

## Къ вопросу о дѣйстви различныхъ моносахаридовъ на работу изолированного сердца въ зависимости отъ ихъ химическаго строенія.

Д-ра мед. **Ө. С. Бороденко.**

Изъ фармакологической лабораторіи Военно-Медицинской Академіи  
проф. **Н. П. Кравкова.**

Методъ изолированного сердца имѣетъ значеніе не только для цѣлей физиологическихъ и фармакологическихъ изслѣдованій, онъ примѣнимъ въ нѣкоторыхъ случаяхъ также и для изученія явленій общебіологическаго характера. Мы воспользовались этимъ методомъ, имѣя въ виду не столько фармакологию опредѣленныхъ химическихъ веществъ, сколько вліяніе молекулярной структуры ихъ на протеканіе виталистическихъ процессовъ въ живой клеткѣ.

Благодаря успѣхамъ современной химіи создана теорія пространственнаго расположенія атомовъ (стереохимическая теорія), съ точки зрѣнія которой возможны объясненія многихъ явленій, какъ въ жизни растительнаго, такъ и животнаго организма. Въ настоящее время уже имѣется довольно богатая литература въ области изслѣдованій значенія структуры и конфигураціи молекулы въ біологіи низшихъ организмовъ; въ отношеніи высшихъ организмовъ подобныя изслѣдованія не отличаются полнотой; это объясняется простотою метода въ первомъ—и сложностью его во второмъ случаѣ; тѣмъ не менѣе эти немногочисленные изслѣдованія имѣютъ также значеніе, такъ какъ вводятъ насъ въ область явленій сложнаго организма высшаго порядка.

Для цѣлей нашихъ опытовъ мы остановились на углеводахъ, химическая природа большинства которыхъ точно изучена, а также изучено въ извѣстныхъ предѣлахъ значеніе молекулярной конфигураціи по отношенію къ низшимъ организмамъ, что даетъ въ свою очередь возможность сравненія значенія ея въ жизненныхъ процессахъ теплокровныхъ животныхъ.



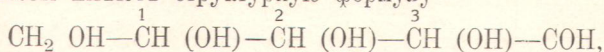
Изъ громаднаго числа углеводовъ особаго вниманія заслуживаютъ такъ называемые моносахариды, которые либо сами по себѣ (какъ таковые), либо въ качествѣ продуктовъ гидратациі болѣе сложныхъ углеводовъ, на ряду съ бѣлками и жирами поддерживаютъ жизненные процессы кѣтки и идутъ на построеніе тканей, а также являются иногда въ организмѣ, вслѣдствіе нарушенія углеводнаго обмѣна, въ качествѣ веществъ патологическаго характера.

Моносахариды по количеству углеродныхъ атомовъ именуются триозами, тетрозами, пентозами, гексозами и т. д.

Соединенія эти принадлежатъ къ смѣшанной функціи и могутъ быть только или альдегидоспиртами или кетоноспиртами, иначе—альдозами или кетозами, и потому у нихъ можетъ быть или одна альдегидная, или одна карбонильная группа. Строеніе моносахаридовъ вытекаетъ изъ строенія нормальныхъ многоатомныхъ спиртовъ, изъ которыхъ и получаютъ они путемъ окисленія одной первичной или одной вторичной группы.

Изъ моносахаридовъ наиболѣе изученными въ настоящее время являются пентозы и гексозы.

Пентозы имѣютъ структурную формулу—



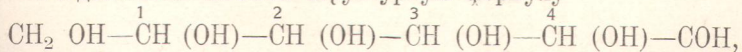
слѣдовательно, представляютъ альдозу, отвѣчающую пятиатомнымъ спиртамъ.

Какъ видно изъ вышеприведенной формулы, пентозы имѣютъ три асимметрическихъ углерода, а потому стереохимическая теорія опредѣляетъ для нихъ восемь стереоизомеровъ ( $C_n (H_2O)_m$ , ( $2^n=8$ ).

Такимъ образомъ пентозы, какъ и вообще всѣ моносахариды, имѣютъ нормальную цѣпь углеродныхъ атомовъ и въ то же время опредѣленное число асимметрическихъ углеродовъ, поэтому моносахариды и имѣютъ по нѣсколько пространственныхъ изомеровъ (стереоизомеровъ), число которыхъ опредѣляется числомъ асимметрическихъ углеродовъ.

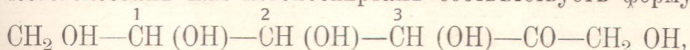
Гексозы или шестиатомные сахара суть либо альдозы, либо кетозы.

Альдогексозы имѣютъ структурную формулу



въ ней заключается четыре асимметрическихъ углерода, потому для нихъ возможны 16 пространственныхъ изомеровъ.

Кетогексозамъ или кетоноспиртамъ соответствуетъ формула—





слѣдовательно они имѣютъ оптическихъ видоизмѣненій столько же, сколько и пентозы, т. е. восемь.

Изъ пентозъ въ нашихъ опытахъ мы ограничились изслѣдованіемъ арабинозы и ксилозы, а изъ гексозъ—глюкозы, манозы и левулезы.

Ограниченіе это вызвано тѣмъ обстоятельствомъ, что не всѣ виды моносахаридовъ возможно получить, особенно въ количествѣ, необходимомъ для подобнаго рода изслѣдованій. Несмотря на это ограниченіе, все же намъ представилась возможность изслѣдовать тѣ изъ нихъ, которые имѣютъ преимущественное значеніе, какъ въ нормальномъ, такъ и патологическомъ обмѣнѣ веществъ животнаго организма.

Жидкость Ringer'a, насыщенная кислородомъ, въ состояніи поддерживать дѣятельность изолированнаго сердца только очень непродолжительное время.

Если къ этой жидкости добавить глюкозы, то дѣятельность сердца удлинится (Locke)<sup>1)</sup>.

Эмпирическимъ путемъ найдено, что глюкоза въ концентраціи 0,1% способна болѣе всего давать правильность работъ сердца и поддерживать ее до семи и болѣе часовъ.

Эта концентрація и послужила намъ исходной точкой для сужденія о вліяніи на работу сердца изслѣдовавшихся нами моносахаридовъ, которыми, въ одномъ рядѣ опытовъ, мы замѣщали въ Ringer-Locke'овской жидкости глюкозу, чтобы видѣть, на сколько они въ состояніи замѣнить глюкозу въ качествѣ источника энергіи работающей сердечной мышцы,—въ другомъ—мы прибавляли тѣ же моносахариды къ нормальной Ringer-Locke'овской жидкости для наблюденія вліянія ихъ на работу сердца.

Можно считать установленнымъ тотъ фактъ, что алкоголи жирнаго ряда вообще угнетаютъ дѣятельность сердца, альдегиды же и кетоны болѣе ядовиты по отношенію къ сердцу, нежели соотвѣтствующіе спирты. Моносахариды представляютъ собою или альдегидо-, или кетоно-спирты. Глюкоза—альдегидоспиртъ или шестиатомный сахаридъ уже является веществомъ, которое, въ качествѣ источника энергіи для работающаго сердца, въ состояніи поддерживать его дѣятельность на протяженіи многихъ часовъ.

<sup>1)</sup> F. S. Locke. The action of Ringer's fluid and of dextrose on the isolated rabbit heart. London.



Если мы сравним пятиатомные моносахариды съ глюкозой, то увидимъ, что они, какъ и глюкоза, суть альдозы и отличаются отъ нея лишь меньшимъ на одинъ атомъ содержаніемъ углерода, но также, какъ и глюкоза, соотвѣтственно числу асимметрическихъ углеродовъ, имѣютъ стереоизомеры, также при окисленіи даютъ сперва одно, а потомъ двуосновныя кислоты, какъ и гексозы; при восстановленіи переходятъ въ пентиты, словомъ,—имъ присуща та же функція, что и гексозамъ.

Теперь посмотримъ ихъ фізіологическое дѣйствіе на сердце и сравнимъ его съ дѣйствіемъ близкой имъ по структурнымъ свойствамъ глюкозы.

Если въ Ringer-Locke'овской жидкости замѣнить глюкозу въ соотвѣтствующей концентраціи арабинозой, то работа сердца падаетъ чрезвычайно быстро, почти такъ же, какъ это наблюдается и при безсахарной жидкости.

Болѣе высокія концентраціи (0,3%—0,5%) тоже не въ состояніи поддерживать работы сердца. При отмываніи нормальной жидкостью, работа сердца усиливается, но не доходитъ до первоначальныхъ размѣровъ.

Съ каждымъ новымъ пропусканіемъ арабинозы, даже кратковременнымъ (5—10 минутъ), сердце все болѣе слабѣетъ; подъ вліяніемъ пропусканія нормальной жидкости хотя оно нѣсколько и оправляется, но въ общемъ скоро изнашивается и останавливается.

Если чередовать пропусканіе арабинозы и нормальной жидкости, то сердечная мышца отказывается отъ работы уже черезъ три-четыре часа, иногда и раньше, слѣдовательно утомленіе сердца достигаетъ максимальныхъ размѣровъ въ два-три раза скорѣе, чѣмъ это наблюдается при нормѣ.

Изнашивание сердца тѣмъ быстрѣе, чѣмъ концентрація арабинозы выше. Паденіе амплитуды подъ вліяніемъ арабинозы тѣмъ сильнѣе, чѣмъ сердце болѣе утомлено.

Въ этомъ послѣднемъ случаѣ вліяніе арабинозы аналогично вліянію этиловаго алкоголя.

При длительномъ пропусканіи арабинозы въ концентраціи 0,1% амплитуда доходитъ до минимальныхъ размѣровъ уже минутъ черезъ 20—30; въ зависимости отъ состоянія утомленія сердечной мышцы паденіе амплитуды то быстрѣе, то медленнѣе.

При аналогичныхъ условіяхъ опытовъ ксилоза оказываетъ въ общемъ то же дѣйствіе, какъ и арабиноза.

Въ иныхъ случаяхъ удается подмѣтить, что угнетающее дѣй-



ствіе ея выражается нѣсколько рѣзче, именно, паденіе амплитуды и изнашивание сердечной мышцы наступаетъ какъ бы скорѣе. Болѣе существенной разницы въ дѣйствіи арабинозы и ксилозы не наблюдается.

Что же касается ритма, то характерныхъ измѣненій въ немъ подъ вліяніемъ арабинозы и ксилозы не замѣчается. Иногда паденіе амплитуды сопровождается незначительнымъ его замедленіемъ, которое можно также объяснять не вліяніемъ пентозъ, а измѣненіемъ скорости протеканія питательной жидкости, а, слѣдовательно, измѣненіемъ условій питания сердца.

Иногда наблюдается аритмія, выраженная въ большей или меньшей степени.

Замѣчается зависимость появленія аритмій отъ концентрацій растворовъ: чѣмъ выше концентрація, тѣмъ чаще онѣ наблюдаются.

Итакъ, суммируя данныя, полученные нами при помощи вышеприведенныхъ опытовъ, можно сказать, что при замѣнѣ шестиатомной альдозы (глюкозы) пятиатомными, эти послѣднія не въ состояніи поддерживать дѣятельности сердца и что повторное пропусканіе ихъ ведетъ къ быстрой утомляемости сердечной мышцы, — и тѣмъ быстрѣе, чѣмъ выше ихъ концентрація.

Если прибавлять арабинозу къ нормальной Ringer-Locke'овской жидкости въ концентраціи 0,1%, то десятиминутное пропусканіе ея на усталое сердце не оказываетъ или почти не оказываетъ угнетающаго дѣйствія; подъ вліяніемъ той же концентраціи амплитуда усталого сердца замѣтно падаетъ уже черезъ пять-шесть минутъ отъ начала пропусканія — и тѣмъ сильнѣе это паденіе, и тѣмъ раньше оно наступаетъ, чѣмъ больше утомлено сердце.

При концентраціи 0,3% арабиноза угнетаетъ дѣятельность сердца и неутомленного. Утомленное сердце въ данныхъ условіяхъ опыта реагируетъ сильнѣе.

При длительномъ пропусканіи арабинозы въ этой концентраціи работа сердца продолжается дольше, чѣмъ это мы видѣли, когда арабинозу прибавляли къ безсахарной жидкости, т. е., сердце противостоитъ угнетающему вліянію арабинозы энергичнѣе, если оно снабжено питательнымъ матеріаломъ.

Ксилоза при тѣхъ же условіяхъ опыта оказываетъ на работу сердца то же вліяніе, какъ и арабиноза, но въ общемъ какъ бы сильнѣе, но рѣзкой границы между ихъ дѣйствіемъ провести нельзя.

Въ дѣйствіи на сердце арабинозы и ксилозы характерно то обстоятельство, что, какъ при замѣнѣ ими глюкозы, такъ и при до-



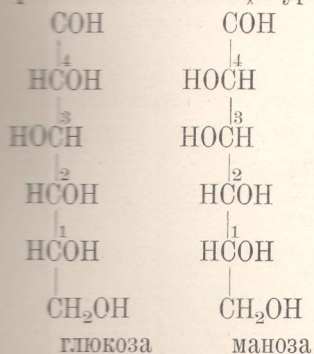
базиса ихъ къ нормальной жидкости, дѣятельность сердца падаетъ; пропусканіе нормальной жидкости хотя и поднимаетъ ее, но не доводитъ до первоначальной интенсивности. Съ каждымъ новымъ пропусканіемъ пентозъ, все труднѣе поднять амплитуду, такъ что уже послѣ трехъ-четырехъ 5—10 минутныхъ пропусканій ее не удастся поднять и до половины первоначальныхъ размѣровъ. Сердце быстро утомляется даже и при тѣхъ условіяхъ, если чередовать кратковременныя пропусканія пентозъ съ болѣе продолжительными пропусканіями нормальной жидкости.

На ритмъ сердечныхъ сокращеній прибавленіе арабинозы или маннозы къ нормальной жидкости, равно какъ и замѣна ими глюкозы, не оказываетъ существеннаго вліянія (въ смыслѣ ускорѣнія или замедленія его); не рѣдко при повышеніи концентраціи пентозъ наблюдаются аритміи, исчезающія подъ вліяніемъ пропусканія нормальной жидкости, иногда онѣ появляются не во время пропусканія пентозъ, а въ началѣ ихъ отмыванія.

Сопоставляя дѣйствіе пентозъ на работающую сердечную мышцу съ дѣйствіемъ этиловаго алкоголя можно замѣтить въ этомъ отношеніи аналогію, съ той лишь разницей, что алкоголь угнетаетъ сердечную мышцу нѣсколько сильнѣе, но изнашиваніе ея наступаетъ скорѣе подъ вліяніемъ пентозъ.

Теперь перейдемъ къ изслѣдованію вліянія на работу сердца шестнадцатомныхъ сахаровъ: манозы и левулезы.

Маноза, какъ мы видѣли выше, какъ и глюкоза, представляетъ собою альдегидо-спиртъ или альдозу, по химическому составу тождественна съ глюкозой, при чемъ ей присущи тѣ же характерныя химическія свойства, какъ и глюкозѣ, отличается же отъ нея только стереохимической конфигураціей молекулы (F. Röhmann)<sup>1)</sup>.



Если сравнимъ эти стереохимическія формулы манозы и глюкозы, то увидимъ, что маноза отличается отъ глюкозы лишь инымъ расположеніемъ Н и ОН у четвертаго ассиметрическаго углерода.

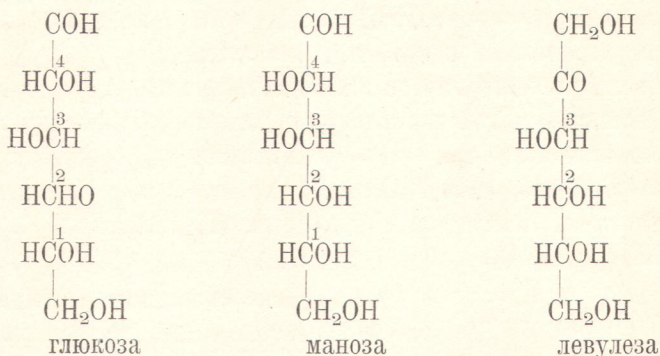
<sup>1)</sup> F. Röhmann, Biochimie. Berlin 1908.



При замѣнѣ въ Ringer-Locke'овской жидкости глюкозы манозой въ концентраціи, 0,1% (соотвѣтственно концентраціи глюкозы) амплитуда сокращеній сердца понижается уже замѣтно черезъ десять минутъ отъ начала пропусканія, но не рѣзко. Пропусканіе манозы въ теченіе 40—60 минутъ понижаетъ амплитуду на одну шестую или пятую первоначальнаго размѣра, при чемъ послѣдующее пропусканіе нормальной жидкости не только не возвращаетъ амплитуды къ первоначальной нормѣ, но даже нисколько не поднимаетъ ее.

При длительномъ пропусканіи манозы дѣятельность сердца доходитъ до опредѣленныхъ минимальныхъ размѣровъ (до половины или нѣсколько меньше первоначальной нормы) и въ этихъ размѣрахъ продолжается почти столько же времени, сколько и при нормальныхъ условіяхъ опыта. Такимъ образомъ вліяніе манозы на работу сердца выражается скорѣе на энергіи ея, чѣмъ на продолжительности, иначе говоря, маноза въ состояніи поддерживать работу сердца столь же продолжительное время, какъ и глюкоза, но не въ столь интенсивной формѣ.

Левулеза также, какъ глюкоза и маноза есть шестиатомный сахаридъ, но представляетъ собою кетоно-спиртъ, имѣетъ только три ассиметрическихъ углерода и соотвѣтственно этому—восемь изомеровъ (пространственныхъ).



При замѣнѣ глюкозы левулезой, работа сердца такъ же, какъ и при манозѣ начинаетъ падать съ самаго начала пропусканія ея, уже черезъ десять минутъ возможно отчетливо это видѣть, но паденіе амплитуды идетъ не быстро, сердце въ началѣ интенсивно работаетъ, но спустя часъ-два, начинаетъ ослабѣвать; повторныя пропусканія нормальной жидкости не поднимаютъ его энергіи, амплитуда устанавливается на опредѣленной минимальной величинѣ (какъ и при манозѣ) и въ этихъ размѣрахъ сердце въ состояніи продол-



нью работу довольно долгое время, приблизительно от 4 до 6 часовъ. Слѣдовательно, пока сердечная мышца обладает достаточной запасной силой, левулеза, какъ и глюкоза, можетъ служить для нея болѣе или менѣе удовлетворительнымъ источникомъ энергіи, но когда резервныя силы сердца исчерпываются, левулеза въ состояніи поддерживать его дѣятельность только въ уменьшенныхъ размѣрахъ.

Ускореніе истощенія сердца наступаетъ даже и въ томъ случаѣ, если пропусканіе левулезы чередуется съ пропусканіемъ нормальной жидкости, при чемъ характерно то обстоятельство, что разъ вызвано сильное пониженіе амплитуды, пропусканіе нормальной жидкости ея не поднимаетъ, особенно подъ конецъ опыта, когда сердце подвергалось уже продолжительное время дѣйствію левулезы. Поднять амплитуду удастся только въ началѣ опыта и то только послѣ кратковременнаго пропусканія левулезы.

Болѣе высокія концентраціи манозы и левулезы еще менѣе благоприятны для работы сердца: при концентраціи 0,3% паденіе амплитуды выступаетъ рѣзче и раньше, чѣмъ при концентраціи 0,1%; при длительномъ пропусканіи продолжительность работы сердца сильно сокращается, нерѣдко появляются аритміи, словомъ, эти сахара въ такой концентраціи обнаруживаютъ токсическія свойства.

Если сравнивать дѣйствіе манозы и левулезы на сердце съ дѣйствіемъ глюкозы въ разведеніи не 0,1%, а 0,3%, то оказывается, что въ такой концентраціи и глюкоза токсична для сердца; токсичность эта на дѣятельности сердца проявляется паденіемъ амплитуды, скорой утомляемостью сердца,—хотя и меньшей, чѣмъ при манозѣ и левулезѣ,—а также появленіемъ въ иныхъ случаяхъ аритмій.

Здѣсь остается сказать мимоходомъ нѣсколько словъ о дѣйствіи на работу сердца лактозы. Лактоза относится не къ моно-, а дисахаридамъ, которые не служатъ предметомъ нашихъ изслѣдованій, но въ виду того, что она иногда является, какъ продуктъ патологическаго обмѣна веществъ и въ виду того, что въ литературѣ не имѣется опредѣленныхъ данныхъ о вліяніи ея на работу сердца, мы сочли нужнымъ поставить рядъ опытовъ и съ этимъ сахаридомъ. Лактоза, замѣняя глюкозу въ Ringer-Locke'овской жидкости, не обнаруживаетъ свойства поддерживать сердечную дѣятельность даже кратковременно; амплитуда начинаетъ сильно падать уже черезъ пять-шесть минутъ отъ начала пропусканія и къ концу восьми-десяти минутъ доходитъ до минимальныхъ размѣровъ. Отмываніе при повторныхъ пропусканіяхъ лактозы слабо поднимаетъ амплитуду, сердце



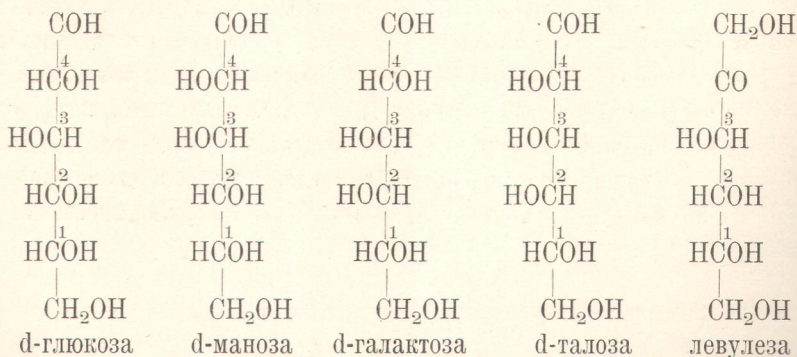
быстро слабѣетъ и отказывается отъ работы. Прибавленіе лактозы къ нормальной жидкости такъ же неблагопріятно отражается, какъ и прибавленіе шестиатомныхъ сахаровъ, но только въ болѣе рѣзко выраженной формѣ. Общій характеръ отрицательнаго дѣйствія лактозы на сердце: быстрое пониженіе амплитуды, быстрая, не проходящая подъ вліяніемъ промыванія нормальной жидкостью утомляемость сердечной мышцы, и быстрая сравнительно остановка сердца при длительномъ пропусканіи.

Чтобы сдѣлать оцѣнку полученныхъ нами данныхъ, необходимо снова возвратиться къ болѣе подробной характеристикѣ нѣкоторыхъ свойствъ моносахаридовъ, опредѣляющихъ ихъ роль въ біологіи.

Изъ допускаемыхъ теоріей 16 альдогексозъ извѣстны шесть (въ двухъ оптическихъ изомѣрахъ): маноза, глюкоза, галактоза, идоза, гулеза и талоза. Въ готовомъ видѣ въ природѣ встрѣчаются d-маноза, d-глюкоза и d-галактоза. Онѣ оптически активны:

d-маноза	+14,25,	точка плавленія	132°
d-глюкоза	+52,5	„ „	146°
d-галактоза	+83,8	„ „	168°

Изъ гексозъ подъ вліяніемъ грибовъ (бродильныхъ) легко подвергаются броженію только глюкоза и маноза, труднѣе—галактоза, талоза совсѣмъ не подвергается броженію. Бродильные грибки обнаруживаютъ даже и въ этихъ предѣлахъ нѣкоторое избирательное свойство. Такъ, на примѣръ, грибокъ *Sacharomyzes apiculatus* обладаетъ свойствомъ подвергать броженію d-глюкозу и d-манозу, но по отношенію къ d-галактозѣ онъ индифферентенъ. Если сравнить формулы легко подвергающихся броженію глюкозы и манозы, въ меньшей степени галактозы и совершенно неподвергающейся броженію талозы,



то можно отмѣтить слѣдующую разницу въ ихъ конфигураціи: ма-



ноза отличается от глюкозы инымъ расположеніемъ Н и ОН у четвертаго асимметрическаго углерода, это не исключаетъ способности ея къ броженію; галактоза отличается отъ глюкозы инымъ расположеніемъ тѣхъ же Н и ОН, но не у четвертаго, а у втораго асимметрическаго углерода, этого уже достаточно, чтобы ограничить способность къ броженію или даже исключить ее по отношенію къ опредѣленному виду бродильнаго грибка. Иное расположеніе Н и ОН у двухъ асимметрическихъ углеводовъ совершенно лишаетъ талозу свойства подвергаться броженію (Röhm ann) <sup>1)</sup>.

Итакъ структура молекулы и особенно конфигурація ея имѣютъ особенное значеніе для ассимиляціи низшими организмами.

Тѣ же химическія свойства, на сколько можно судить по тѣмъ скуднымъ даннымъ, которыя имѣются по этому вопросу въ литературѣ, играютъ не меньшую роль въ жизненныхъ процессахъ высшихъ теплокровныхъ и человѣка.

Сахараты d-глюкоза, d-левулеза, отчасти—d-маноза, чаще всего входящіе въ составъ обычныхъ питательныхъ веществъ, введенные въ организмъ въ опредѣленномъ количествѣ вполне усваиваются. Такъ, напримѣръ, по С. Noorden'у <sup>2)</sup>, вполне здоровый человѣкъ можетъ усвоить отъ 180,0 до 250,0 глюкозы. Первые признаки гликозурии у собаки появляются, если она сѣдаетъ отъ 2,0 до 2,5 глюкозы на кило вѣса, въ то время какъ галактоза вызываетъ гликозурию уже въ количествѣ 0,2—0,4 на кило вѣса. Усвоеніе манозы также нѣсколько хуже, нежели глюкозы (Cremer) <sup>3)</sup>: при введеніи ея въ организмъ скорѣе появляется гликозурия, нежели это наблюдается при глюкозѣ. По Rosenfeld'у <sup>4)</sup>, въ то время какъ 20,0 глюкозы усваивается вполне, изъ того же количества галактозы—только 16,8, манозы—15,8. Всѣ эти данныя показываютъ на сколько имѣетъ значеніе въ біологій конфигурація молекулы. Измѣненіе, по сравненію съ глюкозой, расположенія у манозы у четвертаго асимметрическаго углерода Н и ОН, не лишая свойства подвергаться броженію, затрудняетъ усвоеніе ея; измѣненіе положенія у галактозы Н и ОН у втораго асимметрическаго углерода затрудняетъ, а для иныхъ видовъ грибка и совершенно исключаетъ возможность подвергать ее броженію, равно какъ и ухудшаетъ способность къ усвоенію; иное рас-

<sup>1)</sup> Röhm ann, l. c.

<sup>2)</sup> С. Noorden, Die Zuckerkrankheit. V Aufl. 1910.

<sup>3)</sup> Cremer, Zeitschr. f. Biol. 29. 522. 1892.

<sup>4)</sup> Rosenfeld, Centralbl. f. innere Medic. 1900 Nr. 7.



положеніе у двухъ асимметрическихъ углеродовъ тѣхъ же элементовъ у талозы совершенно лишаетъ возможности воздѣйствія на нее бродильныхъ микроорганизмовъ.

Какъ это видно изъ вышеприведенныхъ данныхъ, полученныхъ путемъ нашихъ опытовъ, сердце реагируетъ опредѣленнымъ образомъ на замѣщеніе глюкозы манозой (въ качествѣ питательнаго матеріала), отличающейся отъ глюкозы лишь молекулярной конфигураціей. Это указываетъ на строго избирательное свойство работающей мышечной ткани по отношенію къ источникамъ энергіи и въ то же время на точность метода изолированнаго сердца не только въ смыслѣ фармакологическихъ изслѣдованій, но и біологическихъ, ибо какъ мы видѣли выше, методъ броженія не отмѣчаетъ разницы между глюкозой и манозой, въ то время какъ работа изолированнаго сердца подъ вліяніемъ этихъ сахаровъ протекаетъ различно.

Кетогексозъ извѣстенъ лишь немного. Изъ нихъ наибольшій интересъ представляетъ левулеза (фруктоза), которая на ряду съ глюкозой находится въ сладкихъ плодахъ, получается также путемъ расщепленія тростниковаго сахара (состоящаго изъ одной частицы глюкозы и левулезы), даетъ такую же реакцію возстановленія, какъ и глюкоза и другіе сахара, способна подвергаться броженію, оптически активна, вращаетъ влѣво  $-90^\circ$ , точка плавленія  $158^\circ-160^\circ$ . Левулеза появляется иногда на ряду съ глюкозой въ мочѣ діабетиковъ, рѣже самостоятельно, при рѣдко встрѣчающемся особомъ видѣ нарушенія углеводнаго обмѣна веществъ, именуемаго левулезуріей. Асимметрия левулезы организмѣ по Cremer'у <sup>1)</sup> какъ бы полнѣе манозы.

При экспериментальной левулезуріи, вызываемой обильнымъ пріемомъ левулезы, въ крови обнаруживается она иногда въ довольно значительномъ количествѣ (до 1,5%) (Röhm ann) <sup>2)</sup>.

Другой видъ шестиатомной кетозы—сорбоза, получается изъ сорбита, сока особаго вида ягодъ путемъ броженія, вызываемаго микроорганизмомъ *Bacterium xylinum* Brown, обладающимъ удивительнымъ свойствомъ окислять въ кетозы и другіе многоатомные спирты. d-Сорбоза кристаллизуется, редуцируетъ слабо, вращаетъ влѣво. Сорбоза усваивается хуже левулезы (около 65%).

Левулеза обладаетъ шестью атомами углерода, при чемъ три изъ нихъ асимметричны. Какъ это видно изъ выше приведенныхъ

<sup>1)</sup> Cremer, l. c.

<sup>2)</sup> Röhm ann, Biochemie. S 128.



формуль, у вѣхъ трехъ асимметрическихъ углеродовъ левулезы расположеніе Н и ОН одно и тоже какъ и у соответственныхъ асимметрическихъ углеродахъ глюкозы. У сорбозы у одного изъ асимметрическихъ углеродовъ иное расположеніе Н и ОН, чѣмъ у левулезы и способность ея къ усвоенію сравнительно съ левулезой ниже почти на одну треть.

Пятиатомные сахара—альдопентозы имѣютъ три асимметрическихъ углерода, соответственно чему имъ свойственны 8 изомеровъ. Наиболѣе изучены арабиноза и ксилоза.

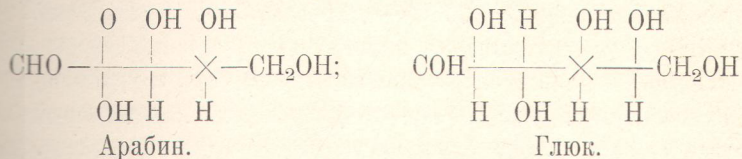
Арабиноза и ксилоза играютъ опредѣленную роль въ углеводномъ обмѣнѣ веществъ въ растительномъ и животномъ организмѣ.

При диабетѣ нерѣдко онѣ выдѣляются съ мочей на ряду съ глюкозой, рѣже самостоятельно, при такъ называемой пентозуріи.

d-Арабиноза и d-ксилоза не подвергаются броженію и плохо усваиваются. При введеніи ихъ въ организмъ per os или подкожно, онѣ почти въ половинномъ количествѣ выводятся обратно.

Въ составъ пентозной молекулы входятъ пять атомовъ углерода, три изъ которыхъ асимметричны.

Расположеніе Н и ОН у асимметричныхъ углеродовъ иное, нежели у глюкозы, напримѣръ у d-арабинозы и d-глюкозы:



Сопоставляя отношеніе изолированного сердца къ различнымъ сахарамъ съ присущими имъ химическими особенностями, можно подмѣнить опредѣленную между ними зависимость.

Структура молекулы глюкозы и манозы тождественны, но конфигурація нѣсколько отлична: у четвертаго асимметрическаго углерода манозы расположеніе Н и ОН различное, этого достаточно, чтобы сердце отмѣтило эту особенность.

Левулеза имѣетъ шесть углеродныхъ атомовъ, изъ которыхъ только три асимметричны (у глюкозы и манозы—четыре), но у вѣхъ трехъ расположеніе Н и ОН то же, что и у глюкозы, сердце безразлично относится къ этому: левулеза не можетъ полностью замѣнить глюкозы, но идетъ въ параллель съ манозой, имѣющей у соответственныхъ асимметрическихъ углеродовъ одинаковое съ левулезой расположеніе Н и ОН.

Пентозы имѣютъ однимъ углероднымъ атомомъ меньше, асим-



метрическихъ изъ нихъ три, такъ же какъ и у левулезы, но расположение Н и ОН у этихъ асимметрическихъ углеродовъ иное.

Эта особенность уже совершенно лишаетъ пентозы способности поддерживать дѣятельность сердца, иначе—служить ему питательнымъ матеріаломъ.

Слѣдовательно - условія ассимиляціи протоплазмой мышечной ткани опредѣленнаго вида сахара стоятъ въ зависимости отъ числа углеродовъ, входящихъ въ составъ молекулы, отъ структуры молекулы и особенно отъ ея конфигураціи.

Кромѣ вышеприведенныхъ выводовъ чисто біологическаго характера, на основаніи нашихъ опытовъ, можно подойти къ болѣе или менѣе вѣроятному объясненію нѣкоторыхъ явленій изъ области патологіи углеводнаго обмѣна веществъ.

При нарушеніи правильнаго теченія углеводнаго обмѣна, т. е., при діабетѣ, въ мочѣ могутъ появляться всѣ виды изслѣдовавшихся нами сахаровъ или каждый въ отдѣльности, или одинъ изъ нихъ преимущественно, другіе же въ качествѣ сопутствующихъ. Появленіе сахара въ мочѣ сопровождается повышеніемъ содержанія его въ крови <sup>1)</sup>. Нормально по В. Наунуну <sup>2)</sup> въ крови здороваго чловѣка опредѣляется содержаніе глюкозы между 0,07%—0,1%; по Sternу и Н. Liefmannу <sup>3)</sup> 0,065%—0,1%; А. Hollinger <sup>4)</sup> и W. Weiland <sup>5)</sup> устанавливаютъ среднюю величину 0,085%, что приблизительно соотвѣтствуетъ концентраціи глюкозы, найденной эмпирическимъ путемъ наиболѣе подходящей для Ringer-Locke'овской жидкости, примѣняемой для искусственнаго питанія изолированнаго сердца.

Въ какомъ видѣ глюкоза циркулируетъ въ крови, къ окончательному выводу еще не пришли. Болѣе старые авторы полагали, что глюкоза въ крови находится не въ свободномъ состояніи,—по Loewi <sup>6)</sup> въ коллоидальной формѣ, по Pavy <sup>7)</sup>—въ видѣ слабаго со-

<sup>1)</sup> C. Noorden, Handb. der Path. d. Stoffw. Berlin. 1906.

<sup>2)</sup> Naunyn, Diabetes mellitus. II. Aufl. S. 190. Wien 1906.

<sup>3)</sup> Liefmann u. Stern, Ueber Glykämie u. Glykosurie. Bioch. Zeitschr. I. 299. 1906.

<sup>4)</sup> Hollinger, Ueber die Verteilung des Zuckers im Blut. Bioch. Zeitschr. 17. I. 1903.

<sup>5)</sup> Weiland, Ueber den Einfluss ermüdender Muskelarbeit auf den Blutzuckergehalt. Arch. f. Klin. Med. 92. 223. 1908.

<sup>6)</sup> Loewi, Unters. z. Physiologie u. Pharmakologie der Nierenfunktion. Arch. f. experim. Pharmak. 48 410. 1902

<sup>7)</sup> Pavy, On Carbohydrate Metabolism. London. 1906.



единенія съ другими веществами. Но подобныя предположенія прямыхъ доказательствъ не нашли.

Большинство позднѣйшихъ авторовъ рѣшительно стоятъ за то, что виноградный сахаръ (глюкоза) находится въ крови въ свободномъ состояніи въ видѣ простого раствора L. Ascher <sup>1)</sup>, F. Schenck <sup>2)</sup>, L. Michaelis u. Rona <sup>3)</sup>. На ряду съ глюкозой въ нормальной крови опредѣляются также незначительныя количества левулезы (C. Noorden), (H. Strauss u. C. Neuberg).

При діабетѣ содержаніе сахара въ крови опредѣляется въ среднемъ отъ 0,15<sup>0</sup>/<sub>0</sub> до 0,2<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, даже иногда, особенно при осложненіи со стороны почекъ до 0,3<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

На то, какое значеніе можетъ имѣть для организма повышеніе содержанія сахара въ крови, указаній нѣтъ, скорѣе этому обстоятельству особаго значенія не придаютъ.

Происхожденіе наблюдающихся часто при діабетѣ слабости сердечной мышцы и общей мускулатуры, перерожденія сосудовъ, пониженія резистентности тканей объясняютъ обстоятельствами ничего общаго съ повышеніемъ сахара въ крови не имѣющими (Noorden) <sup>4)</sup>.

Казалось бы, что столь незначительное повышеніе сахара въ крови діабетиковъ, не должно было имѣть особаго значенія, но если припомнить данныя изъ нашихъ опытовъ, то это предположеніе можетъ нѣсколько измѣниться.

Какъ мы видѣли выше, для того, чтобы поддерживать продолжительное время правильную и интенсивную работу сердца, необходимо, чтобы глюкоза входила въ составъ питательной жидкости въ строго опредѣленной концентраціи, близкой къ той, въ которой этотъ видъ сахара находится въ крови здороваго человѣка. Отклоненіе ея отъ этой нормы, въ смыслѣ повышенія, отражается неблагоприятно на работѣ сердца.

При концентраціи 0,3<sup>0</sup>/<sub>0</sub> амплитуда падаетъ и сердечная мышца довольно скоро ослабѣваетъ, болѣе того, утомленное сердце подобнымъ же образомъ реагируетъ и на меньшее повышеніе concentra-

<sup>1)</sup> Ascher, Ueber das physikalisch-chemische Verhalten des Zuckers im Blute. Zentralbl. für Physiol. 1905. S. 449.

<sup>2)</sup> Schenck, Ueber das Verhalten des Traubenzuckers zu den Eiweisskörpern. Pflüger's Arch. 46. 607. 1891.

<sup>3)</sup> Michaelis u. Rona, Unters. über den Blutzucker. Zeitschur. f. Bioch. XIV, 476. 1908.

<sup>4)</sup> C. Noorden, l. c.



ції. При длительномъ пропусканіи повышенной концентраціи или при повторномъ уже не удается возстановить его работы даже длительнымъ промываніемъ нормальной питательной жидкостью. Кроме того при длительномъ пропусканіи глюкозы въ повышенной концентраціи не рѣдко наблюдаются аритміи, что показываетъ на ея токсическое дѣйствіе на сердце при концентраціи выше 0,1%.

Это явленіе вполне согласуется съ современнымъ ученіемъ о питательныхъ веществахъ въ общемъ смыслѣ и ядахъ, различающемъ ихъ не въ качественномъ, а въ количественномъ смыслѣ: одно и то же вещество можетъ быть въ опредѣленномъ соотношеніи къ воспринимающей его протоплазмѣ питательнымъ веществомъ—при нарушении этого соотношенія—ядомъ (Кравковъ) <sup>1)</sup>.

Зависимость слабости сердца, равно какъ и общей мышечной системы отъ общихъ причинъ, вызывающихъ явленіе, именуемое діабетомъ, усматриваютъ въ томъ, что когда подъ вліяніемъ діетическихъ и другихъ мѣропріятій явленія діабета стихаютъ, то повышается, какъ мышечный тонусъ, такъ и тонусъ сердца (С. Noorden) <sup>2)</sup>.

Фактъ этотъ общеизвѣстенъ, но толкованіе его можетъ быть и иное, если не въ цѣломъ, то отчасти.

Подъемъ мышечнаго тонуса можетъ также зависеть отъ того, что подъ вліяніемъ діетическихъ мѣропріятій понижается содержаніе сахара въ крови, а слѣдовательно, понижается и его отравляющее свойство. Тѣмъ болѣе это вѣроятно, что терапія діабета сводится не къ причинному лѣченію, а къ органиченію подвоза углеводосодержащихъ веществъ и, тѣмъ самымъ къ ограниченію избыточной продукціи непотребляемаго въ организмѣ сахара. Уменьшая притокъ углеводовъ извнѣ и тѣмъ понижая патологически повышенное содержаніе сахара въ крови, мы достигаемъ того, что наблюдаемъ въ экспериментѣ при отмываніи сердца, отравленнаго избыточной концентраціей сахара, т. е., поднимаемъ его тонусъ.

Такимъ образомъ, съ точки зрѣнія эксперимента, слабость сердца и мышечной системы, наблюдаемая при діабетѣ, на ряду съ другими обстоятельствами, необходимо стоитъ въ связь также и съ повышеніемъ содержанія сахара въ крови и его отравляющимъ, мышечную ткань, дѣйствіемъ. Хотя содержаніе сахара въ крови діабетиковъ, по даннымъ литературы, и не достигаетъ высокихъ предѣловъ, тѣмъ не менѣе оно, имѣя хроническій характеръ, можетъ все

1) Н. П. Кравковъ, Основы фармакологіи.

2) С. Noorden, l. c.



не справлять организмъ. Подобное предположеніе подтверждается фактомъ, что сердце реагируетъ и на незначительное повышеніе концентрации сахара въ питательной жидкости, особенно, когда оно уменьшено.

Вопросъ о роли пентозъ въ жизни животнаго организма сравнительно новый и мало изученный, ибо открытіе пентозъ Kiliani, какъ известно, и болѣе подробное изслѣдованіе ихъ E. Fisher'омъ относятся къ недалекому прошлому.

Открытіе Salkowski'мъ и Iastrowitz'емъ <sup>1)</sup> въ мочѣ нѣкоторыхъ больныхъ присутствія пентозъ показало ошибочность существовавшего до того времени взгляда, что пятиатомные сахара присущи только растительному царству и чужды животному организму. Примѣненіе для открытія пентозъ специальныхъ реакцій, дающихъ возможность отличить ихъ отъ другихъ сахаровъ, показало на сравнительную частоту сопутствія ихъ глюкозы при діабетѣ, а также и на существованіе отдѣльнаго вида нарушенія углеводнаго обмѣна веществъ — пентозуріи или, по нѣкоторымъ авторамъ (Н. П. Кравковъ) <sup>2)</sup>, особаго вида діабета, съ присущимъ ему патологически повышеннымъ образованіемъ пентозъ.

Какъ на источникъ образованія пентозъ впервые Hammarsten <sup>3)</sup> указалъ на нуклеопроteidъ поджелудочной железы; Blumenthal <sup>4)</sup> нашелъ, что нуклеопроteidы и другихъ органовъ могутъ служить матеріаломъ для образованія пентозъ. Всестороннее изслѣдованіе вопроса о происхожденіи пентозъ показало на широкое распространеніе ихъ въ животномъ организмѣ (Н. П. Кравковъ) <sup>5)</sup> и что, слѣдовательно, источникъ образованія ихъ не можетъ ограничиваться опредѣленнымъ органомъ или опредѣленнымъ видомъ бѣлка, что пятиатомная углеводная группа, на ряду съ шестиатомной, входитъ въ составъ молекулы различныхъ видовъ бѣлковъ, что и указываетъ на общность происхожденія гликозуріи и пентозуріи: созданы условія въ организмѣ, при которыхъ отъ бѣлковой молекулы отщепляется шестиатомная углеводная группа—въ результатѣ будетъ гликозурія, отщепляется пятиатомная—появляется пентозурія.

<sup>1)</sup> Salkowski u. Iastrowitz, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1892, № 19, u. 32.

<sup>2)</sup> Н. П. Кравковъ, „Врачъ“, 1901 г. № 31.

<sup>3)</sup> Hammarsten, Zeitschr. f. physiologische Chemie, 1894. B. 19.

<sup>4)</sup> Blumenthal, Berl. k. Wochenschr. 1897, № 12.

<sup>5)</sup> Н. П. Кравковъ, l. c.



Есть указанія (Bial u. Blumenthal)<sup>1)</sup>, что при пентозуріяхъ въ крови появляются пентозы въ количествахъ близкихъ къ 0,1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, каковая концентрація пентозъ оказываетъ, по нашимъ опытамъ, на сердце угнетающее и отравляющее дѣйствіе еще въ большей мѣрѣ, нежели другіе виды сахаровъ. Слѣдовательно, все вышесказанное относительно значенія присутствія въ крови глюкозы, въ повышенномъ противъ нормы количествѣ, можетъ относиться также и къ пентозамъ.

---

1) Bial u. Blumenthal, Deutsche med. Wochenschr. 1901, S. 349.