

данного штамма. Последнему качеству нашего штамма, его очень легкой растворимости в иммунной сыворотке мы и склонны приписать причину тех расхождений в опытах наших и Sager's, о которых говорилось выше. Эта же особенность нашего штамма, являющаяся, вероятно, результатом продолжительного выращивания спирохэт на искусственных питательных средах, лежит в основе того явления, что в наших опытах с вакцинацией человека к *resurgens*'у так ярко выступает на сцену строгая специфичность иммунитета, резко ограниченная антигенными свойствами расовой разновидности спирохэт.

Заключение: 1) При иммунизации человека содержащимся в старых культурах *sp. Obermeiera* (как исходной, так и рецидивной расы) антигеном в виде отмерших и лизированных спирохэт удается вызвать образование в организме иммунизированного специфических спирохэтолизиннов и сообщить ему иммунитет к последующему искусственному заражению.

2) Иммунитет этот ограничивается невосприимчивостью к заражению живыми спирохэтами лишь той расой спирохэт, которая была применена для приготовления вакцины.

3) Как клиническая картина болезни, так и явления иммунитета при *resurgens*'е определяются не только реактивным ответом инфицированного организма, но и биологическими особенностями данного штамма спирохэт.

4) Имуно-биологические явления при *resurgens*'е, несмотря на их некоторую своеобразность, стоящую в зависимости от способности спирохэт превращаться в сывороточно-устойчивые расы, легко могут быть уложены в рамки наших представлений об истинном иммунитете.

Из лаборатории Акушерско-гинекологической клиники Казанского гос. института для усов. врачей им. В. И. Ленина (Зав. проф. А. И. Тимофеев).

Опыт экспериментального изучения овариолизатов проф. Тушнова ¹⁾).

Д-ра А. И. Сигалевича.

За последние два года довольно большое внимание привлекли работы проф. Тушнова, выдвинувшего и защищающего гипотезу, что „естественные или искусственные продукты распада отдельных высоко-дифференцированных тканей, поступаая парентерально в организм, вызывают в нем раздражение соответственных клеток, причем в зависимости от применяемой дозы и состояния органа получается различный эффект раздражения — от возбуждения функциональной деятельности данного органа до полной атрофии его“. В основу своей гипотезы автор положил развиваемую им в течение многих лет идею о „натуральных клеточных ядах“, согласно которой „продукты диссимиляции являются естественными и неизбежными ядами для тех клеток и тканей, из которых они образовались“. Но значение продуктов диссимиляции, по мнению проф. Тушнова, не ограни-

¹⁾ Сообщено в Об-ве врачей при Казанском университете 5 марта 1929 года.

чивается только их отрицательным влиянием на организм в смысле его интоксикации, а играет еще и другую очень важную биологическую роль, а именно: наряду с ядовитым действием на производящие их клетки, эти продукты одновременно стимулируют размножение и деятельность последних. При этом, более специальные и дифференцированные ткани, давая более сложные продукты распада, оказывают, по мнению автора, более специфическое и избирательное влияние на производящие их клетки. Подобная же идея была высказана в 1922 г. японским ученым Miyagawa. В своих работах этот автор приходит к мысли, что „составные части клеток тканей или органов, погибающих в организме, являются физиологическими раздражителями соответствующих живых клеток и имеют значение для их функции и регенерации“. Рядом экспериментальных исследований, проведенных им и его сотрудниками, над действием распада различных тканей, он мог подтвердить правильность своих взглядов. При этом установлено было, что большие дозы понижают функцию и вызывают ряд дегенеративных изменений в соответствующей ткани; наоборот, маленькие дозы возбуждают и повышают функцию намеченного органа или ткани. Это действие парентерально введенных в организм составных частей клеток и тканей на гомологические клетки Miyagawa назвал „прямым действием“. В своих экспериментах этот автор и его ученики пользовались продуктами распада, несколько отличными от обычных, применяемых проф. Тушновым. Последний, как известно, готовит свои гистолизаты путем ферментативного расщепления соответствующей ткани, доводя ее до альбумоз и пептонов. Miyagawa же в своих экспериментах пользуется преимущественно эмульсией из клеток соответствующего органа, аутолизируя ее иногда при действии низкой t° . (Подробнее см. ниже опыты Terada). Некрогормоны Haberlandt'a и треоны Carell'a в своем действии на соответственные клетки также близко подходят к действию „клеточных ядов“. Сам проф. Тушнов, не претендуя на приоритет, указывает только, что к этим выводам он пришел самостоятельно и гораздо раньше многих исследователей. В рамки своих построений проф. Тушнов довольно удачно укладывает эффект „омоложения организма“, наблюдаемый при „вазо-лигатуре“ Steinach'a и в некоторых случаях трансплантации половых желез, где трансплантат не приживал и быстро рассасывался. Наблюдаемые в последних случаях явления „омоложения“ проф. Тушнов объясняет следующим образом: ткань непривившегося трансплантата подвергается аутолизу, продукты распада специфического белка поступают в кровь и отсюда оказывают свое стимулирующее влияние на собственные половые железы, и если последние сохранили еще способность отвечать на раздражение, то в результате получается то „потенцирование“ организма, которое Воронов и Steinach обозначают, как „омоложение“ его. Исходя из высказанных соображений, проф. Тушнов предлагает свою модификацию, т. наз. „омоложения организма“, которая в основном сводится к тому, что продукты распада половых желез, которым он приписывает решающее значение в операциях Steinach'a, и в некоторых случаях трансплантации половых желез по методу Воронова, готовятся им *in vitro* и вводятся в организм в готовом виде. Из продуктов распада белка автор большое значение придает альбумозам, пептонам и полипептидам, так как продукты более глубокого распада, по его мнению, теряют специфичность

своего действия, что вполне согласуется со взглядами *Abderhalden'a*, *Weichardt'a* и *Schittenhelm'a*. Таким образом, как отмечает автор, мы получаем возможность во многих случаях применять специфическую протейновую терапию, при помощи которой мы „можем произвольно усиливать или ослаблять работу заинтересованного органа“. Эта чрезвычайно интересная и заманчивая по красоте своего построения идея привлекает в настоящее время многих исследователей. Естественно, что и мы, гинекологи, не могли оставить без внимания работы проф. *Тушнова*, ибо предлагаемый им метод открывает нам новые и заманчивые перспективы в вопросе лечения овариальных эндокринопатий. Должен отметить, что на этот путь лечения указывают в последнее время и другие авторы. Так, *Lipschütz*, не касаясь вопроса о специфичном и избирательном действии аутолитических веществ, указывает, что продукты аутолиза при поступлении в организм глубоко видоизменяют общее эндокринное положение и могут стимулировать яичник к фолликулярному развитию и гормональной деятельности. Их влиянием он объясняет также успех при операциях *Steinach'a* и *Воронова*, на них он рекомендует обратить внимание и в интересах лечебных. На роль в этих случаях аутолитических веществ указывали еще в свое время *Kohn* в 1921 г. и *Romeis* в 1922 г., а за последнее время *Zondek H.*, *Lütge* и *V. Mertz* и др.

О возможности активирования деятельности желез и др. тканей высокомолекулярным распадом белков сообщали в разное время *Weichardt*, *Kaznelson*, *Brentana* и др. Должен сказать, что вообще вопрос о применении и значении для организма распада белков имеет обширнейшую литературу. Целый ряд препаратов, как дейтеральбумозы, альбумозы и пептоны, которые представляют собой различные промежуточные продукты распада белков, применялись и применяются в настоящее время при различного рода заболеваниях. Но при этом не учитывалось специфичности и избирательности биологического действия этих веществ, чем отчасти и можно объяснить те подчас противоречивые выводы, к которым пришли различные авторы, применявшие эти препараты.

Избирательность и специфичность действия распадов белков, главным образом высокодифференцированных тканей, и является новым в учении проф. *Тушнова*.

Заинтересовавшись этим вопросом, мы решили поставить ряд экспериментальных и клинических наблюдений над действием „овариолизата“, любезно приготовленного для этой цели проф. *Тушновым*¹⁾, за что выражаем ему здесь нашу признательность. В своих экспериментальных исследованиях мы поставили себе задачей ответить на следующие вопросы:

- 1) Вызывает ли введение овариолизата изменения в функции полового аппарата опытных самок, и если да, то каковы эти изменения?
- 2) Наблюдаются ли при действии овариолизата морфологические изменения в половом аппарате опытного животного и каков характер этих изменений.

3) Содержится ли в овариолизате „овариальный“ гормон.

При этом приблизительный ход наших рассуждений был таков. Овариолизат по идее проф. *Тушнова* является специфическим раздра-

¹⁾ Препарат приготовлен из яичников, лишенных желтых тел.

жителем, при помощи которого мы можем произвольно угнетать или стимулировать функции яичника. Измененная же функция яичника должна известным образом воздействовать и на остальные отделы полового аппарата животного. Если все это так, то, обладая в настоящее время методикой, позволяющей следить за изменениями в функции полового аппарата животного, и одновременно изучая морфологические изменения в нем, мы полагаем, что нам удастся найти критерий для суждения о биологическом действии овариолизата.

Опытными животными в наших главных опытах служили белые мыши и только для выяснения некоторых деталей мы воспользовались крысами и кроликами. Для разрешения первого вопроса мы повели исследование в трех направлениях. В первом направлении были поставлены опыты для выяснения влияния овариолизата на половой цикл нормальных половозрелых, изолированных от самцов мышей. Следующим опытом мы поставили себе целью выяснить влияние овариолизата на половое развитие инфантильных, неполовозрелых животных. Третья группа опытов была поставлена для выяснения вопроса о влиянии овариолизата на последующее наступление беременности и потомство.

Методика и техника опытов.

Для первой группы опытов были взяты нами 27 половозрелых самок-мышей, вес которых колебался в пределах 18—23 грамма. Все они содержались в достаточно просторных клетках, без резких температурных колебаний, получали во все время наблюдений одинаковое питание. Все это имеет значение, т. к. по имеющимся в литературе указаниям эти факторы могут отразиться на правильности полового цикла опытных животных. О функциональном состоянии полового аппарата опытного животного мы судили на основании морфологического состава мазков влагалищного секрета по общепризнанной теперь методике Allen'a и Doisy. Сущность этого метода исследования, основанного на данных Stockard'a и Paranicolaou, заключается в том, что определенной фазе овариального цикла строго соответствует гистологическая картина слизистой оболочки влагалища и морфологический состав мазка из вагинального секрета, так что взятый из вагины животного мазок дает полное представление о той стадии полового цикла, в которой находится в данный момент исследуемое животное. Очень важным для характеристики функционирующего яичника является тот факт, что в стадии овуляции влагалищный секрет имеет строго характерный состав, определяемый присутствием исключительно безядерных, плоских, сильно окрашивающихся эозином клеток, которых немцы называют „Schollen или Schuppen“ (чешуйки). Эта „Schollenstadium“ и означает физиологически точку. Предварительно мы установили указанным приемом правильность чередования половых циклов у мыши за 2 м-ца до опыта. Мазки мы обыкновенно брали один раз в день, а иногда, при быстро протекающем цикле, два раза—утром и вечером. Для нас важно было при этом установить среднюю продолжительность цикла и индивидуальные колебания отдельных его фаз, т. к. литературные указания в этом отношении несколько разноречивы. Так, Allen считает продолжительность цикла в $4\frac{1}{2}$ дня. Такие же приблизительно цифры дают для крысы Long и Evans. Николаев говорит о средней продолжительности в 4—5 дней, Павленко в 7—8 дней. По данным Zondek'a и Aschheim'a продолжительность цикла у мышей колеблется в пределах от 3-х до 10 дней, в среднем 6—8 дней. В наших исследованиях мы могли установить продолжительность циклов у разных мышей в пределах от 5 до 11 дней, в среднем 8—9 дней. Для опытов были взяты исключительно те животные, у которых наблюдалась более или менее равномерная продолжительность их полового цикла и отдельных его фаз.

Первая группа опытов, как мы уже выше указали, охватывает 27 животных и распадается на 3 серии в зависимости от применяемой концентрации препарата. Здесь же условимся относительно термина „концентрированный раствор“ овариолизата. Под этим термином мы разумеем основной (100%) раствор этого препарата, который мы получали от проф. Тушинова; из него мы уж сами готовили на физиологич. растворе поваренной соли различной концентрации разведения.

I-я серия опытов. 12 белых мышей. *Инъекции концентрированного раствора овариолизата.*

4 животных получали впродолжение 28 дней ежедневные *подкожные* инъекции концентрированного раствора препарата в дозе 0,4—0,5 к. см. каждый раз. Следующим 4 животным делались впродолжение того же времени и в той же дозе ежедневные *внутримышечные* инъекции (в мышцы бедра); остальным 4 животным вприскивания производились подкожно с промежутками в 3—4 дня, начиная с дозы 0,1 к. см. и прибавляя каждый раз по 0,1 препарата, доходили до предельной дозы—0,5 к. см., после чего, убавляя каждый раз дозу на 0,1 к. см., возвращались к первоначальной дозе в 0,1.

Таким образом впродолжение 30 дней было сделано этим животным по 9 инъекций.

II-я серия опытов. 8 белых мышей. *Инъекции 10% раствора овариолизата.*

Четырем животным производились впродолжение 30 дней ежедневные *подкожные* инъекции в дозе 0,5 куб. см. Остальным четырем животным вприскивания производились с промежутками в 3 дня, начиная с дозы 0,1 куб. см. и увеличивая каждый раз дозу на 0,1 куб. см., доходили до 1 куб. см., применяя эту дозу и при последующих 5 инъекциях.

III-я серия опытов. 7 белых мышей. *Инъекции 1% раствора овариолизата.*

Вприскивания производились в таком же приблизительно порядке, как и в предыдущих опытах, с незначительными только изменениями в дозе и интервалах между отдельными вприскиваниями. Кроме указанных опытов нами поставлено было еще 5 опытов с применением больших доз концентрированного препарата (от 0,6 до 1 куб. см.).

Результаты опытов. Из местных явлений при введении овариолизата мы могли отметить в некоторых случаях, при *подкожных* инъекциях, особенно при применении больших доз концентрированного препарата, образование на месте инъекции некротических участков. Последние через некоторое время ссыхались в корочки и отпадали. Относить эти явления за счет погрешности в технике мы не имеем основания. При *внутримышечных* инъекциях мы подобных явлений не наблюдали.

Переходя к общим явлениям, наблюдаемым нами при действии овариолизата, должен отметить, что здесь обращает на себя внимание действие больших доз концентрированного раствора препарата. Дозы в 0,4—0,5 к. см. вызывали через 2—3 минуты после инъекции заметные судороги, усиленное сердцебиение, иногда выраженную перистальтику кишек; движения животного делались затруднительными. Все эти резкие явления продолжались от 15 до 20 минут, после чего судороги постепенно прекращались, и в последующие 2—3 часа отмечалась только вялость животного. При последующих инъекциях, произведенных нами через день или с промежутками в 3—4 дня, подобные же явления повторялись с такой же силой. Дозы выше 0,6 к. см. вызывали в разное время после инъекций, в зависимости от дозы, смерть животного при явлениях сильнейших судорог. Какого-либо различия в действии овариолизата в этом отношении между *подкожными* и *внутримышечными* инъекциями мы отметить не могли. При вскрытии этих животных мы находили всегда сильную гиперэмию внутренних органов, часто—кровоизлияния на серозных оболочках, а в двух случаях, при применении дозы в 1 куб. см., образование сплошных тромбов в больших сосудах брюшной полости и даже в аорте. На токсическое и смертоносное действие на животных некоторых вытяжек и выжимок из яичника, особенно водных экстрактов желтых тел, указывает целый ряд авторов (Lambert, Ludwig, Adler, Novak, Biedl и др.). Объяснение этой токсичности авторы видели в повы-

шенной свертываемости крови, причем, повидимому, это не является специфическим действием овариальных экстрактов, а присуще и экстрактам других органов. По мнению Biedl'я токсические явления, наблюдаемые при действии больших доз яичниковых экстрактов, объясняются наличием здесь продуктов распада органического белка. Со своей стороны мы старались выяснить эту—иногда резкую токсичность препарата и, поставив ряд опытов, убедились, что, повидимому, она обуславливается присутствием в известной концентрации карболовой кислоты, прибавляемой к препарату для консервирования, хотя при наших клинических исследованиях мы могли отметить ускорение свертываемости крови под влиянием овариолизата. Из других общих явлений, наблюдаемых нами при введении овариолизата, отметим незначительные изменения в весе, который у некоторых опытных животных несколько падал.

Для суждения о половой функции опытных животных ежедневно, с момента опыта, брались у них вагинальные мазки и по ним следили за течением полового цикла. Ни у единого из всех, участвовавших в этих опытах, животных, получавших различные дозы и концентрации овариолизата, мы не могли отметить каких-либо существенных нарушений в продолжительности полового цикла и правильности чередования отдельных фаз его. Незначительные колебания в продолжительности всего полового цикла (1—2 дня) и в течение отдельных периодов его варьировали в пределах, нормально встречающихся. Здесь обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на такие резкие общие явления со стороны организма, половой цикл оставался ненарушенным.

Для контроля мы взяли нормальное животное и имплантировали ему ткань женского яичника, содержащую фолликулы. При этом мы вызвали экспериментальную течку с типичными изменениями влагалищного секрета, длившуюся 6 дней. Такой же эффект мы получили от 2-кратного впрыскивания по 0,8 фолликулярной жидкости, взятой от женского яичника. Эти опыты показали, что наличие в организме гормона и вне периода течки вызывает со стороны влагалища специфические для течки изменения.

Для выяснения вопроса об отдаленных влияниях овариолизата на яичник мы испытали наших опытных животных в отношении их чадородной способности после перенесенных инъекций овариолизата. Часть животных, получавших концентрированный раствор овариолизата (6) и 10% раствор его (3), мы подсадили через 17 дней после окончания опытов к самцам, причем последние предварительно испытались на их оплодотворяющую способность. Результаты этих опытов сводятся к следующему: из 9 животных—5 родили между 22 и 26 днями после подсадки, при этом в первом помете было 6 детенышей, во втором—9, в третьем—8 и в остальных двух по 7 детенышей. Из остальных четырех самок,—одна родила 5 детенышей на 32-й день после подсадки, одна принесла 9 детенышей на 37-ой день, а две, получавшие инъекции концентрированного раствора, оставались стерильными. Появившиеся на свет от этих животных детеныши ничего ненормального не обнаруживали и достигали половой зрелости одновременно с контрольными. Таким образом, косвенно можно заключить, что впрыскивания овариолизата в указанных выше дозах заметных повреждений яичника, видимо, не вызывали.

Следующие наши опыты были поставлены с целью выяснить влияние овариолизата на половое созревание инфантильных, неполовозрелых животных.

Опытным материалом служили нам 19 детенышей-самок четырех пометов нормальных белых мышей. Все они родились и вскармливались в лаборатории. Каждый помет имел своих опытных и контрольных животных. 10 животных двух первых пометов (7 опытных и 3 контрольных) были взяты под опыт, начиная с 15 дня после рождения. Вес их колебался от 4,0 до 5,0 гр. Одной группе (4 мышки) производились подкожные впрыскивания овариолизата в форме 15% раствора его в течение 3-х недель, каждый раз по 0,2 с интервалами в 3 дня. Другая группа (3 опытных животных этой серии) получала ежедневные подкожные инъекции по 0,3 1% раствора препарата. 9 животных (6 опытных и 3 контрольных) остальных двух пометов были взяты под опыт с 22-го дня после рождения. Вес их колебался от 6 до 8 гр. Здесь одна группа животных (3) в продолжение 18 дней получала ежедневные инъекции в брюшную полость 30% раствора овариолизата по 0,3 каждый раз. Остальным трем животным этой серии опытов производились ежедневные впрыскивания в брюшную полость 1% раствора препарата в дозе 0,2 каждый раз. Должен отметить, что инъекции переносились животными очень легко. Отмеченных нами в предыдущих опытах токсических явлений мы здесь подметить не могли. Отмечалось лишь незначительное отставание в весе опытных животных по сравнению с контрольными, которое к концу опыта выразилось разницей в 1—2 гр. Ежедневные исследования вагинальных мазков у опытных животных не обнаруживали по сравнению с контрольными никакой разницы во влажностном содержимом. Контрольные и опытные животные, не считая очень незначительного отставания в весе последних, развивались в общем одинаково и первая течка появлялась у них почти одновременно. Колебания в наступлении течки от 3 до 7 дней отмечались как у контрольных, так и у опытных животных.

Резюмируя наши данные в отношении первой группы наших опытов мы должны признать, что впрыскивания овариолизата в указанных выше дозах и концентрациях не нарушают ритма половых циклов у нормальных половозрелых самок мышей. Они не отражаются на последующем наступлении беременности и потомстве. Наконец, они не ускоряют процессов полового созревания у инфантильных, неполовозрелых самок того же вида.

Перейдем ко второму, интересующему нас основному вопросу — о характере морфологических изменений в половом аппарате животных, подвергнувшихся действию овариолизата. Для решения этого вопроса мы исследовали половые органы животных, участвовавших в предыдущих опытах и перенесших инъекции различных количеств и разной концентрации овариолизата, при этом главное внимание мы обращали на состояние яичников. Кроме того, ввиду имеющихся в литературе указаний (Terada), что аутолизаты при своем действии на яичник особенно поражают интерстициальные клетки его, мы поставили в этом направлении несколько дополнительных опытов на крысах и кроликах, у коих интерстициальная железа, как известно, бывает выражена особенно сильно. Для сравнительной оценки полученных нами гистологических картин, мы пользовались половыми органами 10 контрольных нормальных, половозрелых самок-мышей, полученных нами при кастрации последних. Для лучшей ориентировки гистологический материал у опытных и контрольных животных был взят нами в одной и той же фазе их полового цикла. Контролем для молодых опытных животных служили самки того же возраста.

По вопросу о морфологических изменениях в составных частях яичника, вызываемых введением различных экстрактов и препаратов его,

существуют в литературе различные указания. Truffi, впрыскивая liquor folliculi молодым кроликам, находящимся на пороге зрелости (4—5 месячного возраста), мог наблюдать, наряду с развитием полового канала и грудных желез, развитие фолликулов в яичнике при пролиферации гравулезного эпителия. Allen также находил почти зрелые фолликулы в яичниках молодых крыс, обработанных овариальным гормоном. Висига, вводя под кожу морским свинкам большие количества овариального экстракта, наблюдал в яичниках увеличение числа зрелых фолликулов сравнительно с нормой, но последние быстро дегенерировались. С другой стороны, Zondek и Aschheim, экспериментируя на инфантильных мышках, также Asdell и Marschall на собаках и кроликах, не могли обнаружить при введении овариальных экстрактов никаких изменений в яичниках опытных животных по сравнению с контрольными, в то время как явления течки и рост матки были налицо (Zondek и Aschheim). Отсюда многие авторы делают вывод, что овариальный гормон действует не путем стимуляции яичников, а непосредственно на матку и влагалище. По самой идее проф. Тушнова действие овариолизата должно быть направлено на яичник, и с этой точки зрения естественно было бы ожидать и морфологических изменений в этом органе. Близко к условиям наших опытов подходят исследования Terada (1927 г.), занимавшегося изучением влияния парэнтерально введенных овариальных субстанций на половой аппарат животного. Приготовленные на дистил. воде 10% суспензии из различных участков яичника (мелко-растертые желтые тела, части яичника, наиболее богатые фолликулами), подвергались до опыта аутолізу при действии низких температур и вводились в брюшную полость опытному животному (белым крысам разного возраста). В своих исследованиях автор приходит к следующим выводам: аутолизаты яичниковой ткани при парэнтеральном введении, не вызывая никаких макроскопических изменений в яичниках и матке опытных животных, ведут к целому ряду дегенеративных изменений в составных частях яичника половозрелых животных. Наименее резистентной в отношении овариолизата является интерстициальная ткань, которая после некоторого возбуждения быстро перерождается. Одновременно нарушается развитие фолликулов. В зрелых фолликулах нарушается процесс лопания, а незрелые останавливаются в развитии и превращаются в кисты. На яичники молодых, неполовозрелых животных аутолизаты яичниковой ткани влияния оказывают мало.

Не имея возможности за недостатком места привести подробное описание препаратов, мы позволим себе ограничиться кратким резюме полученных нами результатов.

Касаясь макроскопических изменений, мы должны отметить, что ни в одном случае мы не могли обнаружить какой-либо существенной разницы в половом аппарате опытных животных по сравнению с контрольными. При микроскопическом обследовании препаратов яичников и маток опытных животных мы также не могли отметить резких нарушений в архитектонике этих органов, и гистологическая картина их в общем соответствовала той фазе полового цикла, в которой эти органы были взяты для исследования. Яичники неполовозрелых животных обнаруживали почти одинаковое по сравнению с контрольными количество фолликулов, также не отмечено было нами ускоренного созревания последних. При обследовании яичников половозрелых опытных животных в некото-

рых случаях на первый взгляд создается впечатление увеличенного по сравнению с контрольными количества фолликулов или желтых тел, но при дальнейшем исследовании серий срезов этих препаратов разница исчезала. Заметных дегенеративных изменений в составных частях яичников опытных животных, перенесших инъекции концентрированного овариолизата, мы не наблюдали.

Желая ближе подойти к вопросу дозировки, мы поставили ряд дополнительных опытов с собственно приготовленным овариолизатом (из яичников, лишенных желтых тел и отдельно из желтых тел) по методу и указаниям проф. Тушнова. Это давало нам возможность иметь желательной концентрации препараты с одной стороны, а с другой—точно учесть количество введенных при каждой инъекции продуктов яичниковой ткани. Всего нами было поставлено 18 дополнительных опытов. Опытными животными служили белые крысы. Из них одна часть (8 животных) была взята под опыт в неполовозрелом состоянии, а остальные (10)—были половозрелые. Инъекции производились в продолжение 1½ месяцев—с разными промежутками. При этом применялись различные дозы и концентрации препарата (от 0,005 до 1,3 гр. переваренной яичниковой ткани). Касаясь полученных результатов, мы должны сказать, что и в отношении этих опытов мы также не могли отметить ни функциональной, ни морфологической реакции от действия овариолизата.

Следующие опыты были поставлены нами с целью установить, содержатся ли в овариолизате гормоно-специфические вещества (женский половой гормон, „овариальный гормон“). Решение этого вопроса, на наш взгляд, представляет известный интерес, т. к. в случае действительного обнаружения в овариолизате овариального гормона мы были бы в праве наблюдаемый в известных случаях терапевтический эффект от применения овариолизата объяснить введением в организм готовых гормонов. Сам проф. Тушнов, объясняя активность гистолизатов главным образом их способностью путем специфического раздражения увеличивать секрецию собственной железы или ткани, не исключает, однако, возможности наличия в изготавляемых им препаратах и большого количества соответственных гормонов.

Опыты в этом направлении проводились нами на кастрированных белых мышах под контролем с помощью метода вагинальных мазков. Все животные, участвовавшие в этой серии опытов, предварительно до кастрации в продолжение 1½—2 месяцев исследовались на регулярность их полового цикла, затем на отсутствие его после кастрации в продолжение того же срока, ибо только животное, подготовленное таким образом, считается годным для опыта. Кастрацию мы производили со стороны спинки животного, что дает полную возможность удалить яичники вместе с перитонеальной его капсулой и окружающим последнюю жиром. Этому обстоятельству придается значение ввиду имеющихся в литературе указаний, что у кастрированных мышей может вновь образоваться яичник из окружающей его ткани (Parkes и Bellerby).

Для контрольных опытов мы пользовались имплантацией кусочков ткани (стенки зрелых фолликулов желтого тела в стад. расцвета) и инъекциями фолликулярной жидкости человеческих яичников, т. к. наличие в этих элементах женского полового гормона и активность их, установленная работами Zondek'a и Aschheim'a, признается в настоящее время большинством исследователей этого вопроса.

Для исследования были взяты четыре группы кастрированных, удовлетворяющих условиям опыта, животных, которым производились инъекции различных концентраций препарата: из 7 мышей 1-й группы—4 получали подкожные инъекции основного раствора (100%) препарата, в количестве 1 куб. см., причем последний вводился дробными дозами по 0,2, с интервалами в 12 час. Остальным 3 животным этой группы делались внутримышечные инъекции (в мышцы бедра) той же концентрации препарата в дозе 0,4 каждый раз, с интервалами в 12 часов,— всего 5 инъекций. Указанная методика, с незначительными изменениями в дозе и промежутках между отдельными впрыскиваниями, применялась нами и в остальных опытах этой серии. При этом вторая группа животных (4) получала впрыскивания 25%, приготовленного на физиологическом растворе овариолізата. Третья группа (4 животных)—10% раствора и, наконец, четвертая группа животных (4) получала впрыскивания овариолізата в форме 1% раствора его. Для оценки опыта у каждого животного, начиная со второго дня после начала инъекций и в продолжение последующих 3—4 дней, брались ежедневно (обычно 2 раза, а иногда 3 раза в день) мазки из влагалища. По вопросу о том, какую картину влагалищного мазка считать положительным результатом опыта, существуют в литературе некоторые разногласия. Laqueur считает вполне доказательным для наступившей течки, гесп. активности испытуемого препарата,—обнаружение в мазке большого количества чешуек (Schollen) при полном отсутствии лейкоцитов, но при этом не обязательно полное исчезновение в мазке и содержащего ядра эпителия; последний и при положительной реакции может встречаться в большем или меньшем количестве. Важно, по его мнению, отсутствие лейкоцитов. Zondek же, возражая против подобной оценки опытов, считает, что только чистая «Schollenstadium», при полном исчезновении в мазке других морфологических элементов, является характерной для наступившей течки и активности испытуемого препарата. Наши собственные наблюдения склоняют нас согласиться с мнением Zondek'a. Исследуя вагинальный секрет у кастрированных мышей, мы нередко могли отметить появление в нем большего или меньшего количества чешуек без всякого внешнего повода. Также получали мы некоторые изменения влагалищного секрета при инъекциях и неспецифических раздражителей (скипидар, молоко), но ни в одном из этих случаев мы не могли обнаружить чистую «Schollenstadium», почему и полагаем, что последняя и должна служить единственным мерилом при оценке указанных опытов.

Ни у одной из 19 кастрированных мышей, получавших разные дозы и разведения овариолізата, мы не могли вызвать явлений течки. Взятые мазки обычно показывали стадию dioestrus. Отмеченные нами в трех случаях незначительные изменения влагалищного секрета, в смысле появления большего или меньшего количества чешуек и уменьшение числа лейкоцитов, нельзя было принять за положительную реакцию, т. к. подобные явления, как выше было указано, наблюдались нами у кастрированных мышей и до опыта. Таким образом, данные, полученные в этой серии опытов, заставляют нас признать, что в овариолізате не содержится овариального гормона, вызывающего явления течки у кастрированных мышей. Дело в том, что овариальный гормон, по мнению многих исследователей, не принадлежа по своему химическому строению к липоидам, довольно тесно связан с последними. Они служат, как бы растворителем для овариального гормона (Zondek). Но при воздействии определенных веществ—липиды сравнительно легко теряют свою связь с гормонами, после чего последние могут быть извлечены и водой. Что же касается овариолізата, то согласно разъяснения проф. Тушнова, липиды в изготовляемом им препарате почти совершенно отсутствуют. Следовательно, должны отсутствовать и связанные с ними овариальные гормоны. Этим, на наш взгляд, и можно объяснить отрицательный характер последней серии опытов.

Имея в своем распоряжении достаточное количество кастрированных мышей, мы решили поставить параллельные опыты с другими, имею-

щимися в продаже яичниковыми препаратами, с целью определить наличие в последних овариального гормона. Опыты были проведены с овариолином по Кравкову¹⁾ (Liquor ovarialis K r a w k o v i), овариолином Харьковского органа-терапевтического ин-та и овариолином Роеhl'я, причем и в отношении их, пользуясь указанной выше методикой, получили отрицательные результаты.

Контрольные опыты состояли в имплантации яичниковой ткани и инъекции фолликулярной жидкости человеческих яичников, полученных при чревосечениях по поводу различных заболеваний половой сферы. В каждом отдельном случае учитывалась функциональная фаза яичника, взятого для опыта. Всего было поставлено 18 контрольных опытов (10—с имплантацией гистозлементов яичника и 8—с инъекцией фолликулярной жидкости), из них отрицательный результат мы получили только в 4-х случаях. В двух из этих случаев имело место нагноение имплантата, в одном случае—слишком малое количество введенной фолликулярной жидкости. Причину отрицательного характера четвертого случая при имплантации кусочка желтого тела в стадии расцвета мы установить не могли.

В качестве примера контрольных опытов приведем 2 протокола их.

Опыт № 3 (мышь № 12). Кастрирована 15/XII 27 г. 29/I—28 г. опыт со 100% овариолизатом. Результат отрицательный. 14/II имплантация в мышцы бедра и под кожу двух кусочков стенки фолликула. Яичник взят от женщины, оперированной по поводу retroversio uteri fixata (№ 127), на 10-ый день после menses. 17/II мазок показал типичную стадию oestrus (течка). Результат положительный.

Опыт № 4 (мышь № 7). Кастрирована 15/XII 27 г. 29/I 28 г. опыт с 10% раствором овариолизата. Результат отрицательный. 14/II введено под кожу 1.2 куб. см. фолликулярной жидкости в два приема с промежутком в 8 часов. Фолликулярная жидкость получена из фолликулов тех же яичников, которыми мы пользовались в предыдущем опыте № 3. Взятый через 40 часов после последней инъекции мазок показал типичную стадию oestrus (течка). Результат положительный.

Переходя к оценке наших опытов, мы прежде всего должны остановить свое внимание на результатах, полученных нами в опытах с овариолизатом. Как видно из выводов, сделанных нами выше по отдельным затронутым нами вопросам, нам не удалось доказать активного и специфического влияния овариолизата на половой аппарат опытных животных. Никаких заметных реактивных изменений как функциональных, так и морфологических, которые были бы специфичны для действия овариолизата, мы отметить не могли. Следует ли, однако, отсюда, что овариолизат вообще не обладает никаким биологическим действием, что он является инактивным. Дать отрицательный ответ на этот вопрос на основании наших исследований было бы, конечно, преждевременно, ибо многое в этом вопросе остается еще невыясненным. И одним из наиболее трудно разрешимых вопросов является вопрос о дозировке, вопрос о „порогах действия“ овариолизата. Идя в этом отношении эмпирическим путем, мы старались применять в наших опытах различные дозы и концентрации препарата. Но, несмотря на это, возражения всегда здесь

¹⁾ Этот препарат, как известно, представляет собой „перфузат“ яичников; получается пропусканием через сосуды последних физиологич. раствора, или Рингер-Локковской жидкости. Получен нами из Ин-та экспериментальной эндокринологии в Москве в ампулах по 1,0, серия В. 13.

могут иметь место, т. к. мы не обладаем еще в настоящее время методикой, которая позволила бы точно учесть количество овариолизата, необходимое для приведения полового аппарата опытного животного к определенному специфическому эффекту. С другой стороны, для суждения об активности овариолизата необходимо учесть биодинамику действия его на весь организм, в частности на обмен веществ, вегетативную нервную систему, на другие эндокринные железы. Все эти вопросы требуют дальнейших экспериментальных и клинических наблюдений. А потому, воздерживаясь от окончательных выводов в далеко еще невыясненном вопросе о действии овариолизата, мы, на основании своих исследований, позволим себе высказать следующее: введение овариолизата, приготовленного по методу проф. Тушнова, в указанных выше дозах и количествах не вызывает заметных изменений в морфологии и физиологических функциях полового аппарата половозрелых и неполовозрелых самок — мышей и крыс.

Отрицательные результаты, полученные нами в опытах с другими овариальными препаратами, лишней раз оправдывают усилия научной мысли, направленные к исканию новых путей лечения овариальных эндокринопатий.

Литература. 1) М. П. Тушнов—Каз. мед. жур., 1927, № 1;—2) М. П. Тушнов—Каз. мед. жур., 1928, № 2;—3) М. П. Тушнов—Сборник трудов Каз. гос. ин-та для усов. врачей, посвященный проф. Р. А. Лурия, т. I;—4) Miyagawa—цит. по Виторову.—Каз. мед. жур., 1928, № 8;—5) Terada. Scientific reports from the Government Institute for infectious diseases, vol. V, 1926;—6) Steinach—цит. по Кольцову.—Сборник статей по вопросу „омоложение“. Госиздат, 1923;—7) Lipschütz. Вестн. эндокринологии, 1927, № 1 (7);—8) Lütge и V. Mertz. Berichte über die gesamte Gyn. u. Geb., Bd. XIII, s. 241;—9) Allen. Americ. Journ. of Anat., 1922, № 30;—10) Stockard and Paranicolaou. Americ. Journ. of Anatomy, 1917, v. 22;—11) Zondek und Aschheim. Arch. f. Gyn. 1925, 1927, H. 1. S. 250;—12) Biedl. Внутренняя секреция. Изд. «Практич. медицины», 1914;—13) Lambert, Ludwig, Adler, Novak—цит. по Biedl'ю.

Из Факультетской хирургической клиники Казанского государственного университета. (Директор проф. А. В. Вишневский).

Моя методика местной анестезии при операциях в брюшной полости.

Проф. А. Вишневский.

С 7 рис.

В целом брюшная полость до настоящего времени не является завоеванной ни одним из существующих методов местной анестезии...

Отдельные операции, подчас довольно сложные, делаются в различных областях ее, но они не носят характера цельной, выдержанной системы, покоящейся на определенном принципе, а выглядят скорее случайно удавшимися хирургическими попытками, связанными обычно с различными комбинациями методов анестезии.

Уже Mikulicz одновременно с популяризацией Schleich'ом своего метода делал в брюшной полости различные крупные операции