

### Учение проф. Miyaгawa \*) о „прямом действии“.

Проф. Казанского Ветеринарного Института К. Р. Викторова.

За последние 3—4 года привлекает к себе внимание теория профессора Казанского Ветеринарного Института М. П. Тушнова о возбуждающем действии на жизнедеятельность органов и тканей белковых продуктов распада этих же органов и тканей. Свою формулировку это учение получило совсем недавно—в февральской книжке „Казанского Медицинского Журнала“ за т. г., когда накопившийся в достаточной мере материал позволил проф. Тушнову на него опереться.

В виду того, что учение проф. Miyaгawa представляет собою теорию, почти совпадающую с учением проф. Тушнова, является интересным познакомиться с ним—тем более, что экспериментальное направление, которое дал своей мысли Miyaгawa, несколько отличается от направления Тушнова,—исходя от одной и той же отправной точки, оба автора затем расходятся под углом, причем один (Тушнов) преимущественно идет далее по физиологической линии, другой (Miyaгawa)—преимущественно по патологической.

Благодаря любезности проф. Miyaгawa, которому я выражаю здесь свою глубочайшую признательность, я имею возможность ознакомиться с его теорией по первоисточникам—в виде присланных мне статей, принадлежащих ему и его многочисленным ученикам.

Трудно указать момент, когда учение Miyaгawa начало у него выкристаллизовываться, так как уже в первой своей работе, опубликованной в 1922 г., он ставит свою теорию, как вполне оформленную. Возможно, однако, думать, что первоначальным толчком для него послужило размышление о факте недолговечности эритроцитов крови,—принципе, который легко распространять на все клетки тела.

Один из его учеников, Опо (S), по его поручению обследовал этот факт, что привело его к некоторым весьма знаменательным цифрам, действительно наводящим на размышления. Опо установил, что продолжительность жизни эритроцитов можно считать в 30 дней. При этом расчеты показали, что у человека среднего веса (50 кило) ежедневно погибает около 500 миллиардов эритроцитов, соответствующих содержанию их в 100 куб. с. крови и составляющих круглым числом 50,0 их вещества. Эта поразжающая наше воображение массовая гибель клеток должна дать и огромное количество продуктов их распада, постоянно циркулирующих в крови, так как экскреторные органы целиком удалить их не могут, равно как они не могут быть и использованы в качестве материала для дальнейших построений клеток. Поэтому надо думать о каких то взаимоотношениях между этими продуктами и клетками тела. Экспериментальная проверка дала на этот вопрос ответ в том направлении, что отношения эти ограничиваются действием их на гомологичные органы и ткани.

Несомненно также, что на развитие этих мыслей оказало влияние и учение Haberlandt'a, который в свое время показал, что ранение, нанесенное листьям растений, заполняется получившей дефект тканью, бурно разрастающейся под влиянием продуктов распада этой ткани, получающихся при нанесении дефекта. На этом основании Haberlandt имел право говорить о „раневых гормонах“ (Wundhormone). Naswitz, идя тем же путем, показал, что после парентерального введения кровяного распада, полученного замораживанием и оттаиванием крови получают все данные, позволяющие говорить о специфическом раздражении кроветворных органов этими продуктами распада, которые можно назвать „Blutwundhormon'ами“. Приводя эти данные, Miyaгawa упоминает о подтверждении

\*) Проф. I. Miyaгawa заведывает госпиталем при Институте Инфекционных болезней Токийского Университета.

их со стороны его ученика F u g i k a w a и приходит к необходимости вышеуказанной экспериментальной проверки.

Опыты с парэнтеральным введением эмульсий из клеток различных органов или специально приготовленных из них аутолизатов показали ему, что при этом подучается действие на соответствующий орган, или ограничивающееся его раздражением, не выходящим за физиологические пределы, или же вызывающее патологические процессы, именно, дегенерацию—вплоть до обширных некрозов включительно. Было установлено, что это различие в действии зависит от дозы вводимого парэнтерально вещества (по закону A g n o t 'a) и от состояния соответствующего органа (по закону S c h u l z e). Таким образом M i y a g a w a имел возможность прийти к следующей формулировке: „If the cells of organ and tissue are parenterally injected into the living organism, they act on the homologous-cells“. Это действие он назл „прямым действием“—„the direct action of the constituents of dead cells“ (6).

M i y a g a w a считает необходимым подчеркнуть, что это „прямое действие“ следует отчетливо отличать от действия цитотоксинов. Если эти последние являются антителами, вырабатываемыми организмом в ответ на введение тех или иных клеток, то вещества „прямого действия“ скорее надо поставить рядом с антителами, но действующими только на гомологичные ткани и органы. Он очень подробно останавливается на вопросе о цитотоксинах, так как парэнтеральное введение клеток в его обширных и разнообразных экспериментах всегда, конечно, вызывало образование цитотоксинов, которые очень серьезно вмешивались своим действием в развиваемую им теорию. Целый ряд исследований, однако, показал, что смешивать обе эти функции нельзя, так как цитотоксины развиваются до ощутительных пределов их действия только через 7—8 дней, тогда как „прямое действие“ обнаруживается уже чрез несколько часов.

Останавливаясь на роли и значении „прямого действия“, M i y a g a w a говорит, что „such a process is going on physiologically all the time. Because of this process, the physiological function of the cell receives—an irritation. But if the irritation is too strong, or it goes beyond the physiological threshold of irritation, the degeneration and necrosis result“. В этих словах выражена та идея, к которой он в сущности должен был прийти логическим путем. Если клетки в организме недолговечны, и часть их постоянно находится в процессе распада, если продукты этого процесса, который можно назвать аутолизом, постоянно циркулируют в организме, если, наконец, эти продукты аутолиза оказывают специфическое действие на гомологичные клетки, то естественно прийти к выводу, что здесь мы имеем дело с своеобразным и доселе неизвестным механизмом саморегулирования жизненных процессов (6), по которому орган или ткань в процессе жизни порождают вещества, возбуждающие их к дальнейшей жизнедеятельности. M i y a g a w a включает этот механизм—„autoregulation“—в общую схему управления организмом наряду с нервной и гормональной регуляцией, в качестве самостоятельного фактора.

Методика экспериментов у M i y a g a w a проста: он и его ученики вводят под кожу или в полость брюшины эмульсию клеток из какого-либо органа. иногда предварительно на некоторое время оставшуюся при низкой температуре, причем она несколько аутолизируется. Они часто вызывают также повреждения в том или ином органе с помощью раздавливания и наблюдают затем соответствующие эффекты. В этом отношении их опыты показали, что даже очень слабого сдавливания части органа (напр., надавливания пальцем) уже достаточно для „прямого действия“, зависящего от всасывания продуктов погибающих при этом клеток. Экспериментальными животными были у них собаки, кролики, крысы и голуби.

Экспериментальная, фактическая часть работ школы M i y a g a w a очень разнообразна и интересна.

Оно,—один из его учеников, работу которого излагает сам M i y a g a w a (6),—вводил кроликам аутолизат крови и получил при этом увеличение количества эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов. K o d a m a (6), вводя эмульсии из печеночных клеток собаке с фистулой желчного протока, получил ясное увеличение отделения желчи. Точно также K i m u r a (7) удалось получить диуретическое действие при введении слабых доз эмульсии из почек или аутолизата из почечной ткани (этот исследователь работал на кроликах с выведенными мочеточниками).

Очень интересны также результаты опытов M i y a g a w a и W a d a (9) с применением аутолизатов паренхимы thymus телянка на молодых, растущих собаках и крысах: при этом малые дозы вызвали бурное увеличение веса жи-

вотных, при больших же дозах эффект был противоположным—наблюдалась задержка в росте.

Обстоятельную работу дал Okuno (11), работавший с экстрактами из сердечной мышцы, притом из разных отделов сердца. Он обнаружил в этих экстрактах вещество, которое в слабых концентрациях усиливает сердечную деятельность (у черепахи) и даже заставляет остановившееся сердце вновь биться, тогда как сильные его концентрации (30%) вызывают торможение сердца. Попытка индивидуализировать действующее начало показала, что субстанция исчезает при озолении, но сама по себе термостабильна; она не диализируется, растворима в воде и солях, слабо растворима в спиртоле, совершенно нерастворима в эфире. С химической стороны автор относит ее к некоагулируемым белкам.

Работа Shinmen'a (13) касается отношения печени к углеводному обмену веществ и дает в результате, что введение малых доз эмульсии печеночных клеток кроликам и белым крысам приводит к понижению у них содержания сахара в крови, иногда даже за физиологические пределы, тогда как большие дозы вызывают гипергликемию, выравнивающуюся чрез 1—2 суток.

Чрезвычайно любопытна работа Shibata (16), который экспериментировал с аутолизатами зубной пульпы, причем с малыми дозами он мог получить благоприятное действие на развитие зубов, их оссификацию.

Этим заканчивается, так сказать, физиологический ряд работ школы Miya-gawa, причем здесь остается только отметить одну весьма существенную сторону: Miya-gawa ревниво оберегает вопрос о специфичности тел „прямого действия“, в силу чего каждое исследование его школы строго обставлено контрольными опытами, гарантирующими его объективность и доказательность. Если взять, как пример, исследование с аутолизатами thymus'a, вызывающими усиление роста животных, то оказывается, что применение других органов—почек, лимфатических желез—этого эффекта не дает, введение же аутолизатов щитовидной железы задерживает рост.

В большей части работ школа Miya-gawa занимается вопросами о „прямом действии“ веществ в больших дозах. Эти работы также тщательно разработаны и в большинстве снабжены рисунками патолого-гистологических препаратов, свидетельствующих о высокой технике. В результате опытов с большими дозами, многочисленных и разнообразных, Miya-gawa и его ученики получили патологические изменения в соответствующих органах, причем следует прежде всего отметить, что процессы, вызываемые „прямым действием“, относятся не к воспалительным, а к дегенеративным процессам, с последующим развитием соединительной ткани. Таким образом эти процессы характеризуются некрозами, иногда очень обширными, и индурацией органов.

Такие процессы получил Shibata (16) с аутолизатами зубной пульпы, причем у опытных животных в результате получалась атрофия зубов. Kimura (4) вызвал некрозы и интерстициальные процессы в почках; его работы интересна еще и в том отношении, что он применял, кроме парентерального введения, способ раздавливания части одной из почек, или перевязывания одного из мочеточников, чем вызывались патологические процессы и в другой почке. Miya-gawa, Kimura, Murai и Terada (5) вызвали у голубей и кроликов пневмонию Grauer'a введенным эмульсией клеток легочной ткани. Terada (12) вызвал аутолизатами из желтого тела и интерстициальной железы яичников, а также введенном жидкости из фолликулов, различные дегенеративные изменения в яичниках белых крыс. Matsuo-ka (15) получил патологические изменения в печени с помощью эмульсии печеночных клеток, причем в случаях хронического отравления дело доходило до обширных некрозов и замещения пораженных участков соединительной тканью. Wada (17 и 18) получил подобные же изменения в thymus'e, применяя большие дозы аутолизата из этой железы.

Особенное внимание привлекает работа Murai (3) с аутолизатами и эмульсиями клеток слизистых оболочек пищеварительного тракта. Этот автор получал не только характерные для «прямого действия» изменения в слизистых оболочках опытных животных, но и образование язв, почему он склонен поставить это явление в общую схему патогенеза язв желудочно-кишечного канала. Точно также весьма интересной является работа Miya-gawa и Ishii (14), в которой авторы описывают клиническую картину и затем гистологические изменения в мозгу белых крыс, которым вводилась эмульсия из головного и спинного мозга быка или кролика. При этом наблюдались парезы, параличи, затруднения в движениях, круговые движения. При вскрытии авторы находили у животных гиперэмию мозго-

вых оболочек и гэморрагии, микроскопически — изменения в нервах и клетках, их атрофию, склероз, тигролизис, нейронофагию, дегенерацию ядер, распад Niss'евского вещества, развитие фиброзной ткани, гиперплазию глии, фрагментацию нервов, увеличение гранул E i s h o l z'a, дегенерацию W a l l e r'a и M a r c h i.

В этом „патологическом“ ряде работ авторы также преследуют цель проследить характер специфичности действия больших доз эмульсий клеток, или их аутолизатов, именно, с помощью ряда контролей. При этом выяснились многие интересные стороны действия, на которых нам нет возможности останавливаться, но которые доказывают, что вещества „прямого действия“ или совсем не действуют, или же действуют очень слабо на органы и ткани негомологичного ряда.

Таким образом мы видим, что теория M i y a g a w a целиком отвечает теории T y u ш н о в а, и даже в деталях обе теории покрывают друг друга, сливаясь в одну логически сильную концепцию с богатейшим экспериментальным материалом, но, вместе с тем, характеризуются каждая своей особенной, индивидуальной внутренней гармонией. Обе теории очень широко охватывают материал и этим глубоко внедряются как в физиологические соотношения в организме, так и в патогенез многих процессов. Достаточно указать, что они должны многое внести в уклон „кризиса эндокринологии“. В этом отношении очень интересна работа M i y a g a w a и W a d a (10), в которой описываются результаты опытов с кормлением головастиков разными эндокринными железами. При этом эффекты, сходные с данными G u d e g n a t s c h'a и К о л ь ц о в а, трактуются с точки зрения новой теории, т. е., напр., эффект ускоренного развития при кормлении щитовидной железой рассматривается, как результат „прямого действия“ на гомологичный орган экспериментального животного, усиление функции которого и вызывает, но уже вторично, ускорение метаморфоза. Точно также и в области патологии M i y a g a w a дает новые и неожиданные объяснения многим явлениям, побуждая нас самих к построению новых заключений. „Прямое действие“, напр., легко и свободно объясняет происхождение всевозможных гиперплазий, функциональных гипертрофий, а также викарных гипертрофий (почек). Только одна сторона у обеих теорий остается досадно-неясной,—это—вопрос о химической индивидуальности действующих субстанций. Несмотря на то, что вещества эти термостабильны и, следовательно, позволяют обойти наиболее, в подобных случаях, затруднения, авторы почти игнорируют вопрос о необходимости их изолирования.

#### ЛИТЕРАТУРА.

- 1) I. M i y a g a w a. Scientific reports from the government Institute for infectious diseases, vol. I, 1922. — 2) M i y a g a w a, M u r a i and T e r a d a. Ibidem. — 3) M u r a i. Ibidem. — 4) K i m u r a. Ibidem. — 5) M i y a g a w a, K i m u r a, M u r a i and T e r a d a. Ib., vol. II, 1923. — 6) M i y a g a w a. Ibidem. — 7) O n o. Ibidem. — 8) K i m u r a. Ibidem. — 9) M i y a g a w a and W a d a. Ib., vol. III, 1924. — 10) M i y a g a w a and W a d a. Ib., vol. IV, 1925. — 11) O k u n o. Ib., vol. V, 1926. — 12) T e r a d a. Ibidem. — 13) S h i n m e n. Ibidem. — 14) M i y a g a w a and I s h i i. Ibidem. — 15) M a t s u o k a. Ibidem. — 16) S h i b a t a. Ibidem. — 17—18) W a d a. Japan Medical World, vol. VII, 1927, № 3—4.

## Государственный Акушерско-Гинекологический Институт НКЗ в Ленинграде.

(К десятилетию советской медицины).

Проф. Л. И. Бубличенко.

Государственный Акушерско-Гинекологический Институт для усовершенствования врачей—одно из старейших акушерских учреждений в России: в прошлом году исполнилось 130 лет его существования. В 1797 г. в доме графини Зубовой был устроен «Родильный госпиталь» для бедных и при нем повивальная школа