

Къ вопросу о біологическомъ дѣйствіи Thorium X.

Вліяніе Thorium X на свертываемость крови.

Изъ эксперимент. біологическаго отдѣленія Патологич. Института въ Берлинѣ

Д. П. Гриневъ.

Экспериментальными изслѣдованіями біологическаго дѣйствія торія и его эманации Emsmann'омъ, Zoche, Minami, Kojo и друг. установлено, что торій его дериваты оказываютъ то или иное вліяніе какъ на самыя ткани животнаго, организма такъ и на ферментативные процессы.

Такъ, между прочимъ Minami нашелъ, что Thorium X активуруетъ, а при извѣстныхъ условіяхъ замедляетъ дѣйствіе пищеварительныхъ ферментовъ (pepsin, tripsin, Diastase) и оказываетъ довольно ясное вліяніе на аутолитическіе процессы (X лучи).

Не лишено было бы интереса прослѣдить также его вліяніе и на другіе ферментативные процессы, и при томъ не только *in vitro*, но главнымъ образомъ, *in vivo*. Это и побудило насъ заняться изученіемъ дѣйствія Thorium X и его эманации на процессы свертыванія крови. Результаты этого изученія приведены ниже, а теперь должно указать, что количественное опредѣленіе ферментативнаго процесса свертыванія крови производилось мною по извѣстному методу проф. Wohlgemuth'a.

Въ существенномъ методъ этотъ, аналогичный методу опредѣленія діастазы того же автора, состоитъ въ раздѣленіи фибриногена кровяной плазмы отъ фибринъ-фермента и въ послѣдующемъ затѣмъ смѣшиваніи ихъ, причемъ одинъ изъ нихъ (напр. фибриногенъ) берется въ постепенно уменьшающемся количествѣ, а другой (фибринъ—ферментъ) въ постоянномъ, и обратно. Подробности этого метода, полагаю, извѣстны.

Результаты опытовъ съ вліяніемъ Thorium X на свертываніе крови *in vitro* представлены въ таблицахъ № 1 и № 2. Въ первой изъ нихъ показаны колебанія фибриногена, во второй фибринъ—фермента.

Thorium X прибавлялся въ изслѣдуемый рядъ пробирокъ каплями, причемъ при вычисленіи М. Е. (единицъ) Thorium X каждая капля принималась равной $\frac{1}{20}$ куб. сант. Контроль находился въ другомъ ряду пробирокъ, куда вмѣсто Thorium X вливалось соотвѣтствующее количество 0,8% NaCl.

Количество фибриногена или фибринъ—фермента опредѣлялось степенью свертываемости и величиною свертка плазмы въ пробиркахъ. Употребляющіеся въ таблицахъ обозначенія показываютъ: 3+ полное свертываніе, такъ что при опрокидываніи пробирки содержимое не выливалось; 2+ почти полное свертываніе и при наклонѣ пробирки выжималось 2—3 капли жидкости; × частичное свертываніе, свертокъ плавалъ уже въ жидкости, += слѣды свертыванія въ видѣ небольшихъ хлопьевъ, взвѣшенныхъ въ жидкости; 0=полное отсутствіе всякихъ слѣдовъ свертыванія (ясная жидкость). Заключеніе въ скобки указанныхъ знаковъ обозначаетъ уменьшеніе соотвѣтствующаго значенія ихъ. Напримѣръ (×)—обозначаетъ свертокъ, который значительно больше чѣмъ +, но меньше чѣмъ ×.

Изъ таблицы № 1 и № 2 легко можно усмотрѣть, что при малыхъ сравнительно дозахъ Thorium X, приблизительно 4000—6000 М. Е. Thorium X прибавленныхъ въ пробирки съ испытуемой кровью, не наблюдается никакого вліянія его на количество фибриногена и фибринъ-фермента, а слѣдовательно и на самый процессъ свертыванія. (См. рубр. № 1 и 3).

При нѣсколько болѣе высокихъ дозахъ, доходящихъ до 8500 м. Е. Thorium X, замѣтно уже нѣкоторое усиленіе ферментативнаго процесса. Такъ, небольшой величины свертки наблюдаются уже въ тѣхъ пробиркахъ, въ которыхъ при контролѣ прозрачная жидкость (см. рубрики № 2, рядъ 7—8); да и въ самомъ ряду, какъ напр. въ табл. № 2 рубрики 2, въ пробиркахъ съ Thorium X величина свертка больше, чѣмъ въ соотвѣтствующихъ пробиркахъ контроля (проб. № 5, 6, 7).

При дозахъ въ 14000—14500 м. Е. намѣчается обратный процессъ—подавленіе ферментативнаго дѣйствія. Такъ, въ пробиркахъ съ Thorium X № 8 таблицы 1-й и №№ 7 и 9 таблицы 2-й

полное отсутствіе свертка, а въ соответствующихъ пробиркахъ контроля, хотя и слѣды свертка, но есть.

Максимальныя дозы въ 27,000—30,000 m. E. Thorium X не оказываютъ никакого вліянія на фибриногенъ и слегка увеличиваютъ количество фибринъ-фермента (см. проб. №№ 9—10, въ рубрик. 6—7 таблицы № 2). Въ общемъ, на ферментативный процессъ, онѣ дѣйствуютъ, повидимому, слегка ускоряющимъ образомъ. Суммируя все сказанное относительно опытовъ Thorium X *in vitro*, можно сказать, что Thorium X, введенный въ совершающійся *in vitro* ферментативной процессъ свертыванія крови, оказываетъ на него при опредѣленныхъ дозахъ то или иное вліяніе, хотя и весьма небольшое.

Опыты надъ изученіемъ вліянія Thorium X на свертываніе крови *in vivo* мы поставили на трехъ собачкахъ, небольшой величины (около 6 killo вѣсомъ), вводя имъ въ вену растворъ Thorium X и опредѣляя затѣмъ черезъ 1 часъ и черезъ 24 часа свертываемость ихъ крови при однихъ и тѣхъ же одинаковыхъ для всей этой работы условіяхъ титрованія фермента.

Собаки № 1 и № 2 тѣ же самыя, кровь которыхъ служила и при опытахъ съ вліяніемъ торія x на ферментъ *in vitro*. Собака № 3 была новая. Контролемъ поэтому для первыхъ двухъ служили данныя контролей опытовъ *in vitro* (см. табл. № 1 и № 2).

Изъ таблицы № 3, содержащей данныя изслѣдованій надъ собакой № 1, видно съ достаточной ясностью, 1) что Thorium X, введенный въ большихъ дозахъ въ вену животного, убиваетъ его въ теченіе сутокъ; другими словами, что вещество это ядовито и 2) что оно замѣтнымъ образомъ вліяетъ на ферментативные процессы, совершающіеся въ живомъ организмѣ. Тоже самое мы увидимъ и при обзорѣ опытовъ съ собаками № 2 и № 3 (см. ниже).

Въ частности, вліяніе Thorium X на кровесвертывающій ферментъ у собаки № 1 выразилось въ слѣдующемъ: первоначальное введеніе раствора Thorium X въ общій потокъ крови въ количествѣ 360,000 X E. (около 60000 m. E. на kilo вѣса) почти не оказываетъ никакого вліянія на свертываемость крови, если не принимать въ расчетъ весьма небольшое ускореніе ея по истеченіи 1 часа послѣ впрыскиванія торія x. Черезъ 24 часа она приходитъ къ нормѣ. Вторичное, черезъ 3 дня, введеніе Thorium X въ томъ же количествѣ уже оказываетъ замѣтное дѣйствіе. Оно выражается въ томъ, что черезъ 1 часъ послѣ впрыскиванія наступаетъ уменьшеніе ферментативнаго дѣйствія, кото-

рое однако пропадаетъ черезъ 24 часа послѣ введенія Thorium X въ вену. (См. таблицу № 3, рубрику № 2) и даже имѣетъ наклонность перейти въ противоположный процессъ: ускореніе ферментативнаго дѣйствія (пробирки №№ 7—10. фибринъ-фермента въ таблицѣ № 3 и №№ 7—8 фибриногена тамъ-же).

Впрыскиваніе громадной дозы въ 900,00 м. Е. Thor. X раствора вызываетъ, какъ сказано, смерть животнаго въ теченіе 12 час. и ясное ускореніе свертываемости крови, взятой для изслѣдованія часъ спустя послѣ введенія вещества.

(См. табл. № 3 рубрику 3, пробирки №№ 7—8).

Обзоръ нижепомѣщаемой таблицы № 4 съ данными опыта надъ второй собакой даетъ почти тѣже результаты.

Первое введеніе средней дозы въ 352,000 м. Е. Thorium X остается почти безъ вліянія на содержаніе фермента въ крови. Второе, послѣдовавшее черезъ 3 дня, впрыскиваніе, оставаясь безъ вліянія за часъ его воздѣйствія на организмъ животнаго, увеличиваетъ содержаніе фермента въ крови спустя 24 часа послѣ начала дѣйствія (см. табл. № 4, рубр. № 2, пробирки №№ 7—9).

Послѣдовавшіе черезъ 3-хъ дневные промежутки 3 и 4 впрыскиванія Thorium X въ вену животнаго уже ясно увеличиваютъ содержаніе фибринъ-свертывающаго фермента и фибриногена въ крови, увеличивая тѣмъ самымъ ея свертываемость (см. табл. № 4 рубр. 3 и 4, пробир. №№ 6—10).

Какъ показываетъ слѣдующая № 5 таблица, введеніе небольшой дозы Thorium X въ вену (168,000 м. Е. или приблизительно 28000 м. Е. kilo вѣса) вызываетъ небольшое увеличеніе фермента послѣ часового дѣйствія Thorium X, выравнивается затѣмъ и послѣ 24 час. дѣйствія кровь въ отношеніи содержанія свертывающаго фермента приходитъ къ нормѣ (см. табл. № 5 рубянку № 1).

Послѣдующее черезъ 3 дня введеніе вдвое большей дозы (340,000 м. Е.) вызвало у данной собаки явленіе, вполне аналогичное тому, что мы наблюдали у собаки № 1 послѣ вторичнаго впрыскиванія (см. табл. № 3, руб. 2). т. е. угнетеніе ферментативной способности черезъ 1 часъ послѣ впрыскиванія и усиленіе ея черезъ 24 часа. (См. табл. № 5 рубр. № 2).

Сводя всѣ данныя нашихъ опытовъ съ введеніемъ Thorium X въ вену животному, въ общемъ можно сказать, что при пов-

торномъ отравленіи животнаго организма Thorium X ферментативный процессъ свертыванія крови усиливается.

Выводы.

Растворъ Thorium X будучи прибавленъ въ опредѣленномъ количествѣ къ смѣси фибриногена и фибринъ-фермента, оказываетъ на свертываніе ихъ, хотя и весьма небольшое, но замѣтное вліяніе.

Растворъ того же Thorium X, введенный въ вену животному измѣняетъ свертываемость его крови, усиливая ее при повторныхъ впрыскиваніяхъ.

Опытъ съ Thorium x in vitro.

Фибриногенъ.

Таблица № 1.

1 к. с. Thor. X содерж. въ 0,9 NaCl m. E =		86500		86500		42600		93000		58800		110000		119000		Количе- ство фибрино- гена
Было прибавлено Thor. X капель		1		2		3		3		5		5		5		
Или m. E =		4225		8650		6390		13950		14700		27500		29750		
Съ или безъ Thor. X		безъ	съ	безъ	съ	безъ	съ	безъ	съ	безъ	съ	безъ	съ	безъ	съ	
	1	2+	2+	0	+	3+	2+	0	0	0	×	×	2+	2+	+	0,5
	2	3+	3+	3+	3+	3+	3+	0	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	0,25
	3	3+	2+	3+	3+	3+	2+	3+	2+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	0,12
	4	3+	2+	3+	3+	3+	2+	2+	×	3+	3+	3+	3+	2+	3+	0,06
	5	2+	×	2+	3+	2+	×	2+	×	2+	2+	2+	3+	2+	2+	0,03
	6	×	×	×	2+	×	×	×	+	2+	×	2+	2+	×	2+	0,015
	7	+	+	+	×	+	+	×	0	×	×	×	×	×	×	0,008
	8	+	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	×	+	×	0,004
	9	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	0,002
	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9,001
	11	0	0	0	0	0	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0,0005
	12	0	0	0	0	0	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0,00025
		Собака № 2		Собака № 2		Собака № 2		Собака № 1		Собака № 1		Собака № 1		Собака № 1		
		1		2		3		4		5		6		7		

Опыты съ thorium x in vitro.

Фибринъ—ферментъ.

Таблица № 2.

126

1 к. с. раств thor. х. содерж. въ 0,9% NaCl m. E =		86500		86500		42600		93000		58800		110000		119000		Количе- ство фибрины- ферментъ
Было прибавлено Thor. X капель		1		2		3		3		5		5		5		
Или m. E =		4325		8650		6390		13950		14700		27500		29750		
Съ или безъ Thor. х.		безъ	съ	безъ	съ	безъ	съ	безъ	съ	безъ	съ	безъ	съ	безъ	съ	
	1	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	0,5
	2	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	0,25
	3	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	0,12
	4	2+	2+	2+	3+	2+	2+	2+	×	2+	2+	2+	3+	2+	3+	0,06
	5	2+	2+	2+	3+	2+	2+	2+	+	2+	2+	2+	2+	2+	3+	0,03
	6	2+	×	×	2+	2+	2+	×	0	2+	2+	×	2+	2+	2+	0,015
	7	×	×	×	2+	×	×	+	0	×	×	×	×	×	2+	0,008
	8	+	×	+	2+	+	+	0	0	+	+	+	×	+	×	0,004
	9	0	+	0	×	0	0	0	0	+	0	+	+	+	+	0,002
	10	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	+	0	+	0,001
	11	0	0	0	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	0	0,0005
	12	0	0	0	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	0	0,00025
		Собака № 2		Собака № 2		Собака № 2		Собака № 1		Собака № 1		Собака № 1		Собака № 1		
		1		2		3		4		5		6		7		

Таблица № 3.

Опыты in vivo.

Собака № 1-й.

Фибриногенъ.

Впрыснуто Thor. X m. E.=	360,000		370,000		900,000		Количество фибрино- гена	Контроль	№№ проби- рокъ
П о с л ѣ:	1 час.	24 час.	1 час.	24 час.	1 час.	24 час.			
1-е вп. 17/vi (360,000 m. E.)	×	0	0	+	3+		0,5	×	1
2-е „ 20/vi (370,000 m. E.)	3+	3+	2+	3+	3+		0,25	3+	2
3-е „ 23/vi (900,000 m. E.)	3+	3+	3+	3+	3+		0,12	3+	3
Смерть 24/vi	3+	3+	3+	3+	3+		0,06	3+	4
	2+	3+	2+	2+	3+		0,03	2+	5
	2+	2+	2+	2+	3+		0,015	2+	6
	×	2+	×	2+	2+		0,008	×	7
	×	×	×	×	×		0,004	+	8
	×	+	0	+	×		0,002	+	9
	+	0	0	0	(×)		0,001	0	10
	0	0	0	0	0		0,9005	0	11
	0	0	0	0	0		0,00025	0	12
Фибринъ-фермегитъ.									
	3+	3+	3+	3+	3+		0,5	3+	1
	3+	3+	3+	3+	3+		0,25	3+	2
	2+	3+	3+	3+	3+		0,12	3+	3
	2+	3+	2+	3+	3+		0,06	2+	4
	2+	3+	×	3+	2+		0,03	2+	5
	2+	2+	×	2+	2+		0,015	2+	6
	+	2+	×	2+	2+		0,008	×	7
	+	×	+	×	2+		0,004	+	8
	+	+	0	+	×		0,002	+	9
	0	0	0	+	(×)		0,001	0	10
	0	0	0	0	0		0,0005	0	11
	0	0	0	0	0		0,00024	0	12

Опыты съ Th. x in vivo.

Собака № 2.

Фибриногенъ.

	№ 1		№ 2		№ 3		№ 4				
Впрыснуто Thor. X м. Е. =	352,000		315,000		590,000		546,000		Количе- ство фибрино- гена	Контроль	№ № опы- товъ
П о с л ъ	1 час.	24 час.	1 час.	24 час.	1 час.	24 час.	1 час.	24 час.			
Первое впрыск. 19/vi	2+	0	+	3+	0	2+	2+	3+	0,5	2+	1
Второе „ 21/vi	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3×	0,25	3+	2
Третье „ 24/vi	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	0,12	3+	3
Четвертое „ 26/vi	2+	3+	2+	2+	2+	3+	3+	3+	0,06	3+	4
Смерть собаки 28/vi	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	3+	0,03	2+	5
	×	×	×	×	2+	2+	2+	2+	0,015	×	6
	+	×	+	×	×	×	×	2+	0,008	+	7
	0	+	+	+	+	(×)	×	×	0,004	+	8
	0	0	0	+	+	(×)	+	×	0,002	0	9
	0	0	0	+	+	+	+	+	0,001	0	10
	0	0	0	0	0	0	0	+	0,0005	0	11
	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00025	0	12
Фибринъ-Ферментъ.											
	3+	2+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	0,5	3+	1
	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	0,25	3+	2
	3+	2+	2+	3+	3+	3+	3+	3+	0,12	3+	3
	3+	2+	2+	3+	2+	3+	2+	3+	0,06	2+	4
	2+	×	2+	2+	2+	3+	2+	3+	0,03	2+	5
	×	×	×	2+	×	2+	(2+)	2+	0,015	×	6
	×	+	×	×	+	2+	×	2+	0,008	×	7
	+	0	+	(×)	+	×	×	2+	0,004	+	8
	0	0	0	+	(+)	×	×	×	0,002	0	9
	0	0	0	+	0	+	(×)	(×)	0,001	0	10
	0	0	0	0	0	(+)	0	0	0,0005	0	11
	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00025	0	12

Таблица № 5.

Опыты съ Thor. x in vivo.

Собака № 3.

Фибриногенъ.

1 2 Угол № 3.

Вырынуто thor. X м. Е.	168,000		340,000				Контроль	№№ проб- рокъ	Количество фибри- ногена
П о с л ѣ:	1 час.	24 час.	1 час.	24 час.	1 час.	24 час.			
Первое выпрыск. 28/ви . . .	×	3+	0	0			×	1	0,5
Второе „ 1/ви . . .	3+	3+	3+	3+			3+	2	0,25
Смерть собаки 3/ви . . .	3+	3+	3+	3+			3+	3	0,12
	2+	2+	2+	2+			3+	4	0,06
	2+	2+	×	2+			2+	5	0,03
	×	×	(×)	×			×	6	0,015
	×	×	(×)	×			×	7	0,008
	(×)	+	0	(×)			+	8	0,004
	+	0	0	+			0	9	0,002
	0	0	0	0			0	10	0,001
	0	0	0	0			0	11	0,0005
	0	0	0	0			0	12	0,00025
Фибринъ-ферментъ									
	3+	3+	3+	3+			3+	1	0,05
	3+	3+	3+	3+			3+	2	0,25
	3+	3+	3+	3+			3+	3	0,12
	3+	2+	3+	3+			3+	4	0,06
	2+	2+	2+	2+			2+	5	0,03
	2+	×	×	×			2+	6	0,015
	×	×	+	×			×	7	0,008
	×	+	0	+			+	8	0,004
	(×)	+	0	0			+	9	0,002
	+	0	0	0			0	10	0,001
	0	0	0	0			0	11	0,0005
	0	0	0	0			0	12	0,00025