Deutschman*, эта сыворотка не содержит в себе ни антитоксинов, ни бактериолизиннов, ни вообще каких-либо других известных специфических иммунных тел, а по исследованиям *Woskhoff* оказалось, что она вообще ничем не отличается от сыворотки нормального животного того же вида. И, несмотря на это, сыворотка *Deutschman*, как в руках ее автора, так и в руках других лиц, все же оказывала несомненное благотворное терапевтическое влияние при целом ряде заболеваний.

Причину этого явления необходимо искать в том обстоятельстве, что большинство из имеющихся в нашем распоряжении лечебных сывороток оказывает на организм почти одинаковое действие. Последнее складывается из двух элементов: во-первых, из специфического антитоксического, бактерицидного и других воздействий на специальный возбудителя болезни и его токсины, во-вторых, из неспецифического воздействия на организм, свойственного белковому комплексу самой сыворотки, как таковому. Но, в виду того, что специфическая сила большинства имеющихся лечебных сывороток весьма невелика, кроме лишь одной противодифтеритной сыворотки *Behring*, то при терапевтическом применении всякой лечебной сыворотки на первый план выступает главным образом ее неспецифическое действие, или так называемое „параспецифическое действие сыворотки“, вызывающее в организме „параспецифический иммунитет“, или общее повышение стойкости организма против различных инфекций. Это обстоятельство дало возможность применять одни и те же лечебные сыворотки при целом ряде заболеваний, вызываемых совершенно различными микроорганизмами, а в дальнейшем привело к самостоятельной протеиновой терапии, как таковой.

Другие исследователи, по стопам *Pasteur* и *Koch*, стремились вызвать выработку необходимых защитительных веществ в самом организме и таким образом сообщить ему активный, более

стойкий и более долговременный иммунитет против инфекции. Первые весьма удачные результаты в этом направлении были достигнуты *Pasteur*'ом еще в 1883 году прививками против бешенства. Затем в 1892 году *R. Koch* стал применять для активной иммунизации туберкулезных больных изготовленный им туберкулин. Но особенно широкое применение вакциноterapia получила с 1903-го года, когда *Wright* изготовил многочисленные вакцины и установил их благотворное действие при целом ряде заболеваний; он дал также и научное обоснование этого метода, выработал точную дозировку вакцин и тем установил основные принципы вакциноterapia.

Однако при практическом применении вакцин весьма скоро так же, как и при серотерапии, было отмечено благотворное влияние одних и тех же вакцин при заболеваниях, вызываемых различными микробами. Это „параспецифическое“ влияние вакцин дало толчок к установлению нового течения в вакциноterapia, а именно. терапия „гетеровакцинами“.

Первые наблюдения в этом направлении были сделаны в 1893 году *Rumrith*'ом, который, исходя из аналогии с оспенной вакциной, попытался применить для лечения брюшного тифа впрыскивание вакцины из менее ядовитого микроорганизма— *bac. pyocyaneus* и получил при этом благотворный эффект. Его наблюдения были подтверждены впоследствии *Jaksch*'ем, *Presser*'ом и др. Затем в 1911 году *Reynold*, при испытании токсических и иммунизирующих свойств своей вакцины, приготовленной из тифозных бацилл, убитых светом кварцевой лампы, отметил, что после впрыскивания вакцины в ряде случаев наступало значительное улучшение и даже излечение разнообразных местных заболеваний, как-то: флегмон, фурункулеза, различных нагноений, перитонита, остеомиелита и местных туберкулезных процессов.

Более широкое применение гетеровакцинация нашла себе во время войны, когда особенно подробно изучению подвергся вопрос о гетеровакцинации брюшного тифа. Многочисленными авторами (*Kraus*, *Müller* и *Leiner*, *Reibmayer*, *Ludke*, *Galambos*, *Luksch* и др.) были испробованы при этой болезни всевозможные вакцины,—*colivaccina*, стафилококковая, холерная, дизентерийная и гонококковая вакцины, а также вакцина из *bac. pyocyaneus*, причем *Decastello* пришел к заключению, что в терапевтическом отношении все вакцины влияют совершенно одинаково, и имеет значение лишь дозировка их. Кроме брюшного тифа



гетеровакцинация применялась также с хорошим успехом и при послеродовых септицемиях (Kraus, Wegner), при гонококковых невритах и невралгиях, где Dölbek'ом была применена, под наименованием *vaccinoneurin'a*, смешанная вакцина из *b. prodigiosus* и стафилококка.

Причину такого „параспецифического“ влияния вакцин является то обстоятельство, что, несмотря на самые разнообразные токсикологические свойства различных бактерий, основой бактериального тела их является белковый комплекс, весьма сходный по своему составу у большинства бактерий, и, вводя в организм какую-либо бактериальную вакцину, мы этим самым вызываем сложную реакцию организма с одной стороны в виде ответа на специфический токсин бактерии, с другой—на общий большинству бактерий белковый компонент.

Этот взгляд, высказанный Kraus'ом, дал повод Biedl'ю, для сравнения с вакциной Безредки, испробовать при брюшном тифе вприскивания белкового деривата—гистамина. Но эта попытка окончилась неудачей, и только применение другого белкового препарата, являющегося не столь глубоким продуктом расщепления белка, дало возможность Lüdke получить от вприскиваний 2—4% раствора *deuteroalbumos'y* Mergk'a благоприятный терапевтический эффект при брюшном тифе.

Результаты, полученные Lüdke, были подтверждены Galambos'ом и Störk'ом, а затем Holleg'ом, который получил от ежедневных вприскиваний 10% раствора *deuteroalbumos'y* хороший терапевтический результат при брюшном тифе, скарлатине, дифтерите, tetanus'e и др. острых инфекциях. Столь же благотворные результаты, как при изо-и гетеровакцинах, удалось получить при брюшном тифе Czuhlarz'у от вприскивания простой лошадиной сыворотки, а Lüksch'у—от нуклеиновокислого патра. Вскоре затем Saxl испытал при брюшном тифе внутримышечные вприскивания молока и получил от них великолепный терапевтический эффект.

Таким образом научная мысль, шаг за шагом следуя в своем тонком анализе сложного процесса иммунитета, смогла, наконец, показать, что как вакцинотерапия, так равно и серотерапия, считавшиеся до последнего времени методами строго специфическими, обязаны большинством своего терапевтического воздействия не каким-либо особым специфическим иммунным телам и бактериальным ядам, а главным образом неспецифическому воздействию своего белкового комплекса, благодаря которому вызывается в организме общее повы-



шение стойкости как против самых разнообразных видов бактерий, так и против различных интоксикаций. Другими словами говоря, впрыскиванием в организм самых разнообразных белковых веществ удается получить общий и многосторонний иммунитет,—то, что Ehrlich называет Panimmunität'ом.

Попытки свести влияние вакцинирующих бактериальных веществ к чистому воздействию белковых их компонентов были сделаны Mathes'ом еще в 1895 году, вскоре же после опубликования Koch'ом своих наблюдений над впрыскиваниями туберкулина. Mathes отрицал специфическое влияние туберкулина и весь эффект туберкулиновой реакции объяснял влиянием альбумоз из питательного бульона, употребляющегося для выращивания туберкулезных бацилл. Но в период увлечения теориями специфического воздействия эти попытки Mathes'a не получили широкого признания, и лишь в 1916 году R. Schmidt собрал и оценил все, имеющиеся в этом отношении, наблюдения и объединил их в одном общем понятии—неспецифической протеиновой терапии или „Proteinkörpertherapie“.

Сам R. Schmidt применил протеиновую, именно молочную, терапию в нескольких случаях заболеваний крови—при хлорозе и пернициозной анемии и получил хороший эффект в смысле повышения содержания гемоглобина, увеличения числа эритроцитов и значительного улучшения общего состояния больных. Затем в 16 случаях легочного туберкулеза он также получил благотворный терапевтический эффект от данной терапии,—больные перестали лихорадить, прибывли в весе на  $1\frac{1}{2}$ — $4\frac{1}{2}$  кило, у них прекращалось кровохаркание и улучшались местные явления в легких, а в 2 случаях им было отмечено поразительно быстрое рассасывание громадных плевритических экссудатов.

Вслед за сообщением Schmidt'a весьма многочисленные авторы стали применять впрыскивания молока и других белковых препаратов,—казеина, аолана, дейтероальбумозы и проч.,—и в громадном большинстве случаев получали благотворные результаты. Особенно хорошие результаты дала протеиновая терапия при различных местных инфекционных процессах, напр. фурункулезе, флегмонах, при костном и железистом туберкулезе, при осложнениях гонорреи—эпидидимитах, простатитах, воспалениях маточных придатков, затем при бубонах и проч.

Отличные результаты были получены Schmidt'ом, Edelmann'ом, Müller'ом, Döllken'ом, Ulmann'ом также и

при заболеваниях суставов—ревматического, гонорройного, подагрического, туберкулезного характера, а также при *arthritis deformans*. При этом терапевтический эффект наступал весьма быстро,—как сообщает Böllken, уже через  $2\frac{1}{2}$ —4 часа можно было наблюдать пропадание болей в суставах и уменьшение опухоли их, а в некоторых случаях, как, например, при тифозной инфекции, уже через 24 часа наступало полное излечение суставов и рассасывание местных фокусов. Ревматические, подагрические, гонорройные и другие артриты требуют для полного своего излечения более продолжительного времени, но во всяком случае 2—4-х впрыскиваний молока или других белковых препаратов бывает совершенно достаточным и в этих случаях.

Не менее блестящие результаты отмечены и при различных инфекционных заболеваниях: сепсисе, брюшном тифе, холере, дизентерии, скарлатине, роже, дифтерите, столбняке, сыпном тифе и других заболеваниях (Dziembowsky, Kraus, Lüdke, Galambos, Störk, Saxl, Holler, Adler, Robitschek). Так, по сообщению Saxl'a однократного впрыскивания 5 куб. с. молока достаточно было для обезлихораживания 50% всех леченных случаев брюшного тифа, в остальных же 50% для достижения такого же эффекта приходилось повторять впрыскивания 2—3 раза.

Вполне удовлетворительные результаты даю впрыскивание белковых препаратов при глазных болезнях Friedländer'y, Müller'y, Uddgren'y, Dimmer'y, Thanner'y, Liebermann'y, Nussbaum'y, Pflugk'y, Königstein'y и др., начиная с разнообразных конъюнктивитов и язв роговицы и кончая иритами, гнойными процессами камер и даже трахомой.

Благотворное влияние протеиновая терапия оказала и при кожных заболеваниях: *urticaria*, *psoriasis*, *trychophytia*, *sicosis*, *eczema*, *pemphigus*, язвы голени, *herpes zoster* и друг. (Müller, Weiss, Dziembowsky, Weleminsky, Gemach, Antoni, Marini).

Даже и в хирургической практике протеиновая терапия оказывает некоторые услуги. Dziembowsky, Doberauer и Pitroff отметили, что под влиянием впрыскивания молока и различных белковых препаратов наступает более раннее фиксирование отломков, ускоренное образование костной мозоли и быстрое образование рубцовой ткани при заращении различных тканевых дефектов.

Молоко и другие протенновые препараты являются, далее, весьма хорошими кровоостанавливающими средствами (Smidt, Weil), оказывая большие услуги в терапии не только легочных, кишечных и других кровотечений, но даже и при настоящей гемофилии, где впрыскивания обыкновенной лошадиной сыворотки дали в руках Weill'a и других авторов отличные результаты.

Столь широкое и разнообразное применение протеиновой терапии и ее благотворное действие при самых разнородных заболеваниях поневоле заставляет задумываться над внутренним механизмом этого благотворного действия и получаемого при этом „Ranimmunität'a“. Объяснить их накоплением специфических противотел в организме и уничтожением при помощи них внедрившейся инфекции, по мнению Müller'a и Bessa'u, не представляется возможным, так как для появления специфических противотел в животном организме необходимо довольно продолжительное время, от нескольких дней до нескольких недель, между тем как терапевтический эффект от впрыскиваний протенновых тел наступает уже очень быстро.

Недостаточно удовлетворительным является и предположение, что терапевтический эффект протеиновой терапии находится в связи с гипертермической реакцией организма, которую вызывают различные пирогенные элементы вводимых белков. В дополнение к этому объяснению Saxl высказал предположение, что такая гипертермическая реакция действует особенно благотворно на активность лейкоцитов и другие защитительные вещества организма, которые усиливают свое действие под влиянием повышения температуры тела.

В целях объяснения обрывного действия впрыскиваний протенинов на лихорадку Poltauf сделал предположение, что введенные пирогенные части белков вызывают вначале возбуждение теплового центра, чем и вызывается повышение температуры тела после впрыскивания протенинов, а затем наступает парез центра, чем и объясняется дальнейшее прекращение лихорадки. Но эта гипотеза пытается объяснить лишь механизм самого момента падения температуры, тогда как совершенно остается непоятым, почему это понижение температуры оказывается длительным и ведет к полному обезлихораживанию и дальнейшему исцелению организма, тогда как мы отлично знаем, что понизить лихорадку при инфекции, хотя-бы и на долгое время, это отнюдь еще не значит излечить от этой инфекции.

Анализируя влияние парэнтериального введения белка на организм, Gröb'e'r приходит к заключению, что здесь объектом воздействия являются вовсе не сами возбудители инфекции, а все клетки



организма, которые под влиянием введенных белков начинают усиленно проявлять свои защитительные и целебные силы в виде увеличения, например, числа специфических репенторов. В виду этого названный автор полагает, что *Proteinkörpertherapie* по существу своему есть — „*Ergotropentherapie*“. В вопросе о том, какие именно силы организма играют в этом процессе наиболее важную роль, различные авторы расходятся во мнениях. *Holler* полагает, что здесь имеют главное значение ферментативные процессы вроде образования так называемых *Abwerferment*'ов *Abderhalden*'а, тогда как *Bessan* считает наиболее существенным появляющийся лейкоцитоз и возможное накопление при этом комплемента в крови.

Недостатком всех высказанных в этом отношении гипотез является то обстоятельство, что авторы их принимают отдельные защитительные приспособления организма за основу его борьбы с инфекцией, тогда как в этой ответственной борьбе принимают участие все ткани и органы животного. Подобная теория и была высказана *Wolfgang*'ом *Weichardt*'ом в виде его теории *Plasmaaktivierung*.

*Weichardt* указал, что под влиянием парентерального введения белка, или отдельных продуктов расщепления последнего, наступает усиление всех сторон деятельности клеток организма, получается активирование плазмы всех этих клеток. В конечном итоге такое активирование жизнедеятельности элементов организма ведет к общему повышению устойчивости последнего против всевозможных интоксикаций и инфекций, или, как выражается *Weichardt*, получается *Leistungsteigerung*.

На основании своих многолетних работ и наблюдений сначала над токсином утомления (*Kenotoxin*), а затем над различными продуктами расщепления белков, *Weichardt* пришел к заключению, что не все белковые тела могут оказывать активирующее действие на протоплазму. Нативные белки сами по себе оказались в этом смысле бездейственными, равно как и далеко зашедшие продукты расщепления их. Последние, благодаря своей значительной токсичности, влияют на организм как раз противоположным образом, угнетая жизнедеятельность всех его элементов. Только определенная группа промежуточных продуктов распада белка, именно, высоко-молекулярные, плохо диализирующиеся продукты, богатые диаминами, оказались высоко деятельными в этом направлении.

Весь процесс влияния на организм введенного парентерально белка проходит две различные фазы. Во-первых, как это доказал

Abderhalden, такой парентерально введенный белок немедленно подвергается ферментативному расщеплению на свои промежуточные элементы, и лишь эти последние уже вторично проявляют свое активирующее действие на клеточные элементы организма. Это активирование прежде всего сказывается в отношении теплорегулирующего центра, благодаря чему животный организм реагирует на введение белка некоторым повышением температуры тела.

Затем отмечается усиление деятельности клеток костного мозга и лимфатических желез, что проявляется повышением лейкоцитоза в крови, — сначала в виде нейтрофильного, а затем и лимфатического, и увеличением числа красных кровяных шариков, количества гемоглобина и числа кровяных пластинок в периферической крови и одновременно гигантских костно-мозговых клеток (Megalokaryocytes) в костном мозгу, которые, по мнению Ogata, являются источником образования кровяных пластинок.

Такое увеличение числа кровяных пластинок и одновременное накопление в крови тромбогена и фибриногена, отмеченные v. d. Veldenom, Rege и Mollе, ведут к повышению свертываемости крови. Одновременно значительно повышается, по наблюдением Weischarft'a, и каталитическая способность крови.

Кроме костного мозга, активирующее действие протеинов сказывается и на других органах. Например, по наблюдениям Löw у печеночные клетки проявляют усиление своей инвертирующей способности, благодаря чему гликоген печени усиленно превращается в сахар, который в увеличенном количестве появляется при этом в крови. Активируются и другие железы с внешней секрецией. Так, Weichardt'y путем впрыскивания козам Succimidin'a удалось повысить отделение молока в  $1\frac{1}{2}$  раза против прежнего, несмотря на совершенно одинаковые условия содержания и питания животных.

Значительно повышается при этом и деятельность мышц, как скелетных, так и сердечной. Поставленные в этом направлении Weichardt'ом и Попельским специальные опыты с изолированным сердцем лягушек и другими мышцами показали с несомненностью повышение выносливости и увеличение силы сокращений сердца и мышц.

Кровеносные сосуды делаются при парентеральном введении белка более устойчивыми по отношению к различным токсическим воздействиям. Работами Luithlen'a и Starkenstein'a экспериментально доказано, что сосудистая стенка становится при

этом менее проницаемой как для воспалительных экссудаций, так и для различных химических веществ, напр. fluoridsin-натрия и др. Благодаря такому изменению сосудов, и сами ткани организма приобретают общую устойчивость по отношению к различным воспалительным воздействиям на них. Таким образом впрыскивание протеинов оказывает ясное противовоспалительное действие на ткани.

Помимо такого местного повышения устойчивости тканей, парентеральное введение белка вызывает и общее повышение устойчивости организма к ядам и инфекциям. Так, в опытах Starkenstein'a кролики, которым предварительно было введено внутримышечно молоко или альбумозы, легко переносили смертельную дозу стрихнина, от которой гибли контрольные животные. Что касается большей устойчивости организма против различных инфекций, то это становится вполне понятным, если припомнить, что многочисленными авторами отмечено быстрое увеличение лейкоцитоза и повышение фагоцитарной деятельности самих лейкоцитов под влиянием впрыскиваний белковых препаратов, а Малкиным, в нашей клинике, установлено накопление комплемента и увеличение опсонинов в крови людей и животных, получающих впрыскивания протеиновых веществ. Все это, вместе взятое, несомненно дает повышение неспецифического иммунитета по отношению к самым разнообразным инфекциям, или так называемый Panimmunität Ehrlich'a.

Кроме такого неспецифического иммунитета, если организм был прежде подвержен какой-либо инфекции или вакцинирован против определенного микроба, то введение протеиновых веществ в кровь такому животному вызывает обильное образование различных специфических иммунных тел против данного микроорганизма.

Работами весьма многочисленных авторов (Flakseder, Perscarolo и Quadrone, Lüdke, Rohonyi, Ardin-Delteil, Kirstein, Weil и Felix, Weichardt) отмечено увеличение количества антитоксинов, бактериолизинов, агглютининов, преципитинов и других иммунтел. Это накопление специфических противотел нарастает с такою правильностью и быстротой, что Weichardt воспользовался этим свойством, как методом для сравнительного изучения активности различных белковых препаратов на животный организм.

Не остается без воздействия при Proteinkörpertherapie и нервная система. Многочисленными авторами (Schmidt, Saxl, Meyer, Döllken) отмечается, что после введения протеинов весьма скоро



наступает улучшение общего самочувствия и повышенное настроение больных. Friedländer'ом и Wodak'ом отмечено также уменьшение опоясывающих болей и появление коленных рефлексов и даже зрачкового рефлекса у табетиков.

Однако при протеиновой терапии необходимо иметь в виду, что все перечисленные выше явления, указывающие на активирование протоплазмы организма, можно получить лишь при вполне определенной, правильной дозировке вводимого протеина. Слишком малая доза остается почти без влияния или вызывает лишь самый кратковременный и незначительный эффект. Средние дозы дают наиболее выраженный и более продолжительный эффект, но при этом приходится различать две стадии воздействия белка. Вскоре же после введения последнего наступает отрицательная стадия действия, выражающаяся общим угнетением всех функций организма, ухудшением общего состояния больного и обострением местных болезненных явлений. Чем ближе подходит примененная доза к необходимой терапевтической дозе, тем короче бывает этот негативный период, и тем скорее он переходит во вторую стадию действия—в позитивную фазу. Последняя выражается главным образом вышеизложенными явлениями активирования плазмы и ведет в конечном результате к улучшению общего состояния больного и рассасыванию воспалительных продуктов. Такая двухфазная реакция организма была установлена Wright'ом при вакцинотерапии и полностью перенесена и подтверждена как клинически, так и лабораторно и при Proteinkörpertherapie. Наконец, большие дозы протеинов действуют опять угнетающе на все функции организма и его клеток и вместо активирования плазмы дают понижение ее функции—Leistungminderung.

Таким образом, как мы видим, при парэнтеральном введении вполне подходящей дозы соответствующего белкового вещества удастся вызвать активирование плазмы всего организма, повышение деятельности всех систем его—костного мозга, сердечной и скелетных мышц, печени, молочных желез—и общее повышение стойкости организма против инфекций и интоксикаций, отчасти в виде неспецифического иммунитета, отчасти же в виде усиленного накопления специфических иммунных тел.

Перечисление всех этих сторон деятельности организма отнюдь не дает еще нам, однако, представления и тех внутренних процессов, которые происходят при этом в организме. Повидимому, среди этих процессов на первый план выступают различные фермен-

тативные процессы организма. Начиная с расщепления введенного белка на активные промежуточные продукты распада и кончая реакцией организма в виде повышения инвертирующей способности печени, увеличения каталитической функции крови, повышения свертывания ее и проч., — все это течет под флагом различных ферментативных процессов. Даже самое накопление разнообразных иммунных тел, начиная с бактериолизinov и опсонinov и кончая анти-токсинами и преципитинами, многими авторами считается за процесс ферментативного характера.

В виду такого особого интереса, какой представляет изучение совершающихся здесь ферментативных процессов, а также желая возможно глубже заглянуть в интимную жизнь клеток организма, мы сделали, в лаборатории нашей клиники, попытку изучить ферментативные реакции крови, которые наступают в животном организме при повторном парентеральном введении белка или, другими словами, при *Proteinkörpertherapie*.

Нами были исследованы три основных фермента крови: липаза, амилаза и каталаза, а также и антифермент — антитрипсин.

Постановка наших опытов была следующая: брались два одинаковых по весу кролика, и, после определения ферментативной силы кровяной сыворотки у них, одному из кроликов вводилось в ушную вену определенное количество нейтрализованного раствора казеина, другой же кролик служил в качестве контрольного животного, затем на следующий день после введения казеина и даже на 4—6-й и на 7—10-й дни у обоих кроликов бралась кровь для исследования; кровь бралась у животных асептически, при помощи шприца, или из ушной вены, или прямо из сердца, и, после спонтанного ее свертывания, кровяная сыворотка испытывалась на содержание в ней изучаемых ферментов и антитрипсина.

Для достижения большей наглядности полученных результатов вычислялось отношение между величинами активности ферментов у опытного животного и величинами ферментативной силы кровяной сыворотки контрольного животного, и на основании полученных результатов составлялись приводимые ниже кривые.

Определение ферментативной силы кровяной сыворотки производилось с соблюдением всех правил, принятых в лаборатории биологической химии покойной Н. О. Зибер-Шумовой, в Институте Экспериментальной Медицины. О липолитической энергии мы судили по количеству разложенного сывороткой 1% раствора монобутирина, амилалитическая энергия исследовалась по *Wohl-*

наступает улучшение общего самочувствия и повышенное настроение больных. Friedländer'ом и Woda'ком отмечено также уменьшение опоясывающих болей и появление коленных рефлексов и даже зрачкового рефлекса у табетиков.

Однако при протеиновой терапии необходимо иметь в виду, что все перечисленные выше явления, указывающие на активирование протоплазмы организма, можно получить лишь при вполне определенной, правильной дозировке вводимого протеина. Слишком малая доза остается почти без влияния или вызывает лишь самый кратковременный и незначительный эффект. Средние дозы дают наиболее выраженный и более продолжительный эффект, но при этом приходится различать две стадии воздействия белка. Вскоре же после введения последнего наступает отрицательная стадия действия, выражающаяся общим угнетением всех функций организма, ухудшением общего состояния больного и обострением местных болезненных явлений. Чем ближе подходит примененная доза к необходимой терапевтической дозе, тем короче бывает этот негативный период, и тем скорее он переходит во вторую стадию действия—в позитивную фазу. Последняя выражается главным образом вышеизложенными явлениями активирования плазмы и ведет в конечном результате к улучшению общего состояния больного и рассасыванию воспалительных продуктов. Такая двухфазная реакция организма была установлена Wright'ом при вакцинотерапии и полностью перенесена и подтверждена как клинически, так и лабораторно и при Proteinkörpertherapie. Наконец, большие дозы протеинов действуют опять угнетающе на все функции организма и его клеток и вместо активирования плазмы дают понижение ее функции—Leistungminderung.

Таким образом, как мы видим, при парентеральном введении вполне подходящей дозы соответствующего белкового вещества удается вызвать активирование плазмы всего организма, повышение деятельности всех систем его—костного мозга, сердечной и скелетных мышц, печени, молочных желез—и общее повышение стойкости организма против инфекций и интоксикаций, отчасти в виде неспецифического иммунитета, отчасти же в виде усиленного накопления специфических иммунных тел.

Перечисление всех этих сторон деятельности организма отнюдь не даст еще нам, однако, представления и тех внутренних процессов, которые происходят при этом в организме. Повидимому среди этих процессов на первый план выступают различные фермен-



тативные процессы организма. Начиная с расщепления введенного белка на активные промежуточные продукты распада и кончая реакцией организма в виде повышения инвертирующей способности печени, увеличения каталитической функции крови, повышения свертывания ее и проч.,—все это течет под флагом различных ферментативных процессов. Даже самое накопление разнообразных иммунных тел, начиная с бактериолизина и опсонинов и кончая антитоксинами и преципитинами, многими авторами считается за процесс ферментативного характера.

В виду такого особого интереса, какой представляет изучение совершающихся здесь ферментативных процессов, а также желая возможно глубже заглянуть в интимную жизнь клеток организма, мы сделали, в лаборатории нашей клиники, попытку изучить ферментативные реакции крови, которые наступают в животном организме при повторном парентеральном введении белка или, другими словами, при *Proteinkörpertherapie*.

Нами были исследованы три основных фермента крови: липаза, амилаза и каталаза, а также и антифермент—антитрипсин.

Постановка наших опытов была следующая: брались два одинаковых по весу кролика, и, после определения ферментативной силы кровяной сыворотки у них, одному из кроликов вводилось в ушную вену определенное количество нейтрализованного раствора казеина, другой же кролик служил в качестве контрольного животного, затем на следующий день после введения казеина и даже на 4—6-й и на 7—10-й дни у обоих кроликов бралась кровь для исследования; кровь бралась у животных асептически, при помощи шприца, или из ушной вены, или прямо из сердца, и, после спонтанного ее свертывания, кровяная сыворотка испытывалась на содержание в ней изучаемых ферментов и антитрипсина.

Для достижения большей наглядности полученных результатов вычислялось отношение между величинами активности ферментов у опытного животного и величинами ферментативной силы кровяной сыворотки контрольного животного, и на основании полученных результатов составлялись приводимые ниже кривые.

Определение ферментативной силы кровяной сыворотки производилось с соблюдением всех правил, принятых в лаборатории биологической химии покойной Н. О. Зибера-Шумовой, в Институте Экспериментальной Медицины. О липолитической энергии мы судили по количеству разложенного сывороткой 1% раствора монобутирина, амилалитическая энергия исследовалась по *Wohl-*

gemuthly с 1% раствором растворимого крахмала, а каталаза определялась по количеству перекиси водорода, разложенной сывороткою. Наконец, антитрипсин исследовался по способу Gross-Fuld-Wolgemuth'a.

Все эти методики детально описаны в ряде диссертаций, вышедших из лаборатории Зибера-Шумовой, и потому я не буду останавливаться на подробном их описании <sup>1)</sup>.

Что касается полученных нами результатов, то здесь следует в первую очередь отметить, что парентеральное введение казеина значительно изменяет активность ферментативных процессов кровяной сыворотки животного, причем в зависимости от взятой дозы казеина эта активность может либо повышаться, либо понижаться.

Большая доза казеина, — в нашем случае 1 куб. сант. 2,5% раствора казеина для кролика в 1 1/2 kilo весом, т.-е. доза, приблизительно в 25 раз превышающая принятую для людей терапевтическую дозу на 1 kilo веса, — хотя и давала временами некоторое незначительное повышение ферментативной энергии кровяной сыворотки, но в общем раз за разом, впрыскивание за впрыскиванием все более и более угнетала ферментативные силы кровяной сыворотки, и в конечном итоге все изучаемые ферменты, после трехкратного введения казеина, значительно понизились в своей активности.

Так, из кривой № 1 мы видим, что липаза понизилась с величины, в 2 раза превышающей норму, до 0,8 т.-е. упала на 0,2 ниже нормы контрольного животного. Амилаза также уменьшилась в своей активности с величины, в 1,6 раз превышающей норму, на 0,6, т. е. на 0,4 ниже установленной нормы. Такое же понижение своей активности испытывает и каталаза, которая дает понижение с 0,9 до 0,6, — правда, весьма незначительное. Антитрипсин, несмотря на временное и даже довольно значительное повышение своего количества, отмеченное, например, на 6-й день после 3-го впрыскивания казеина, в конечном итоге также понижается ниже нормы, установленной для него до начала впрыскиваний.

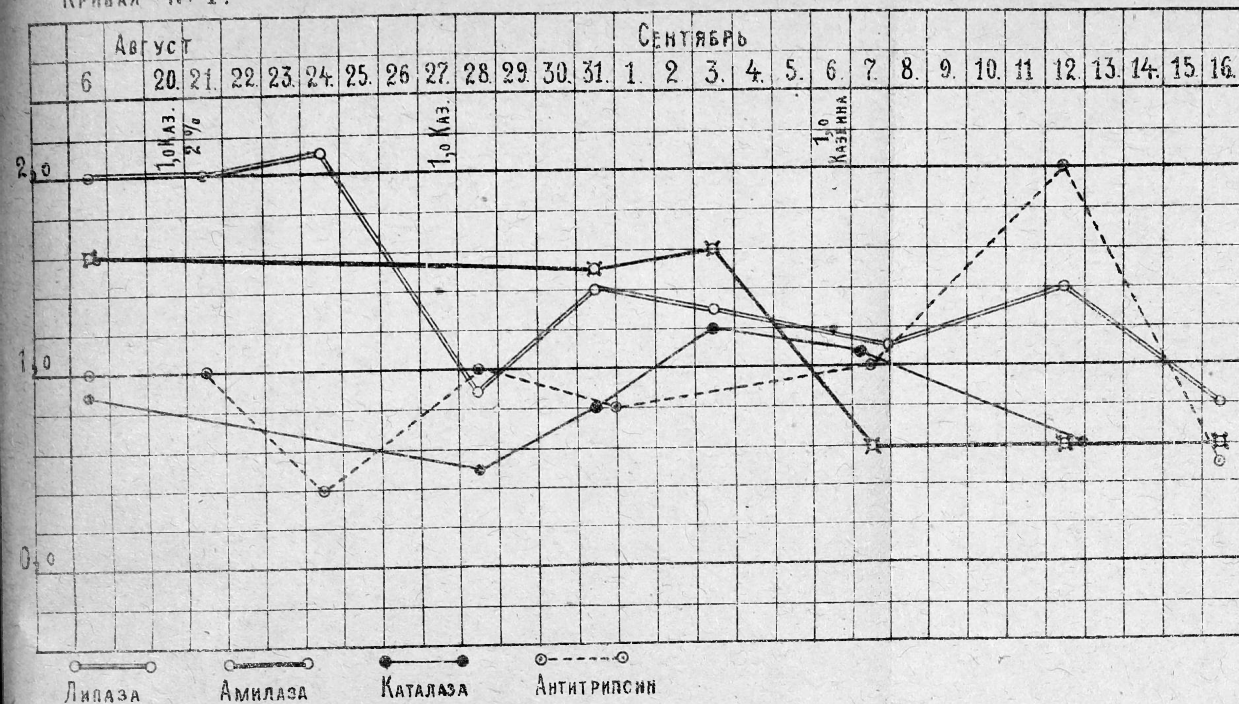
---

<sup>1)</sup> Желающих ознакомиться с методиками исследования ферментов отсылаю к диссертациям Маслова „О биологическом значении фосфора для растущего организма“, СПб., 1913, Марутаева А. С. „Состояние ферментативных функций в крови и сыворотке человека при брюшном тифе“, СПб., 1912, Тимошко П. Р. „Влияние нуклиново-кислого натра на ферментативную функцию органов и тканей при стафилококковой инфекции“, СПб., 1912, и Ставраки В. Е. „Матерьялы к изучению некоторых ферментативных функций в животном организме в связи с удалением поджелудочной железы“, СПб., 1914.



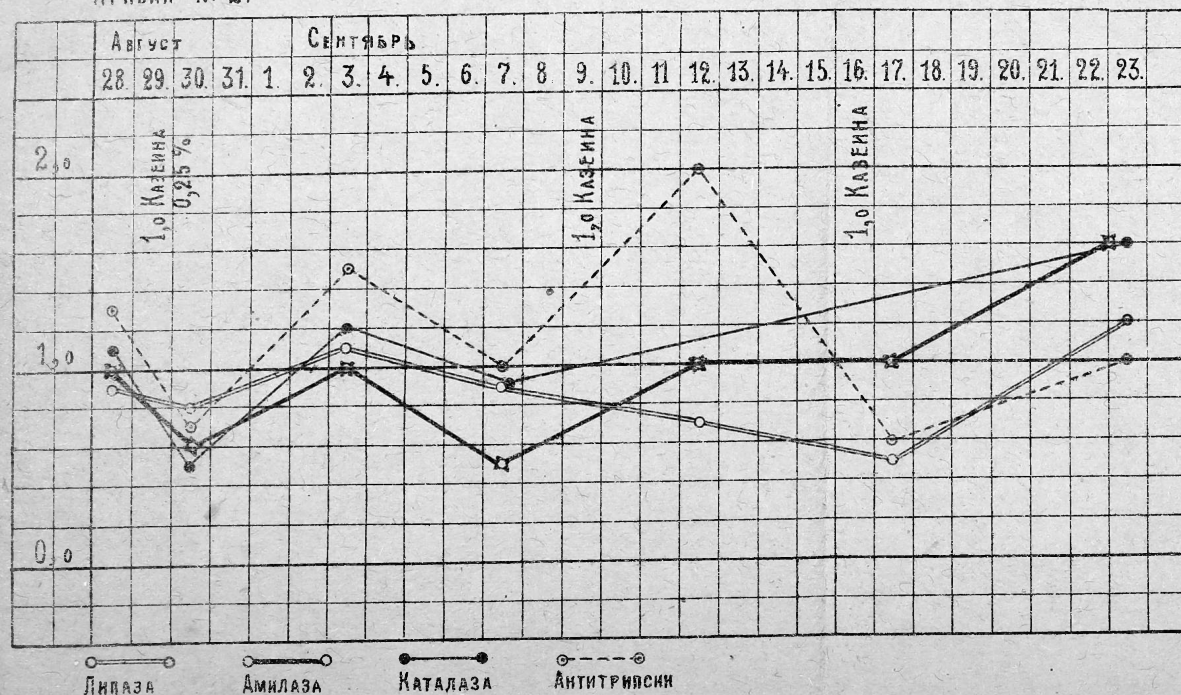
Кривая № 1.

К статье д-ра мед. Б. Вольтер.



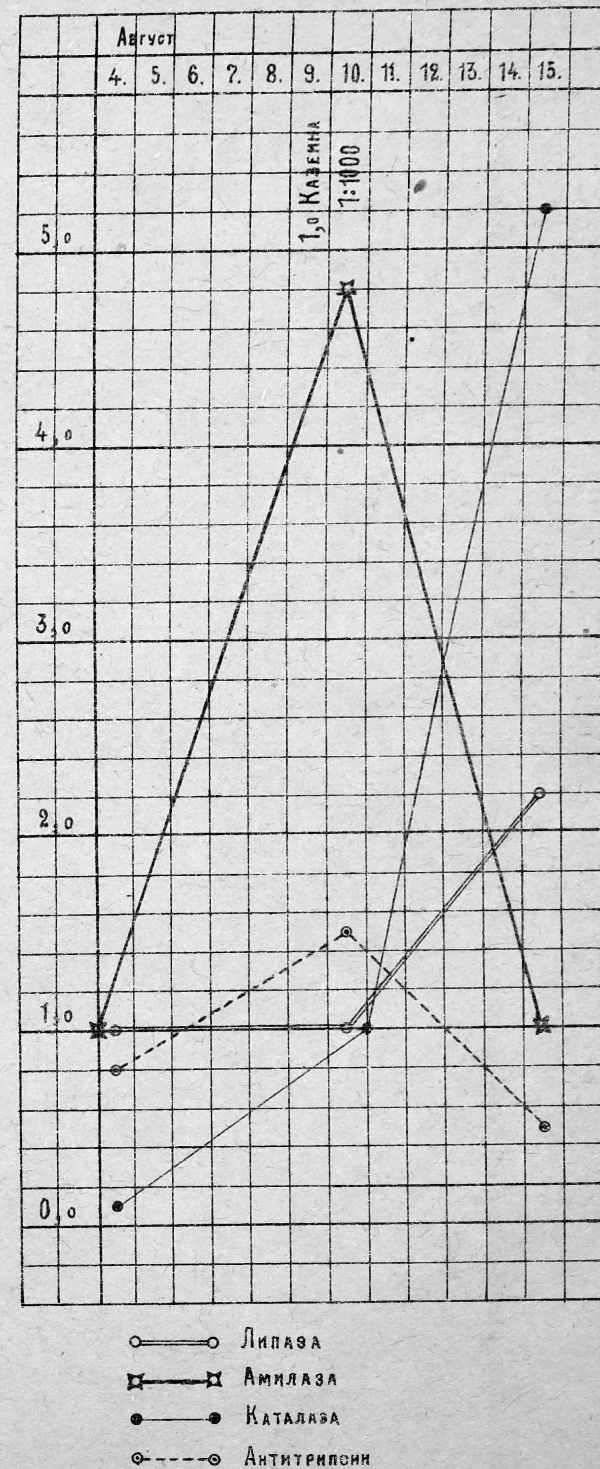
Кривая № 2.

К статье д-ра мед. Б. Вольтер.



Кривая № 3

К статье д-ра мед. Б. Вольтер.





Что касается колебаний силы отдельных ферментов, то при данной дозировке не отмечалось большой разницы между ними, ни в качественном, ни в количественном отношении.

На кривой № 2 нанесены результаты исследования кровяной сыворотки у кролика, полученные при трехкратном, внутривенном введении ему значительно меньшей дозы казеина. В этом случае каждый раз варьировался 1 куб. с.  $\frac{1}{4}\%$  раствора казеина, т. е. количество, лишь в  $2\frac{1}{2}$  раза превышающее терапевтическую дозу. Оказалось, что при этом, как и в предыдущем случае, не удалось подметить особой разницы между колебаниями отдельных ферментов. Что же касается общего изменения ферментативной силы всех ферментов кровяной сыворотки, то в конечном итоге, после трехкратного введения казеина, все исследованные ферменты оказались несколько повышенными против первоначального своего состояния до начала опыта. Так, липаза повысилась с 0,3 до 1,3, амилаза достигла величины более, чем в  $1\frac{1}{2}$  раза, превышающей первоначальную норму. Точно также повысилась и каталитическая сила кровяной сыворотки с 1,1 до 1,6, и только один антитрипсин, после ряда колебаний своего количества, в конечном итоге несколько понизился — с 1,3 в начале опыта до 1,0 в конце опыта.

Вместе с тем, при данной дозировке казеина, довольно отчетливо обозначился двухфазный характер реакции организма на введение последнего: вскоре же после введения его отмечается некоторое угнетение всех ферментативных процессов в кровяной сыворотке, которое затем сменяется общим повышением активности их.

Совершенно иная картина получилась при введении незначительной дозы казеина, напр., 1 куб. сант. разведения 1:1000, что весьма близко совпадает с терапевтической дозой казеина на 1 kilo веса, применяющейся для людей.

Здесь после первого же введения казеина почти все исследованные ферменты оказались повышенными в своей активности, но при этом бросается в глаза резкая разница в реакции отдельных ферментов. Липаза дала незначительное повышение активности лишь на 7-й день после инъекции; амилаза дала значительное увеличение своей активности уже на 2-ой день после впрыскивания белка, достигнув цифр более, чем в  $4\frac{1}{2}$  раза (4,8), превышающих норму, но это повышение активности ее оказалось кратковременным, и к 7-му дню она вновь понизилась до первоначальной величины. Самую большую и весьма стойкую реакцию дала каталаза. Уже на 2-ой день после впрыскивания было отмечено некоторое повышение актив-

ности ее, которое к 7-му дню достигло величины, в 5 с лишним раз превышающей норму, и только один антитрипсин, дав незначительное повышение своего содержания на 2-й день, к 7-му дню после инъекции опустился даже ниже нормы.

Таким образом из приведенных результатов исследования ферментивной способности кровяной сыворотки кроликов, при внутривенном введении им растворов казеина, мы убеждаемся, что 1) при помощи парентерального введения казеина можно, по желанию, либо повысить, либо понизить активность ферментативных процессов в кровяной сыворотке животного. Далее 2) мы видим, что указанное Weichardtom значение дозировки белкового препарата при активировании или угнетении жизнедеятельности плазмы организма может быть полностью приложено и к изменению ферментативных процессов в кровяной сыворотке животных: большая доза казеина угнетает деятельность ферментов кровяной сыворотки, тогда как малые дозы значительно повышают их активность. 3) Наши опыты показывают, что при парентеральном введении казеина в колебаниях ферментативной силы кровяной сыворотки животных отмечаются две противоположные фазы, — вскоре после введения казеина общее угнетение всех ферментативных процессов, которое затем в ближайшие дни сменяется общим повышением активности их. 4) Наконец, мы видим при применении малой, терапевтической дозы казеина отдельные ферментативные процессы в кровяной сыворотке дают различные колебания своей силы, как в качественном, так и в количественном отношении. Это обстоятельство дает нам надежду на то, что при дальнейшем детальном изучении этого вопроса можно будет воздействовать в желательном направлении и на отдельные ферментативные процессы и использовать это умение в терапии целого ряда болезненных процессов, особенно различных нарушений обмена веществ.

Подводя общий итог тем новым данным, которые дает нам учение о Proteinkörpertherapie, мы можем прийти к заключению, что последнее разъясняет нам целый ряд недоуменных вопросов, которые давно уже шли в разрез с нашими представлениями о специфической терапии заразных болезней, и, совместно с теорией Weichardta об активировании плазмы, оно дает нам совершенно новый взгляд на сущность различных методов лечения, считавшихся раньше строго специфическими. Кроме этого Proteinkörpertherapie упрощает до maximum'a технику серо- и вакцинотерапии и дает нам в руки весьма хорошее средство в борьбе с заразными и дру-

гими болезнями, а при дальнейшем изучении и разработке вопроса представит нам, несомненно, целый ряд новых, весьма ценных, терапевтических возможностей.

---

## Литература.

- 1) Döllken. Ueber die elective Wirkungen der Heterovaccine und Proteinkörper. Münch. med. Woch., 1919, № 18.
- 2) Hindig. Das Kasein als Heilmittel. Münch. med. Woch., 1919, № 33.
- 3) Edelmann. Ueber abortive Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus. Wien. med. Woch., 1917, № 16.
- 4) Kazenelson. Vaccinobehandlung, Heterovaccine—und Proteinkörpertherapie. Berlin. klin. Woch., 1917, № 17.
- 5) Kazenelson. Die Proteinkörpertherapie. Therap. Monatsschr., 1917, Heft 11, S. 438.
- 6) Lubliner. Schwerer anaphylaktischer Shock nach Milchinjection. Deutsch. med. Woch., 1918, № 20.
- 7) Müller. Ueber Milchtherapie. Deutsch. med. Woch., 1918, № 20.
- 8) Saxl. Ueber die Behandlung von Typhus mit Milchinjectionen. Wien. klin. Woch., 1916, № 33.
- 9) Schittenhelm. Zur Proteinkörpertherapie. Münch. med. Woch., 1919, № 49.
- 10) Schmidt. Med. Klin., 1916, № 7.
- 11) Schmidt und Kraus. Ueber Proteinkörpertherapie bei Tuberculose. Med. Klin., 1919, № 21.
- 12) Starkenstein. Proteinkörpertherapie und Entzündungshemmung. München. med. Woch., 1919, № 8.
- 13) Weichardt. Ueber Ermüdungstoffe. Handbuch. d. path. Mikr. Kolle-Wassermann, Bd. II, S. 1499, 1913.
- 14) Weichardt. Ueber die unspezifische Therapie von Infektionskrankheiten. Münch. med. Woch., 1915, № 45.
- 15) Weichardt. Beiträge zur Proteinkörpertherapie. Wien. klin. Woch., 1916, № 51.
- 16) Weichardt. Ueber Proteinkörpertherapie. Münch. med. Woch., 1918, № 22.
- 17) Weichardt. Ueber unspezifische Leistungssteigerung (Protoplasmaaktivierung). Münch. med. Woch., 1919, № 11.