

До питання про дію речовин групи дигіталісу на судини ізольованих легенів.

П. І. Березанцев.

Фармакологічна лабораторія (зав.—проф. Г. Л. Шкавера)
Київського медичного інституту.

Препарати групи дигіталісу цілком себе виправдали при лікуванні хвороб серця. А тому не дивно, що всебічно вивчено дію цих речовин на організм. Про дію речовин групи дигіталісу ми маємо велику літературу. Але на деякі питання є ще й досі неоднакові погляди. Досить повно вивчено дію речовин групи дигіталісу на серце і на судини великого кола кровообігу, проте, як діють речовини групи дигіталісу на мале коло кровообігу і, зокрема, на судини легенів, це в літературі недосить висвітлено, а стан легеневих судин має велике значення для перебігу легеневих захворювань і для праці правого серця (Romberg *).

Зважаючи на те, що при захворюваннях серця ми часто застосовуємо препарати групи дигіталісу, цікаво, в якому стані перебувають судини легенів від цих препаратів, а також, які препарати з цієї групи доцільніше для хворого, в якого, крім хвороби серця, є ще захворювання легенів. Літературних даних про це надзвичайно мало, а ті, що є, суперечливі. Багато авторів, розглядаючи вплив речовин групи дигіталісу взагалі на судини, зовсім не порушують питання про вплив їх на судини легенів, інші ж (Gerhardt, Bock, Tigerstedt і Mellin) вказують, що ця група зовсім не впливає на судини легенів, а Cushny, François-Franck відзначають, що в невеличких концентраціях вона не змінює легеневих судин, а у великих — звужує і тому підвищує кров'яний тиск в легеневій артерії.

Зважаючи на це, ми, на пропозицію проф. Г. Л. Шкавера, і взялися вивчити дію речовин групи дигіталісу на легеневі судини.

Зміни судин під впливом речовин групи дигіталісу підтверджуються цінними дослідженнями Gottlieb'a і Magnus'a. І до них і після них було проведено багато досліджень різними авторами про вплив цих речовин на судини ізольованих органів (Donaldson, Stevens, Kobert, Pick, Kasztan, Стражеско, Шкавера, Закусов та ін.), які виявили, що дія ця може позначитися або на звуженні або на розширенні судин, а може і зовсім не позначитися, проте у дослідженнях Gottlieb'a і Magnus'a на живій тварині (у собак) відзначено дуже виразно вплив цих речовин а саме: звуження судин внутрішніх органів, що іннервуються п. splanchnico, і одночасно, як рефлекторне явище, маємо розширення периферичних судин. Gottlieb і Magnus своїми дослідженнями довели, що речовини групи дигіталісу спричиняють звуження судин не від впливу їх на центральну нервову систему (вазомоторний центр), а виключно від впливу їх периферично — на самі стінки судин.

Отже, речовини групи дигіталісу впливають на периферичні судини через периферичні вазомоторні центри в стінці судин, при чому в невеличких концентраціях вплив цей виявляється через вазодилататори, розширюючи судини, а далі — при довшій дії і міцнішій концентрації через вазоконстриктори, звужуючи судини. Виняток становить

* З технічних причин літератури до цієї статті не вміщено.—Ред.

дигітоксин, який в Gottlieb'a і Magnus'a і при незначних концентраціях через вазоконстриктори звужував судини як в органах черевної порожнини, так і на периферії тіла.

Шестаков своїми дослідженнями також доводить, що речовини групи дигіталісу в терапевтичних дозах ще не впливають безпосередньо на судини, а вплив їх на судини в таких дозах виявляється рефлекторно і залежить від стану рефлекторних процесів в організмі взагалі. Одночасне застосування різних наркотичних речовин, які ослаблюють нормальні рефлекторні процеси, перешкоджають терапевтичній дії наперсника і тому нерационально, як це ще вказав Huchard, одночасне їх вживання; навпаки, доцільно для кращої дії дигіталісу одночасно застосовувати речовини, що підвищують рефлекторну збудливість (камфору, кофеїн).

Іннервація легеневих судин не цілком з'ясована. Думки дослідників про існування вазомоторних нервів у легенях розбіжні. За деякими авторами вазоконстриктори проходять окремо від судин великого кола кровообігу, а саме—у блукаючому нерві. Більшість же авторів запевняють, що вазоконстриктори містяться в симпатичних легеневих нервах. Вазодилататори проходять як в симпатичних нервах, так і в блукаючому (Tigerstedt). Ромм, досліджуючи на собаках, способом вимірювання, швидкості течії крові в легеневих судинах при ваготомії і подразненні периферичного кінця *n. vagi*, дійшов висновку, що важко припустити, щоб в *n. vagi* були волокна для легеневих судин. Blanc і Lind van Wyngaarden в результаті дослідження над ізольованими легенями kota і подразнення *n. vagi* і *ganglion stellatum* дійшли висновку, що легеневі судини мають вазомотори і що вазодилататори йдуть до легенів у *n. vagi*, а вазоконстриктори йдуть від симпатичної системи через *ganglion stellatum* у своєму постгангліонарному волокні до легенів. М. П. Кравков, Березін, досліджуючи вплив на легеневі судини симпатикотропних і парасимпатикотропних фармакологічних речовин, дійшли висновку, що симпатична система легенів, якщо не виключно, то переважно має вазодилататори; вазоконстриктори належать переважно до парасимпатичної нервової системи—до *n. vagi*.

Кравков, Березін у своїх дослідженнях, впливаючи симпатикотропними і ваготропними речовинами, здобули однаковий ефект на легеневи судинах і на коронарних судинах серця, а тому вони доходять висновку, що, можливо, іннервація легеневих судин однакова з іннервацією коронарних судин серця. Тим то важливо знати, як же впливають речовини групи дигіталісу на коронарні судини серця. Тут треба відзначити, що про вплив на коронарні судини серця є досить багато досліджень порівняно з кількістю досліджень про вплив цієї групи дигіталісу на легеневі судини.

На підставі даних Стражеска, Каковського, Абдулава на коронарні судини серця речовини групи дигіталісу впливають не так, як на периферичні судини: в різних авторів строфантин виявляв то звужувальну, то розширювальну дію, тоді як дигітоксин у всіх авторів на коронарні судини впливав звужувально.

Вплив хемічних речовин на легеневі судини має бути відмінний від впливу їх на судини великого кола кровообігу уже тим, що, крім можливої іншої іннервації легеневих судин, вони мають також відмінну будову. Легенева кровоносна система—це простора, з незначним опором система, значно коротша і з легшими умовами витікання, а тому правий шлуночок для підвищення своїм скороченням кров'яного тиску в легеневи судинах має невеличке значення (Tigerstedt). Легеневі артеріоли широкі і мають у своїх стінках тільки незначну кількість мускульних волокон.

Свої дослідження перевірки впливу речовин групи дигіталісу на судини легенів ми провадили на ізольованих легенях кролика та kota за способом Березіна.

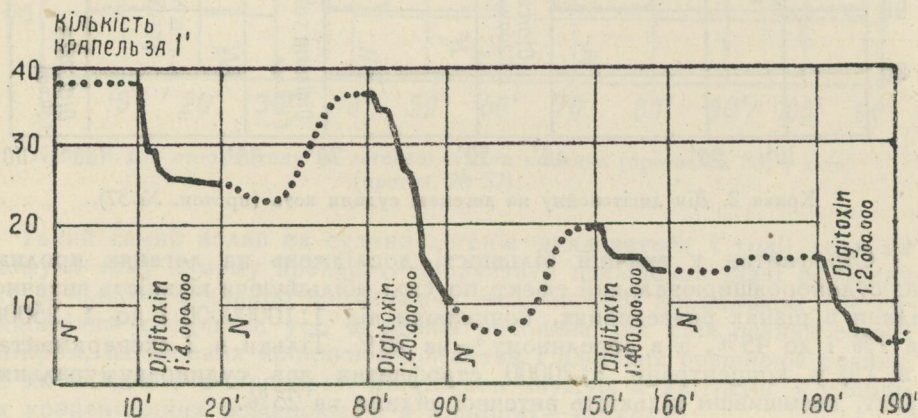
Для наших досліджень ми взяли такі препарати:

Препарати	Розведення
Digitoxin Merck'a	1:40000000 — 1:50000
Digitalin „	1:4000000 — 1:10000
Strophanthin „	1:2000000 — 1:20000
Adonidin „	1:100000 — 1:1000

Для контролю реактивності судин ми взяли препарати, які звужують судини: нікотин 1:1000, барій-хлорид 1:1000, а які розширюють судини: натрій-нітрит 1:200, кофеїн 1:1000.

Усього проведено 115 досліджень на глікозиди групи дигіталісу, з них: на дигітоксин—27, дигіталін—37, строфантин—31 і адонідин—20. Дослідження провадилося на ізольованих легенях 37 кроликів і на легенях 9 котів. На одному і тому самому препараті легенів іноді робилося кілька досліджень як однієї і тієї самої речовини різної концентрації, так і різних речовин.

Наші дослідження виявили, що дигітоксин на легенях кролика як своєю силою, так і сталістю дії дає найбільший судинозвужувальний ефект, порівнюючи з іншими глікозидами цієї групи. Дигітоксин виявляє судинозвужувальний ефект уже в концентрації 1:40000000, зменшуючи кількість витечної рідини від 8 до 80%, а в середньому на 35%. Звужувальний ефект виявляється при всіх розведеннях, по силі своєї дії



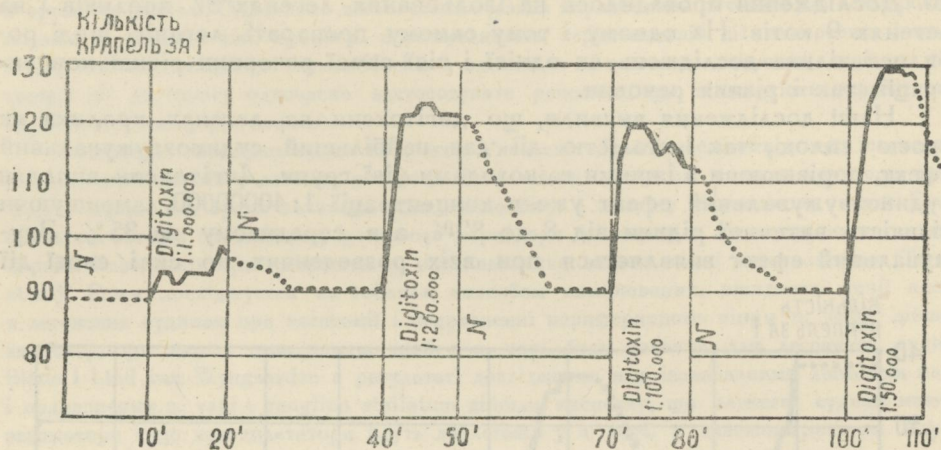
Крива 1. Дія дигітоксину на легеневі судини кролика (проток. № 16).

точно не відповідаючи пропорціональності ступеня розведення. Слабкіші концентрації вже ніяк не впливають і не дають судинорозширювального ефекту. При користуванні дигітоксином було помічено, що він довго діє в легеневих судинах, важко відмивається; коли повторно пропускати його, тоді він ще сильніше звужує, навіть при меншій концентрації, і тим важче його тоді відмити (крива 1).

На легенях же kota у розведенні 1:20000000 дигітоксин виявив в одному тільки дослідженні незначний судинозвужувальний ефект, зменшуючи кількість витечної рідини тільки на 4%, в інших же 14 експериментах така сама концентрація і навіть менша (1:40000000 і 1:80000000) дала судинорозширювальний ефект, збільшивши кількість витечної рідини на 10%; чим міцніша концентрація (1:1000000, 1:200000, 1:100000, 1:50000), тим більше виявлявся судинорозширювальний ефект, більше витікало рідини за 1 хвилину — від 10 до 62% (крива 2).

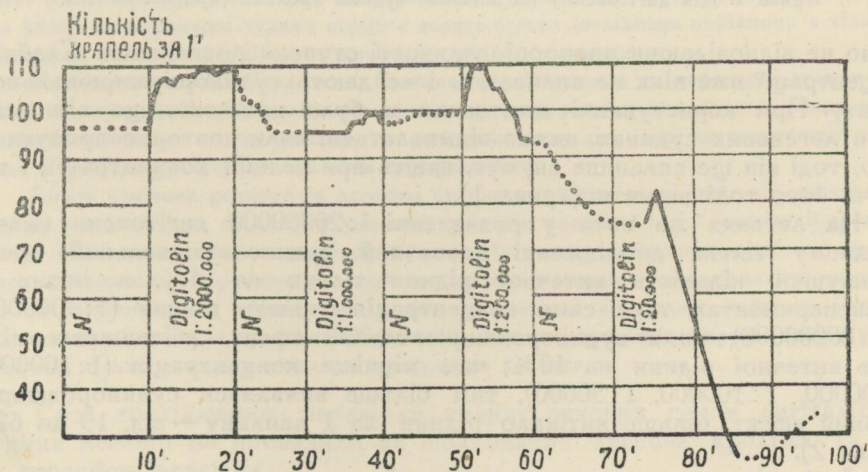
Дигіталін виявив на судини легенів кролика судинозвужувальний ефект в концентраціях значно міцніших, ніж дигітоксин (1:200000), даючи зменшення кількості витечної рідини від 2 до 95%, а в середньому на всі дослідження на 52% і тільки у 2 дослідженнях (з 22) на легенях кролика дав незначний судинорозширювальний ефект в концентрації 1:100000, збільшивши кількість витечної рідини на 4%. У слабкіших від 1:200000 концентраціях на легеневі судини кролика не виявив ніякого впливу.

На легенях kota дигіталін у концентраціях 1:2000000 і слабкіших або не виявляв ніякого впливу, або виявляв незначний судинорозширювальний ефект, у міцніших же концентраціях (1:200000 — 1:10000) судинозвужувальний ефект, зменшивши кількість витечної рідини на 54—60% (крива 3).



Крива 2. Дія дигітоксину на легеневі судини kota (проток. № 37).

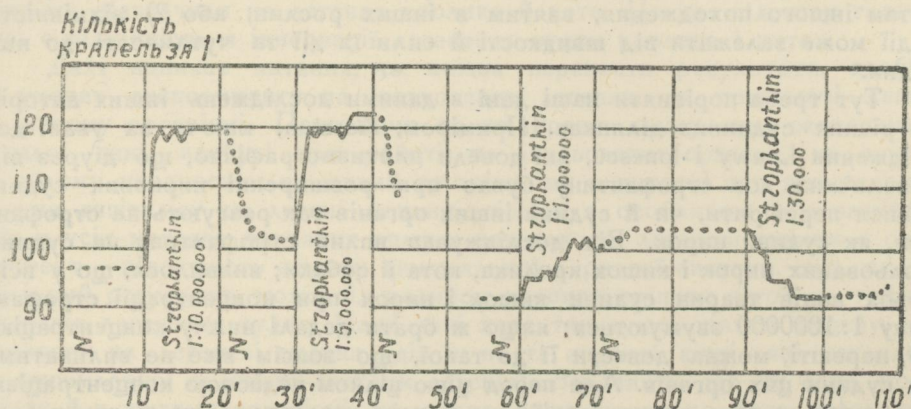
Строфантин у значній більшості досліджень на легенях кролика дав судинорозширювальний ефект, по силі збільшуючи кількість витечної рідини в різних розведеннях, починаючи від 1:10000000 і до 1:25000, на 7% і до 45%, а в середньому — на 20%. Тільки в 2 експериментах (з 15) у концентрації 1:20000 строфантин дав судинозвужувальний ефект, зменшивши кількість витечної рідини на 25%.



Крива 3. Дія дигіталіну на легеневі судини kota (проток. № 36).

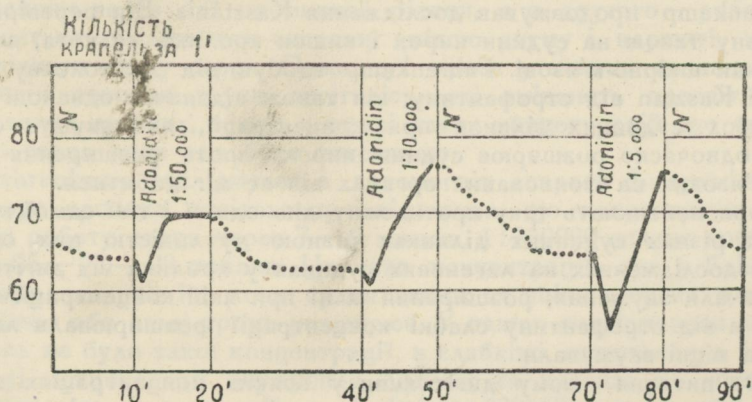
На легенях kota строфантин у неміцній концентрації також дав судинорозширювальний ефект і тільки в міцній концентрації (1:30000) дав незначний судинозвужувальний ефект, зменшивши кількість витечної рідини на 10%. Будької відмінності в дії на легеневі судини кролика і kota від строфантину не відзначено (крива 4).

Адонідин у всіх експериментах як на легенях кролика, так і на легенях kota, дав виразний судинорозширювальний ефект у всіх концентраціях (1:1000000—1:1000), при чому розширення виявлялось у збільшенні виточної рідини від 4 до 97%, в середньому — на 53% (крива 5).



Крива 4. Дія строфантину на легеневі судини кролика (проток. № 33) і kota (проток. № 37).

Такий самий вплив на судини легенів виявляється і тоді, коли на одному й тому самому препараті пропускати послідовно різні речовини одну за одною, звичайно промиваючи після кожної нормальним Рінгер-Локківським розчином; усе ж кожна речовина дає свій певний ефект. Приміром, на легенях кролика строфантин і адонідин розширює судини, тоді як на цьому ж препараті дигітоксин звужує, а дигіталін у слабкіших концентраціях розширює, а в міцніших—звужує.



Крива 5. Дія адонідину на легеневі судини кролика (проток. № 30).

На препаратах легенів kota послідовне пропускання різних глікозидів також виявило своєрідну дію. Тоді як строфантин у різних розведеннях і адонідин розширювали судини, дигіталін то звужував, то розширював, а дигітоксин завжди в різних концентраціях розширював легеневі судини.

Здобувши такі дані при пропусканні глікозидів групи дигіталісу крізь судини легенів кролика й kota, ми поставили собі перше питання—

чому один препарат дигіталісу (дигітоксин і дигіталін) звужує, а належні до тієї ж групи строфантин і адонідин розширюють легеневі судини кролика. Тут можна сказати згодом: 1) або судинозвужувальний ефект властивий дигітоксину і дигіталіну, як препаратам власне наперсника, як окремі рослини, і невластивий строфантину і адонідину, як препаратам іншого походження, взятим з інших рослин, або 2) відмінність у дії може залежати від швидкості й сили їх дії та чутливості до них судин.

Тут треба порівняти наші дані з даними досліджень інших авторів на різних судинних ділянках. Приміром, Kasztan, маючи на увазі дослідження Loewy і Ionescu, які довели плетизмографічно, що діурез від невеличких доз строфантину буває при розширенні ниркових судин, взявся перевірити, чи й судини інших органів так реагують на строфантин, як судини нирок. Він досліджував вплив строфантину на судини ізольованих нирок і кишок кролика, kota й собаки; виявилось, що у всіх трьох видів тварин судини кишок і нирок при концентрації строфантину 1:1000000 звужуються; якщо ж брати дедалі нижчу концентрацію, то, нарешті, можна довести її до такої, що зовсім вже не впливатиме на судини цих органів. Але перед цією цілком недіючою концентрацією вклинюється зона концентрації, яка в усіх досліджуваних ділянках розширювала судини. Ця зона розширювальної дії строфантину на судини нирок ясно ширша, ніж на судини кишок, тобто чутливість судин нирок до розширювальної дії строфантину більша, а чутливість до скорочення їх менша, ніж чутливість судин кишок. Тим то концентрація строфантину, яка звужує судини кишок, одночасно розширює судини нирок. Приміром, на судинах нирок у котів, кроликів та собак зона звужувальної концентрації простягається до 1:1000000, а зона концентрації 1:1700000—1:2000000 розширює, а 1:4000000 вже не діє; судини ж кишок безумовно звужує концентрація 1:1000000, також і 1:1700000, а вже 1:2000000 розширює; розширює також і концентрація 1:4000000, яка на судини нирок вже зовсім не впливає.

Fahrenkamp продовжував дослідження Kasztan'a. Він перевіряв дію дигітоксину також на судини нирок і кишок кролика та kota, а також і на судини шкірно-м'язові. Fahrenkamp здобув від дигітоксину такі ж дані, як і Kasztan від строфантину; він також відзначив однакові відношення обох судинних ділянок при концентрації, яка звужує судини кишок і одночасно розширює судини нирок, проте розширення судин шкірно-м'язових на ізольованих органах він не міг добитися.

Автори пояснюють таку протилежну дію однієї і тієї самої концентрації на різних судинних ділянках різною чутливістю цих органів. У наших дослідженнях на легеневих судинах у кролика від дигітоксину ми відзначали звуження, розширення ж ні при якій концентрації не відзначали, а від строфантину слабкі концентрації розширювали легеневі судини, а міцні звужували.

Друге питання — чому дигітоксин у всяких концентраціях звужує легеневі судини кролика, а легеневі судини kota розширює. Це питання можна з'ясувати також специфічною дією речовин групи дигіталісу при певній концентрації на певні нерви, що іннервують легеневі судини. За теорією Tigerstedt'a, розширення судин, крім можливого паралічу вазоконстрикторів, зумовлюється також збуджувальною дією на вазодилататори, які є антагоністами вазоконстрикторів. Остроумов, Bowditch та інші довели, що вазодилататори чутливіші, ніж вазоконстриктори; отже, вони вже меншою концентрацією речовин можуть збуджуватися. Цим пояснюється різний вплив у Kasztan'a і Fahrenkamp'a на судини нирок і кишок різної концентрації строфантину і дигітоксину: слабка

концентрація вже виявила вплив на вазодилататори, а потім міцніша концентрація виявила вплив і на вазоконстриктори, які своєю функцією перевищують вазодилататори.

Що речовини групи дигіталісу впливають на нерви, які іннервують легеневі судини, доводиться також тією відмінністю в дії дигітоксину, яку ми відзначили на легенях кролика й kota. Це дає підставу гадати, що є відмінність в іннервації легеневих судин кролика і kota.

Далі виникає питання, чи можна перенести результати, здобуті в умовах експерименту на ізольованих легенях, на працюючі легені в живому організмі. Пристаючи на поширену думку, що експериментальні дані, здобуті при роботі на ізольованих органах, не можна в цілому переносити на живий організм, ми в питанні про дію речовин групи дигіталісу на легені повинні підійти з особливою обережністю, бо в усіх методах вивчення впливу речовин на легеневі судини є один дефект — відсутність впливу центральної нервової системи, яка, як загальний регулятор, може під впливом речовин змінити в той чи той бік просвіт легеневих судин. Наші дані характеризують тільки місцеву дію речовин на легеневі судини (дія їх на ті нервові кінці, які закладені в мускулатурі судинної системи легенів). Запевняти, що те саме може бути й в живому організмі, не можна, якщо взяти до уваги зазначені вище особливості в нашій методиці, а також і дані Gottlieb'a і Magnus'a про залежність дії цих речовин від стану рефлекторних процесів в організмі.

Виникає ще третє питання — чи розглянені впливи на легеневі судини можна відзначити від таких концентрацій речовин групи дигіталісу, якими ми користуємося насамперед при впливі на серце. Тут ми можемо порівняти чутливість легеневих судин до цих речовин з чутливістю до них серця на основі дослідження на ізольованому серці. Правда, тут можна дати тільки грубе порівняння, бо в даному разі застосовуються різні методи дослідження і різні способи вимірювання зміни в цих органах: з одного боку, зміна просвіту судин вимірюється протіканням через неї промивної рідини, а з другого — робота серця вимірюється збільшенням систоли, зміною ритму і, нарешті, настанням систолічного спину серця. Отже, тут треба уточнити питання: чи концентрації речовин групи дигіталісу, які змінюють просвіт судин на ізольованих легенях, є вже в сфері таких концентрацій, що для ізольованого серця вона вже буде токсичною.

Fahrenkamp досліджував з допомогою апарата Langendorf'a вплив на серце кролика дигітоксину і відзначив, що концентрація 1:170000 спиняє роботу серця через 7—9 хвилин, 1:330000 спиняє роботу серця через 25—27—29 хвилин. Це така концентрація, яка у Fahrenkamp'a як в кролика, так і в kota, судин кишок не змінює, судин ж нирок теж не змінює або іноді трохи розширює. У наших дослідженнях на легенях кролика не було такої концентрації, а слабкіші, починаючи з 1:1000000, і усі ці концентрації звуужували судини; на судинах же kota в наших дослідженнях концентрації як міцніші (1:330000), так і слабкіші завжди розширювали легеневі судини kota. Концентрації ж 1:666000, які зовсім не впливають на судини нирок і кишок як в кролика, так і в kota, в Fahrenkamp'a не спричиняли протягом довгого часу спину серця. У наших же дослідженнях з судинами легенів, як зазначено вже, значно слабкіші концентрації дигітоксину спричиняють в кролика звууження судин, у kota — розширення їх.

Fahrenkamp додає, що зміна судин від дигітоксину настає не зразу, а через 5—10 хвилин пропускання. Тільки тоді виявляється його дія; при повторному пропусканні дія його виявляється ще сильніше. Це

помічено також і нами на дослідженнях з легеневиими судинами. Пропускаючи довгий час через судини нирок і кишок концентрацію дигітоксину 1:330000, Fahrenkamp відзначив розширювальний вплив дигітоксину на судини нирок і звужувальний вплив на судини кишок. Пропускаючи через серце дигітоксин такої самої концентрації протягом такого часу, коли відзначалася дія на судини нирок і кишок, цей автор констатував, що серце ще продовжувало битися цілком правильно і системи його були підсилені. Отже, Fahrenkamp вважає, що терапевтичний вплив дигітоксину на серце можна вважати при такій концентрації, при якій одночасно звужуються кишкові судини і розширюються ниркові, а за нашими дослідженнями (на додаток до цього) терапевтична дія при такій концентрації в кролика звужує легеневі судини, а в kota — розширює.

Отже, звідси можна зробити висновок, що легеневі судини чутливіші до дигітоксину, ніж судини нирок і кишок. Це виявляється зміною в них від значно менших доз і концентрацій, ніж ті, які спричиняють зміни в роботі серця, але не спиняють його, тобто які ще можна вважати за терапевтичні.

Такі самі результати здобула Gross-Schmitzdorf з строфантином на ізольованому серці кролика. Концентрації строфантину 1:1250000 спиняють серце після 18 хвилин; концентрації 1:2500000 — після 26 хвилин; 1:4000000 — після 30—60—68 хвилин і 1:8000000 не спиняють серця протягом 3-4 години. Концентрація ж 1:2500000 в Kasztan'a розширює ниркові судини, а судини кишок — звужує; судини ж легенів у наших дослідженнях розширювала. Концентрації ж 1:8000000, які не спиняють серця, але дають зміни в ньому, на судини нирок не впливають, на судини кишок впливають розширювально; на судини ж легенів, за нашими дослідженнями, як в kota, так і в кролика впливають розширювально. Отже, легеневі судини й до строфантину чутливіші, ніж судини нирок і кишок.

Результати дослідження впливу дигіталіну можна порівнювати з результатами дослідження впливу його на серце в Каковського. У Каковського дигіталін 1:16000000 майже зовсім не впливає на роботу серця кролика; при концентрації 1:13000000 дигіталін починав впливати, а при концентрації 1:2500000 через 9 хвилин відзначалась аритмія. У наших дослідженнях такі концентрації на судинах легенів кролика ще не спричиняють виразної дії, а в kota такі концентрації іноді звужують судини, а іноді розширюють їх.

Результати дослідження адонідину також можна порівнювати з результатами дослідження впливу його на серце в Каковського. У Каковського адонідин в концентрації 1:10000 через 2,5 хвилини спричиняє аритмію серця і спин його, при концентрації 1:200000 відзначається ще токсичний вплив, а при концентрації 1:500000 адонідин впливає терапевтично. У наших дослідженнях такі концентрації дають судинорозширювальний ефект на легеневих судинах.

Висновки.

1. Адонідин (1:1000000—1:1000) і строфантин (1:20000000—1:50000) легеневі судини кролика й kota не тільки не звужують, а, навпаки, розширюють.

2. Дигіталін звужує легеневі судини кролика й kota при міцних концентраціях (1:200000—1:10000), а при неміцних концентраціях (1:2000000—1:1000000) розширює легеневі судини в kota, а в кролика не виявляє свого впливу.

3. Дигітоксин вже в дуже невеличких концентраціях (1:40000000) на судини легенів кролика впливає звужувально, а на судини легенів kota — розширювально: чим міцніша концентрація, тим сильніший розширювальний вплив.

4. Легеневі судини як кролика, так і kota, чутливі до дигітоксину і строфантину. Вони реагують на такі концентрації їх, які слід вважати за терапевтичні, тобто спричиняють зміни діяльності серця, але не спиняють його.

5. В іннервації легеневих судин кролика й kota є відмінність, що вимагає окремого експериментального дослідження.

К вопросу о действии веществ группы дигиталиса на сосуды изолированных легких.

Ф. И. Березанцев.

Фармакологическая лаборатория (зав. — проф. Г. А. Шкавера) Киевского медицинского института.

Согласно литературным данным вопрос о действии веществ группы дигиталиса на сосуды малого круга кровообращения, особенно на сосуды легких, является не изученным. Между тем для терапии важно, в каком состоянии находятся сосуды легких от таких часто применяемых при заболеваниях сердца препаратов, как препараты группы дигиталиса, когда у больного вместе с тем имеется и заболевание легких.

С этой целью мы занялись изучением действия веществ группы дигиталиса на сосуды изолированных легких кролика и кошки. Исследование мы производили по способу Березина.

В наших опытах исследованы такие препараты:

Название препарата	Разведения
Digitoxin Merck'a	1:40000000 — 1:50000
Digitalin „	1: 40000000 — 1:10000
Strophanthin „	1: 20000000 — 1:20000
Adonidin „	1: 1000000 — 1: 1000

Наши исследования показали, что дигитоксин на легких кролика по силе и постоянству действия дает наиболее сосудосуживающий эффект сравнительно с другими гликозидами этой группы. Дигитоксин проявляет сосудосуживающий эффект уже в концентрации 1:40000000. Этот эффект бывает при всех концентрациях, которые применялись нами, по силе действия точно не соответствуя пропорциональности степени разведения.

Более слабые разведения не давали никакого действия на сосуды. При пользовании дигитоксином замечено, что он долго остается в легочных сосудах, трудно вымывается; если повторно его пропускать через сосуды легких, то он еще больше суживает их, и даже при применении более слабых концентраций.

На легких же кошки дигитоксин в разведении 1:20000000 дал только в одном опыте суживание сосудов легких, уменьшивши количество вытекаемой жидкости только на 4%, в остальных же 14 опытах такая самая концентрация и даже более слабые (1:40000000 и 1:80000000) дали сосудорасширяющий эффект; чем крепче концентрация (1:1000000, 1:200000, 1:100000, 1:50000), тем более сильный сосудорасширяющий эффект.

Дигиталин на легких кролика дал сосудосуживающий эффект в концентрациях более сильных, чем дигитоксин (1:200000) и только в двух опытах (из 22) дал незначительный сосудорасширяющий эффект в концентрации 1:100000. В более же слабых концентрациях, чем 1:200000, дигиталин не дал никакого эффекта.

На легких кошки дигиталин в концентрациях 1:2000000 и более слабых или не давал никакого эффекта или же давал незначительный сосудорасширяющий эффект, в сильных же концентрациях (1:200000 — 1:10000) — сосудосуживающий эффект.

Строфантин в значительном большинстве опытов на легких кролика дал сосудорасширяющий эффект в концентрациях от 1:10000000 до 1:25000 и только в 2 опытах (из 15) в концентрации 1:20000 дал сосудосуживающий эффект. На легких кошки строфантин в слабой концентрации также дал сосудорасширяющий эффект и только в сильной концентрации (1:30000) дал незначительный сосудосуживающий эффект. Какой-нибудь разницы в действии строфантина на сосуды легких кролика и кошки не замечено.

Адонидин во всех опытах, как на легких кролика, так и на легких кошки, дал ясно сосудорасширяющий эффект во всех исследованных концентрациях (1:1000000 — 1:1000), в более же слабых концентрациях не давал никакого эффекта.

Такое же влияние на сосуды легких отмечается и тогда, когда на одном и том же препарате последовательно пропускать разные вещества одно за другим, конечно, промывши препарат после каждого применения вещества нормальным Рингер-Локковским раствором. Каждое вещество давало свой определенный эффект. Так, на легких кролика строфантин и адонидин расширяет сосуды, тогда как на этом же препарате дигитоксин суживает, а дигиталин в слабых концентрациях расширяет, а в крепких — суживает. На легких же кошки строфантин и адонидин также расширяют сосуды, дигиталин то суживает, то расширяет, тогда как дигитоксин, пропущенный даже после концентрации дигиталина, которая суживала сосуды, всегда в разных концентрациях расширял сосуды легких.

Приняв во внимание для сравнения результаты исследования действия веществ группы дигиталиса на сосуды почек и кишечника Kasztan'a i Fahrenkamp'a, исследование действия на сердце Fahrenkamp'a, Gross-Schmitzdorf'a, Каковского, можно сделать такой вывод:

1. Сосуды легких более чувствительны к дигитоксину и строфантину, чем сосуды почек и кишечника и эффект в сосудах легких от дигитоксина и строфантина бывает от значительно меньших доз, чем те, которые производят изменения в работе сердца, но еще не останавливают его, т. е. от таких доз, которые можно считать терапевтическими.

2. К дигиталину сосуды легких не так чувствительны; изменения в сосудах легких отмечаются только от таких доз дигиталина, которые являются для сердца уже токсическими.

3. В иннервации сосудов легких кролика и кошки есть разница, которая требует отдельного экспериментального исследования.

Sur l'action des produits appartenant au groupe de la digitale sur les vaisseaux des poumons isolés.

P. I. Beresantzev.

Laboratoire pharmacologique (chef — prof. G. L. Chkavera) de l'Institut de médecine de Kiev.

Nous savons de la littérature spéciale que l'action des produits, appartenant au groupe de la digitale sur les vaisseaux de la petite circulation, ceux des poumons en particulier, est peu étudiée. Or, en thérapeutique il est de toute importance de savoir, comment se ressentent les vaisseaux des poumons de l'emploi fréquent de ces préparations dans les maladies cardiaques, quand, outre celles-ci, le malade souffre d'une affection pulmonaire.

Nous nous sommes proposé d'étudier l'effet des produits du groupe de la digitale sur les vaisseaux des poumons isolés du lapin et du chat. Dans nos recherches nous avons suivi la méthode de Bérésine. Les préparations suivantes ont été étudiées au cours de nos recherches:

Préparation	Dilution
Digitoxine Merck	1:400.000.000 — 1:50.000
Digitaline „	1:40.000.000 — 1:10.000
Strophantine „	1:20.000.000 — 1:20.000
Adonidine „	1:1.000.000 — 1:1.000

Nos expériences ont montré que la digitoxine produit sur les vaisseaux pulmonaires du lapin un effet vasoconstricteur qui, par sa force et sa stabilité, dépasse de beaucoup celui produit par les autres glucosides de ce groupe. La digitoxine produisait cet effet déjà à partir de la concentration de 1:40.000.000 et le conservait dans toutes les concentrations que nous avons employées, la force d'action n'étant pas strictement proportionnelle au degré de concentration. De plus faibles concentrations ne produisaient pas d'effet sur la vascularisation. Nous avons constaté que la digitoxine reste longtemps retenue dans les vaisseaux et se laisse difficilement laver; perfusée une deuxième fois, elle rétrécit les vaisseaux encore plus fortement, même en de plus faibles concentrations, et résiste encore plus au rinçage.

Sur les poumons du chat, au contraire, la digitoxine en concentration de 1:20.000.000 ne produisit qu'une seule fois un effet vasoconstricteur, en ne faisant diminuer que de 4 p. 100 la quantité de liquide écoulé; dans les 14 autres expériences cette même concentration, et même des concentrations beaucoup plus faibles 1:40.000.000 et 1:80.000.000 ne produisirent aucun effet, ou bien provoquaient une dilatation des vaisseaux, qui augmentait avec la concentration (1:1.000.000; 1:200.000, 1:100.000; 1:50.000).

La digitaline, prise en de plus fortes concentration que la digitoxine (1:200.000), produisait sur les poumons de lapin un effet vasoconstricteur et ce n'est que dans deux expériences sur 22 qu'elle donna un effet légèrement vasodilatateur, en concentration de 1:100.000. Les concentrations plus faibles que 1:200.000 ne produisaient aucun effet.

Sur les poumons de chat la digitaline en concentrations de 1:2.000.000 et plus faibles ne donnait aucun effet, ou ne provoquait qu'une dilatation insignifiante des vaisseaux; prise en de plus fortes concentrations (1:200.000 — 1:10.000), elle produisait un effet vasoconstricteur.

Dans la majeure partie des expériences, faites avec les poumons de lapin, la strophantine produisit un effet vasodilatateur en concentrations de 1:10.000.000 à 1:25.000; prise en dilution de 1:20.000, elle produisit un effet vasoconstricteur. Sur les poumons de chat, la strophantine fortement diluée, produisait également un effet vasodilatateur, et ce n'est qu'en très forte concentration (1:30.000) qu'elle produisit un effet vasoconstricteur insignifiant. Nous n'avons noté aucune différence dans l'action de la strophantine sur les poumons de lapin et de chat.

L'adonidine produisit un effet nettement vasodilatateur dans toutes les expériences, faites avec les poumons de lapin et de chat, dans les concentrations de 1:1.000.000 à 1:1.000. De plus faibles concentrations ne produisirent aucun effet.

Le même effet sur les vaisseaux des poumons a été noté dans les cas où une même préparation était perfusée successivement avec différents produits, avec rinçage au Ringer normal après chaque perfusion. Chaque produit donnait l'effet qui lui est propre. Ainsi, la strophantine et l'adonidine dilatent les vaisseaux des poumons de lapin, alors que la digitoxine les retrécit, la digitaline, fortement diluée, les dilate, alors que des concentrations fortes de ce produit provoquent un effet vasoconstricteur. Sur les poumons de chat la strophantine et l'adonidine dilatent également les vaisseaux, la digitaline produit un effet tantôt vasoconstricteur, tantôt vasodilatateur, alors que la digitoxine, même perfusant la préparation après une concentration de digitaline qui retrécissait les vaisseaux les dilatait invariablement, indépendamment du degré de concentration.

En comparant ces résultats avec ceux obtenus dans les expériences qui avaient pour but d'étudier l'effet des produits, appartenant au groupe de la digitale, sur la vascularisation des reins et de l'intestin (Kasztan, Fahrenkamp) et sur celle du coeur (Fahrenkamp, Gross-Schmitzdorf), on peut conclure que:

1. Les vaisseaux des poumons sont plus sensibles envers la digitoxine et la strophantine que ceux des reins et de l'intestin, l'effet étant produit sur ces organes par des concentrations beaucoup plus faibles que celles qui modifient l'activité cardiaque, sans l'arrêter, autrement dit, par des concentrations qui peuvent être considérées comme thérapeutiques.

2. Les vaisseaux des poumons sont moins sensibles envers la digitaline; des modifications n'y sont provoquées que par des doses, toxiques pour le coeur.

3. Dans l'innervation vasculaire des poumons de lapin et de chat il existe une différence qui demande une étude expérimentale spéciale.

До питання експериментальної дилатації серця (в собаки).

Доц. М. І. Марморштейн.

Український інститут експериментальної медицини.

Вчення про розширення серця, не зважаючи на величезну літературу, і досі далеко не закінчене. Ідеї, висловлені ще в 1878 р. Rosenbach'ом в його цікавій праці „Die artifizierter Herzklappenfehler“ відбилися в експериментальних роботах Starling'a, нашого сучасника.

Представники найновішої літератури Dietlen, Frank, Rhode, Straub, Starling та інші вважають, що дилатація серця є механізмом, з допомогою якого серце пристосовується до підвищеної вимоги при роботі збільшенням об'єму, подовженням серцевого м'яза і відповідним підсиленням скоротливої енергії. „Енергія є функція довжини м'яза“, — проголосив Штарлінг у своєму вченні про закони роботи серця. Але самий факт підсилення енергії серцевого м'яза, являючи собою складний комплекс фізіологічних явищ, далеко не завжди укладається в рамки механічного тлумачення дилатації серця: залишаються нез'ясованими стан інтракардіального тиску, стан серцевого м'яза, вплив і роль серцевосудинних рефлексів — депресорного нерва, що має величезне значення для динаміки кровообігу; залишаються неясними й ті динамічні механізми, з допомогою яких дилатоване серце набуває нормального стану. Ці завдання стоять перед нами в усій своїй складності й трудності. Багато вже в цьому напрямі зроблено: з'ясовано роль депресорного нерва, як серцевосудинного нерва, рефлексогенну ділянку, яка виходить далеко за вузькі межі синусоїдальної ділянки arteriae carotides communis (Марморштейн²), встановлено факти безпосереднього впливу депресора на серцевий м'яз; опрацьовується питання про респіраторний рефлекс при подразненні депресорного нерва (Кулик¹).

У цій праці ми подаємо факти, що стосуються інтракардіального тиску в серці при подразненні депресорного нерва.

Методика і постановка експерименту.

Вивчення інтракардіального тиску провадилось серцевими зондами типу Marey і Cheauveau, що ми їх удосконалили. Депресорний нерв подразнювалось у діастолічній фазі серцевої діяльності. Тут слід відзначити той факт, що при подразненні депресорного нерва в діастолічній фазі можна брати струми невеличкої сили, приблизно 14-15 RA, чим можна уникнути небезпеки перекидування струму на сусідні ділянки, нервові гілки яких щільно пов'язані з депресорним нервом (Марморштейн³). Локалізовані подразнення депресорного нерва в точно встановлені моменти фази серцевої діяльності мають у нашій методиці й те значення, що здобуті в певній фазі фотознімки серця дають змогу порівнювати зображення серця при різній силі й тривалості струму. Щодо технічної постановки експерименту, при якій нерв подразнюється в певній фазі серцевої

діяльності, то тут слід відзначити, що методика ртутних контактів з допомогою електромагнітів, як це часто практикується за методом Тренделенбурга, Денінга, Абдергальдена („Der biol. Arbeit. Kreislauf“), дуже неточна: якщо маленький важілець електромагніта, занурюючись у ртутні чашечки, замикає струм, то цей струм не припиняється і в момент розриву контакту, бо важіль електромагніта протягом деякого часу свого підіймання залишається зануреним у ртутній масі чашечки. Отже, створений контакт в діастолі неминуче продовжується і протягом систоли, а якщо узяти до уваги й небезпеку іскри під час розриву контакту, тоді стане зрозумілим, в якій мірі момент подразнення автоматично, будучи регульований діяльністю серця, не збігається з вказаними технічними умовами постановки експерименту подразнення. При цьому дуже важливо брати до уваги той факт, що в умовах подразнення депресорного нерва настає аритмія, при якій можуть бути дуже різної сили систолічні піднесення й до того такі невеличкі, що може зовсім і не статися контакту важільців електромагнітів з ртутними чашечками.

Щоб уникнути цих помилок, сконструйовано апарат, завдяки якому контакт встановлюється рухом важільця Марейівської капсули, сполученої з манометром, який вимірює кров'яний тиск. Хоч які б були розміри систолічного або діастолічного тиску в порожнинах серця, піднесення й опускання важільця сконструйованого нами апарата* встановлюють контакт або в момент систоли, або в момент діастолі, при чому цей контакт триває протягом всієї систоли чи діастолі.

Для одночасного подразнення і здобуття відповідного фотознімка серця до об'єктива фотоапарата пристосовано електромагніт, який регулює час експозиції в момент подразнення.

Уся постановка експерименту механізована так, що момент подразнення, тривалість його і одночасно з цим фотознімки серця регулюються з допомогою релейного комутатора, сконструйованого спільно з інститутом зв'язку. Фотознімки роблено в діастолічній фазі. Для фотознімків бажано брати діастолічну фазу, протягом якої рівномірність руху всіх відділів серця особливо цінна і забезпечує виразність і точність зображення.

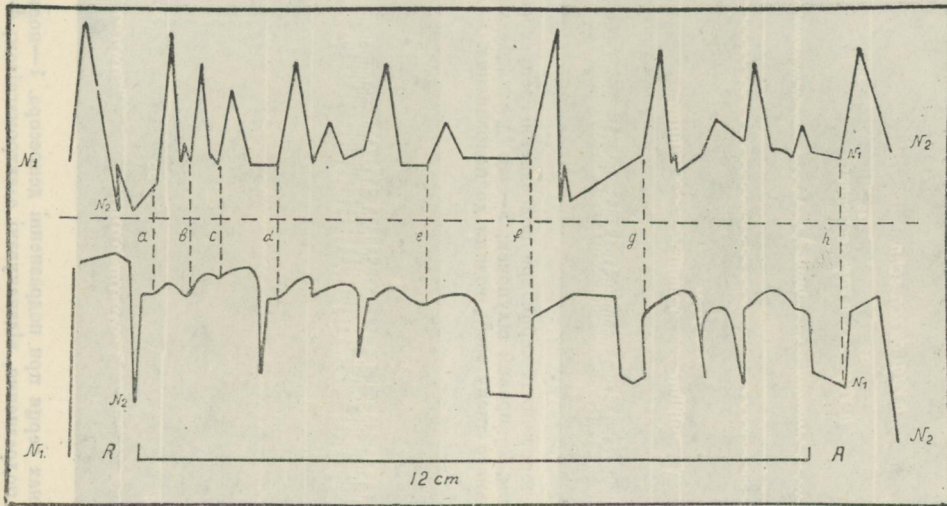
При операції широко розкривається грудна клітка, оголюється серце, перикардій пришивається до решти частин грудної клітки. Легені розтягуються і затримуються на сталій висоті розтягу вдунням повітря або кисню через трахею за методом Meltzer і Auger'a. Тиск у легенях підтримується в межах 20—30 мм Hg протягом усього експерименту. Експерименти проводяться як з перерізуванням, так і з збереженням вугусів.

Результати експериментів.

Як видно з поданої кривої інтракардіального тиску у правій і лівій половині серця (кардіограма 1), при подразненні (депресорного нерва) в момент закінченої діастолі спостерігається різко підвищений тиск в лівому шлуночку, доходячи в багатьох випадках (75%) систолічного ініціального тиску (кардіограма 1). Вказаний підвищений тиск у лівому шлуночку тримається на своїй висоті приблизно $\frac{2}{3}$ всієї тривалості подразнення депресорного нерва, а потім падає з тим, щоб з припиненням подразнення тиск став нормальний в порожнині лівого шлуночка. Тиск в порожнині правого шлуночка теж залишається підвищеним, але значно поступається тискові в лівому шлуночку. Систолична діяльність лівого шлуночка триває в умовах неповного розслаблення м'яза, тобто неповного спорожнення порожнини шлуночка. Систолична енергія в лівому шлуночку порівняно з правим шлуночком значно слабкіша, а в деяких випадках має перистальтичний характер (кардіограма 1 і 2). На протязі 116 подразнень (в 10 експериментах) депресорного нерва при силі струму в 10—12 RA тривалістю 10—14 секунд завжди виходили криві (кардіограма 2 і 3). Вивчаючи записи інтракардіального тиску в правому і лівому шлуночках

* З одержанням авторського права ми опублікуємо опис нашого апарата.

(на протязі 116 подразнень силою 10—12 RA тривалістю до 14 сек.), завжди відзначається більший діастолічний тиск у лівому шлуночку і різко виявлена тенденція правого шлуночка зберегти або нормальний інтракардіальний діастолічний тиск, або ж трохи підвищити діастолічний тиск, що трохи підіймається над абсцисою (кардіограма 1 і 4). Ця сталість у збереженні правим шлуночком діастолічного тиску є, мабуть, фактом закономірного порядку і зумовлюється деякою незалежністю малого кола кровообігу від великого. Але в тих випадках, коли інтракардіальний тиск в лівому шлуночку дуже великий (кардіограма 2, моменти 38, 39, 40 подразнень) і систолічна енергія в цьому шлуночку стає щораз менша, переходячи в перистальтичний тиск, ми бачимо дуже велике підвищення діастолічного тиску і в правому шлуночку.

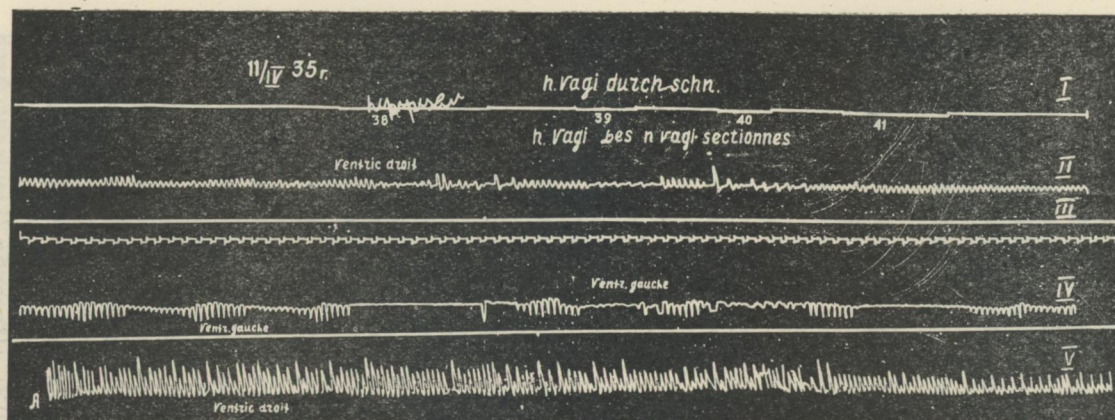


Кардіограма 1. Інтракардіальний тиск у правому (верхній запис) і лівому шлуночках (нижній запис). Збільшення запису в 6 разів. а, b, c, d, e, f, g, h відповідають початковій піднесення систолічного тиску в правому й лівому шлуночках. У момент подразнення (силою струму в 12 RA) діастолічний тиск в лівому шлуночку дуже високий і значно різкіш виступає, ніж в правому шлуночку, в якому він трохи підвищується над абсцисою. N₁, N₂ — нормальний тиск в правому і лівому шлуночках до і після подразнення.

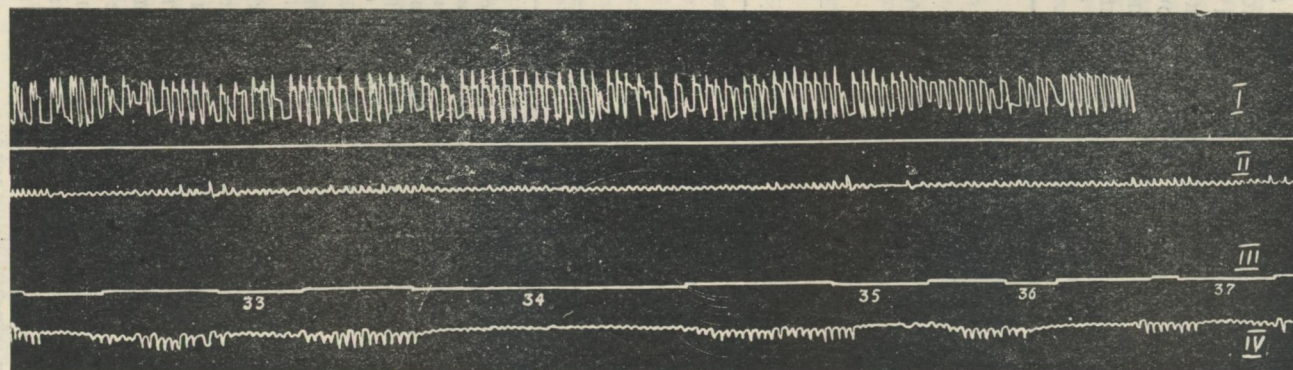
Чим пояснити ці факти нерівномірного розподілу діастолічного тиску в правому і лівому шлуночках?

Взагалі, треба відзначити, як це показали праці Erikson'a (Skand. archiv. f. Phys.), Tigerstedt'a (Skand. arch. f. Phys. 14), тиск у великому колі кровообігу може коливатися в значно більших розмірах, ніж в малому колі кровообігу, при чому тиск у малому колі кровообігу зберігає свою сталість і незалежність від великого кола кровообігу. Вплив же великого кола кровообігу на мале коло починає виявлятися, як доведено роботами Штарлінга (Jour. of Phys. 47, 1913), Штрауба (Deutsch. Arch. f. Ub. Medic. 1917), з моменту початку ослаблення діяльності лівого шлуночка; тоді, через неповне спорожнення лівого шлуночка, підвищується тиск в лівому передсерді.

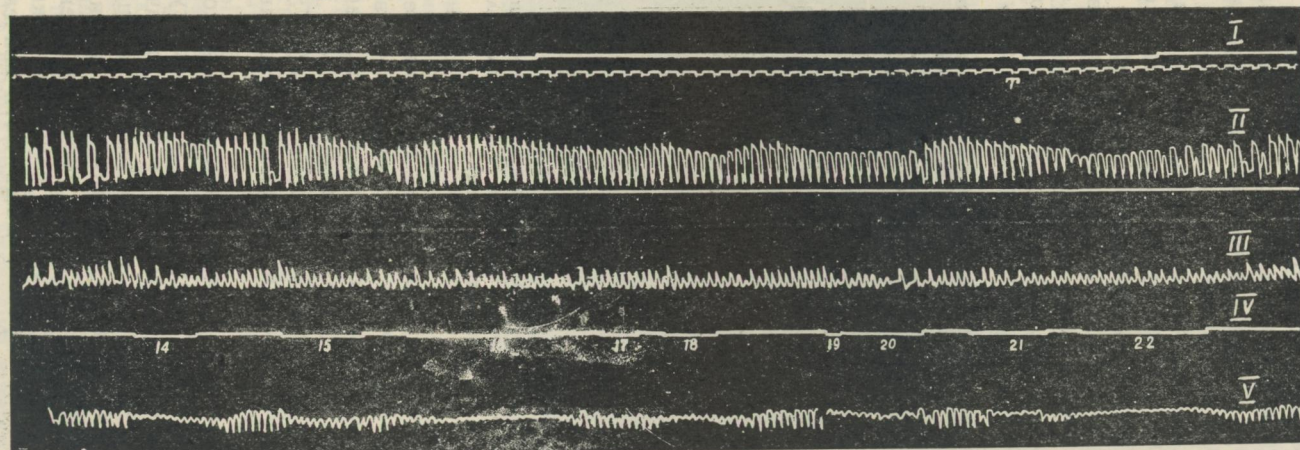
Розглядаючи систолічні піднесення тиску в лівому й правому шлуночках (кардіограма 1 і 4) в моменти подразнення депресорного нерва, ми виявляємо значно менше систолічне піднесення в лівому шлуночку, ніж у правому. Частково це пояснюється вищим інтракардіальним тиском в лівому шлуночку, ніж в правому, звідси — більшим ослабленням лівого



Кардіограма 2. Інтракардіальний тиск у порожнинах серця при подразненні депресора. 1—моменти подразнення, відзначувані електромагнітом; 2—правий шлуночок; 3—час $\frac{1}{5}$ сек.; 4—лівий шлуночок; 5—норма інтракардіального тиску за $\frac{3}{4}$ години до подразнення.



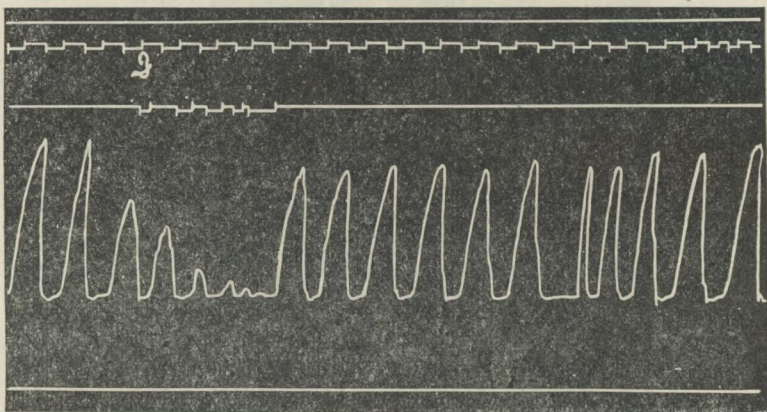
Кардіограма 3. Інтракардіальний тиск у порожнинах серця при подразненні депресора. 1—норма (за годину до подразнення); 2—правий шлуночок; 3—моменти подразнення, відзначувані електромагнітом; 4—лівий шлуночок.



Кардіограма 4. Інтракардіальний тиск у порожнинах серця при подразненні депресора. 1—час $\frac{1}{5}$ сек.; 2—норма інтракардіального тиску за $1\frac{1}{2}$ год. до подразнення; 3—правий шлуночок; 4—моменти подразнення, відзначувані електромагнітом; 5—лівий шлуночок.

шлуночка, ніж правого. Слід також взяти до уваги й той факт, що приплив крові до правого шлуночка має бути значно менший у момент подразнення депресорного нерва. Як показали праці Bayliss'a⁴, Brandford'a⁷, Bunch'a⁸, Hellien'a¹⁷, Sollmann'a і Pilcher'a³¹ та інших, при подразненні депресорного нерва ми маємо справу з нерівномірним розподілом крові в судинному ложі, при якому великі скупчення крові можуть бути в судинах черевної порожнини.

При таких умовах цілком можна припустити, що при зменшеному припливі крові до правого шлуночка систолічне піднесення його може бути вищим, ніж у лівому шлуночку, завдяки меншій кількості крові, яка припливає до правого шлуночка, а значить, порівняно більшому Schlagvolumen. Правильність цього погляду впливає з того, що короткочасне подразнення депресора протягом 1, 2, 3 сек., коли, значить, не може бути й мови про значні розлади кровообігу в судинній системі,



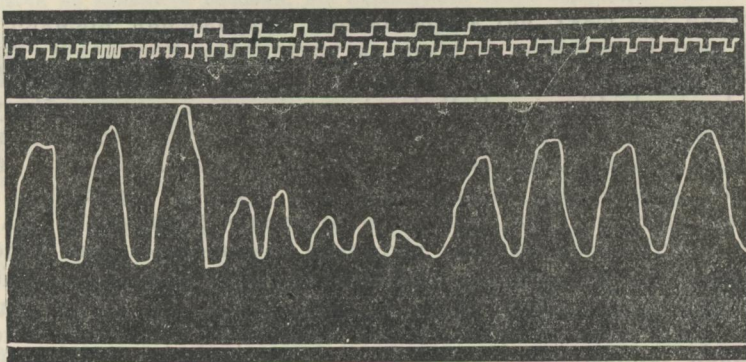
Кардіограма 5. Зміни інтракардіального тиску в правому шлуночку. Подразнення п. depressoris силою струму в 14 RA (запис електромагнітом — друга лінія).

ослабний вплив подразнення на праву й ліву половини серця однаковий (кардіограма 5 — правий шлуночок, кардіограма 6 — лівий шлуночок). Той же факт, що лівий шлуночок може бути в більший або менший мірі ослабленим, а правий шлуночок цілком зберігає свою працездатність і діяльність, це давно відомо з праць ще Hofmokl'я (1875 р.), детально опрацьовано Waller'ом 1885 р., а в нових працях з'ясовано Gerhardt'ом 1918 р. і Cloetta і Stäubli⁹ 1919 р.

А втім у вищезгаданих працях залишилися нез'ясованими умови, завдяки яким підвищений тиск у великому колі кровообігу може змінити тиск в малому колі кровообігу і позначитися на систолічній енергії самого правого шлуночка. Труднощі в поясненні підвищеного тиску в малому колі в тому, що підвищений тиск може залежати не тільки від застійних явищ у великому колі, а й від умов підвищеного припливу крові до правого шлуночка, чому правий шлуночок викидає й більшу кількість крові (Tigerstedt³⁴), нарешті, може мати значення зміна просвіту судини в легенях. Але в наших експериментах з повною імобілізацією і нерухомістю легенів, розширених до певного розміру (25 мм Hg) при наявності підвищеного інтракардіального тиску в лівому шлуночку, коли ео ірсо утруднюється відплив крові з лівого передсердя в лівий шлуночок, підвищується тиск в лівому передсерді і збільшуються ви-
моги до роботи правого шлуночка. При таких умовах слід вважати, що

правий шлуночок не тільки перебуває під безпосереднім впливом подразнення депресорного нерва, а й під впливом застою і підвищеного тиску як в самій порожнині його, так і в малому колі; систолічна енергія при цьому знижується аж до появи перистальтичних рухів (запис № 3, 35 подразнення). Дальше тлумачення спостережуваних явищ підвищення інтракардіального тиску залежить від зміни розмірів серця. Фотознімки* в момент підвищення діастолічного тиску показали, що підвищеному інтракардіальному тиску в порожнинах відповідає значне, порівняно з нормою, збільшення розмірів лівої й правої половини серця, яке настає не в самий момент подразнення, а після 3-4 пульсових ударів. Це збільшення розмірів серця залежить від сили подразнення і тривалості його (кардіограма 4).

Залежно від розмірів розширення, час, протягом якого серце відновлюється до норми, подовжується. Але в усіх випадках початку дилатації в результаті подразнення депресорного нерва нормальні розміри серця цілком відновлюються. Процес відновлення після подразнення при силі струму 10—12 RA звичайно триває кілька секунд і після



Кардіограма 6. Зміни інтракардіального тиску в лівому шлуночку. Подразнення п. depressoris силою струму в 14 RA (запис електромагнітом — перша лінія).

10—18 ударів усталюються нормальні розміри серця. Але при силі струму в 8 RA ми звичайно відзначали чималу дилатацію. При таких великих дилатаціях спостерігається зниження інтракардіального тиску (Марморштейн. Journ. de Phys. a. Pathol. № 4, 1934), при чому відновлення норми дуже повільне.

Отже, подразненням депресорного нерва, певним дозуванням сили і тривалості струму подразнення можна здобути гостру дилатацію серця. Відмінно від тих технічних методів здобуття дилатації серця, при яких використовувались найрізноманітніші отрути і безпосередньо вплив на саме серце, наша методика здобуття дилатації відрізняється тим, що, не кажучи вже про можливості дозування впливу, після його закінчення, ми відзначаємо повне повернення до норми. Mansfeld²² у своїй роботі користується 10% формаліном, змочуючи відділи серця на межі v. cavae superior і правого вушка. Автор заперечує особливий вплив розчину формаліну на серцевий м'яз. Але слід відзначити, що чутливість цього відділу серця надзвичайно велика. Локалізовані в цій ділянці електричні мінімальні подразнення 16—18 RA можуть спричинити і мигтіння серця.

* Подані автором фотознімки з технічних причин не вміщені. — Ред.

Отже, встановлені нами факти з очевидністю доводять, що подразненням депресорного нерва можна спричинити значне збільшення розмірів серця в умовах розкритої грудної клітки. Слід відзначити, що освітлення серця і тепло, розвиване Вольтовою дугою, є фактором, який сприяє ослабленню серцевого м'яза, хоча здійснення в нас тривало в сотих частках секунди (0,04 — 0,08). Але в попередніх наших роботах і в умовах закритої грудної клітки при рентгенпросвічуванні і подразненні депресора встановлено у тварин точно дуже великі збільшення розмірів серця (до 70%) у 225 випадках.

Щодо механізму дилатації, то насамперед слід звернути увагу на факт, який розслаблює вплив депресора на серцевий м'яз. На величезній кількості записів при подразненні депресора слабким струмом, який не перевищує 16 RA, зараз же після подразнення спостерігається зниження систолічної енергії правого й лівого шлуночка (запис № 5, 6). При значному прискоренні пульсу, а також в експериментах двобічного перерізання вагусів, коли відсувається вплив подовжених діастол і можливості збільшення об'єму серця від більшого наповнення порожнин, на численних записах ми бачимо також різке зниження систолічної енергії (записи № № 1 — 6).

Цікавий той факт, що з припинення подразнення посилюється систолічна енергія задовго до того, як усталилась нормальна діяльність серця. На численних записах рентгену і на фотограмах видно (Марморштейн. Journ. de Phys. a. Patholog.), що із збільшенням об'єму серця паралельно зменшується систолічна енергія: систоли стають дуже невеликими, а інтракардіальний тиск збільшується. Найменш, звичайно, доводиться думати про значний приплив крові з передсердь, як про механічний фактор, який сприяє збільшенню розширення шлуночків. Поперше, в усіх експериментах відсунена можливість появи подовжених діастолічних фаз (перерізання двобічних вагусів), подруге — момент підвищення інтракардіального тиску в лівому шлуночку, як це видно з запису № 1 (див. частину кривої перед пунктом *a*), збігається з моментом подразнення депресорного нерва наприкінці діастолічного розширення.

Роботи Straub'a³² та ін. на серця теплокровних тварин для вивчення об'ємних змін шлуночків одночасно із зміною інтракардіального тиску показали, що скороченням передсердя вганяється в шлуночок лише частки кубічних сантиметрів крові. У 50 випадках подразнення, в наших експериментах, при частоті пульсу 120 — 140 ударів на секунду, період скорочення передсердь (на деяких кривих можна було бачити піднесення від скорочення передсердь) дорівнював 0,009 сек.

Ці дані дають нам змогу зробити висновок, що в наших експериментах підвищене наповнення шлуночків залежить від ослаблення систолічної енергії і залежно від цього від збільшення залишкової кількості крові в порожнинах. Як це вже було доведено здобуті дані у зв'язку з записами інтракардіального тиску при подразненні депресора струмами в 10 — 8 RA і тривалості 8 — 12 сек., в деяких випадках було значних розмірів збільшення серця (збільшення в 2 рази проти норми), але при цих великих дилатаціях інтракардіальний тиск був дуже низький.

При розгляді літературних даних вивчення інтракардіального тиску при збільшенні об'єму серця слід відзначити, що Козава на серцях черепах, а Starling на серцях ссавців встановили падіння інтракардіального тиску; при цьому Штарлінг виявив, що навіть у випадках збільшення вимог до роботи, коли підвищується працездатність серця і збільшується його об'єм, діастолічний тиск його не підвищується.

Дані згаданих авторів суперечать даним O. Frank'a¹², de Heera¹⁵, Henderson'a¹⁶, Rolleston'a²⁸, Roy a. Adami³⁰, Tigerstedt³⁵. Збільшення об'єму серця ми встановили

у зв'язку із збільшенням кількості крові і пов'язали, як це було вказано попереду, з підвищенням діастолічного тиску в шлуночках. Наявність цього діастолічного тиску можлива лише при умові неповного розслаблення серцевого м'яза, тобто при умові деякого підвищення тонічного стану серцевого м'яза.

Тут ми натрапляємо на одне з дуже важливих і нерозв'язаних ще питань тонічної функції серця. Вчення про тонус серця значною мірою вистівлено в працях Botazzi⁶, Fano і Badano¹¹ та ін. Mansfeld²² навіть вважає за можливе обороняти ідею існування спеціального тонічного апарату, закладеного в самому серці. Дослідження Loewe²⁰ на серцевому препараті і Petrokovsk'ogo²⁷, який вивчав тонус шлуночків, роздуваючи повітрям передсердя, далеко не доведені. Заслужують на увагу дослідження Weiler'a³⁷, Magnus'a²¹, Wichels'a³⁹, які твердять, що тонічний стан, як акт рефлекторного порядку, виходить з шлуночка. Марморштейн²³, посилаючись на топографічно-анатомічні дані, описує спеціальні нервові гілочки, при подразненні яких підвищується тонічний стан серця. Підвищення тонусу спостерігається часто при пошкодженні нервово-м'язового апарату серця (Botazzi, Badano і Fano, Rosenzweig), але Gesell¹⁴, Марморштейн²³ спостерігали підвищений тонічний стан, навпаки, при збільшенні систолічної енергії. Якщо Benedict⁵ вважає, що між тонусом і скоротливою енергією існує зв'язок, то Martin²⁵ довів, що скорочення серцевого м'яза спостерігається і в умовах зниження тонічного стану, не зважаючи на наявність речовин, які підвищують тонус серцевого м'яза.

Хоча питання про тонус серця ще не з'ясоване, а втім заслуговує на особливу увагу той факт, встановлений нами²⁴ 1927 р., що подразненням ендокардія в ділянці *septum membrana seum* можна здобути форму скорочення шлуночків, яка нагадує тонічну контрактуру, описану ще Ranvier²⁹ і вивчену Muenich'ом²⁶. За приклад тонічного збудження серця в теплокровних є описаний Данілевським скоротливий стан вирізаного серця. На підставі описаних даних можна вважати, що підвищення інтракардіального тиску в наших експериментах залежить від тонічного стану серцевого м'яза.

У випадках підвищеного інтракардіального тиску і розширення серця, при розмірах, які перевищують нормальні розміри до 35—40% (обчислено планіметром), різко виступає окресленість, опуклість, рельєфність відділів серця, чого не буває при збільшених серцях, коли інтракардіальний тиск падає значно нижче від норми.

Характерно, — як це часто спостерігалось, — що відповідно з підвищенням інтракардіальним тиском у лівій половині серця на знімках можна відзначити рельєфність анатомічних відділів серця: правого й лівого шлуночків в їх інтер- і супрапапілярних відділах. Ця картина спостерігається і на задубілих серцях. Мабуть, ця різка рельєфність і окресленість у наших зображеннях зумовлюється підвищеним тонічним станом правого й лівого шлуночків.

Висновки.

1. Методика подразнення депресорного нерва дає широкі можливості вивчати зміни інтракардіального тиску в правій і лівій половині серця, у великому і малому колі кровообігу.

2. Встановлено факти підвищеного інтракардіального тиску у лівому (значно) і у правому (слабкіш) шлуночках.

3. Встановлено факти закономірного підвищення інтракардіального тиску залежно від сили й тривалості подразнення депресорного нерва.

4. Встановлено взаємовідношення між малим і великим колом кровообігу в умовах інтракардіального тиску шлуночка.

5. Встановлено факт гострої дилатації серця (при подразненні депресора), яка супроводиться як підвищеним, так і зниженим інтракардіальним тиском.

6. Методика здобуття гострої дилатації серця подразненням депресорного нерва вигідно відрізняється від інших експериментальних методів, бо при ній ми маємо змогу збільшувати розміри серця залежно від сили й тривалості струму.

7. Систолічна енергія при дилатації, спричинена подразненням депресорного нерва, знижена.

8. Розширення серця спостерігається і при значному прискоренні серцевої діяльності.

9. Тонічний стан серця при гострій дилатації (подразненням депресорного нерва) підвищений.

Література.

1. Кулик.—Съезд молодых ученых в Киеве, 1935.
2. Марморштейн.—Influence du u. dépresseur et sinusien sur le coeur. Journ. de Phys. et de Path. Gén. Nr. 4, 1934.
3. Марморштейн.—Contribution à l'étude du u. dépresseur et u. sinus chez le chien. Journ. de Phys. et de Path. Génér. Nr. 3, 1933.
4. Bayliss.—Journ. of Physiol. 14, 1893.
5. Benedict.—Amer. Journ. of Physiol. p. 192, 1905; 17 — 1908.
6. Botazzi.—J. of Physiol. 21, 7, 1897.
7. Brandford.—Journ. of Phys. 16, 1894.
8. Bunch.—Journ. of Physiol. 24, 1899.
9. Cloetta und Stäubli.—Arch. f. exp. Path., 84, 1919.
10. Danilewsky.—Arch. f. d. ges. Physiol. 109, S. 596, 1905.
11. Fano & Badano.—Arch. ital. de Biol. 34, p. 329, 1900.
12. Frank.—O. Z. Biol. 32, 370, 1895.
13. Herhardt.—Arch. f. exp. Path. 82, 1918.
14. Gesell.—Amer. Journ. Physiol. 39, p. 263, 1916.
15. De Heer.—Pflüg. Arch. f. Physiol. 148, 1, 1912.
16. Henderson.—Amer. J. Physiol. 18, 325, 1906.
17. Hellien.—Arch. de Physiol. 1896.
18. Hofmoke.—Med. Jahres. 1875, S. 316.
19. Kozawa.—J. of Physiol. 49, 233, 1915.
20. Loewe.—Z. exp. Med. 6, 1918.
21. Magnus.—Münch. med. Woch. 1919, 551.
22. Mansfeld u. K. Hecht.—Pflüg. Arch. f. die ges. Physiol. 1933, 232, 511.
23. Marmorstein.—Journ. de Phys. et de Path. génér. Nr. 2, 1928.
24. Marmorstein.—J. de Physiol. et de Path. génér. Nr. 4, 1927.
25. Martin.—Amer. J. of Physiol. 30, p. 184, 1912.
26. Muenich.—Inaug. Diss. Giessen, 1909.
27. Petrokovsky.—Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 91, 1917.
28. Rolleston.—J. of Physiol. 8, 325, 1887.
29. Ranvier.—Leçons d'anat. gén. année, 1877-78. Paris.
30. Roy & Adami.—Brit. med. Journ. 1888.
31. Sollmann & Pilcher.—Amer. Journ. of Physiol., 1912.
32. Straub.—Journ. of Physiol. 40, 1910, p. 378.
33. Starling.—J. of Physiol. 48, 465, 1914.
34. Tigerstedt.—Physiologie des Kreislaufes. IV, S. 36.
35. Tigerstedt.—Skand. Arch. Physiol. 28, 37, 1913.
36. Waller.—Arch. f. Anat. u. Physiol. phys. Abt. 1888.
37. Weiler.—Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 80, 131, 1917.
38. Wichels.—Pflüg. Arch. 179, 219, 1920.

К вопросу об экспериментальной дилатации сердца (у собаки).

Доц. М. И. Марморштейн.

Украинский институт экспериментальной медицины.

Данная работа является продолжением наших работ по вопросу о влиянии депрессорного нерва на сердце.

Путем электрического раздражения депрессора изучались полученные фотосъемки обнаженного сердца, а также изменения интракардиального давления, наступающие при раздражении депрессорного нерва. Опыты так механизированы, что полученные фотосъемки и соответственно с последними записи изменения интракардиального давления в правом и левом желудочках точно совпадали с моментом раздражения депрессорного нерва в диастолической фазе сердечной деятельности.

Эта цель достигнута при помощи релейного коммутатора.

Выводы.

1. Методика раздражения депрессорного нерва дает широкие возможности изучать изменения интракардиального давления в правой и левой половине сердца, в большом и малом кругу кровообращения.
2. Установлены факты повышенного интракардиального давления в левом (значительно), в правом (слабее) желудочках.
3. Установлены факты закономерного повышения интракардиального давления в зависимости от силы и длительности тока раздражения (депрессорного нерва).
4. Установлены взаимоотношения между малым и большим кругами кровообращения в условиях изменения интракардиального давления в желудочках.
5. Установлен факт остро и скоро проходящей дилатации сердца (при раздражении депрессора), которая сопровождается как повышенным, так и пониженным интракардиальным давлением.
6. Методика получения острой дилатации сердца путем раздражения депрессорного нерва выгодно отличается от других экспериментальных методов благодаря возможности увеличивать размеры сердца в зависимости от силы и длительности тока.
7. Систолическая энергия при дилатации, вызванной раздражением депрессорного нерва, понижена.
8. Расширение сердца получается и при значительном учащении сердечной деятельности.
9. Токсическое состояние сердца при остро вызванной дилатации (путем раздражения депрессора) повышено.

Sur la dilatation expérimentale du coeur chez le chien.

Prof. agrégé M. I. Marmorstein.

Institut de médecine expérimentale d'Ukraine.

Ce travail est la continuation de nos recherches sur l'influence du nerf dépresseur sur le coeur.

En excitant le dépresseur au moyen d'un courant électrique, nous étudions sur des photographies les modifications dans le coeur, mis à nu, de même que les modifications de la pression intracardiaque, survenues sous l'influence de l'excitation du dépresseur. Les expériences étaient réglées mécaniquement, de façon à faire exactement coïncider les photographies et l'enregistrement des modifications de la pression intracardiaque avec le moment d'excitation du dépresseur pendant la phase diastolique du cycle cardiaque. Ceci a été rendu possible, grâce à l'emploi d'un commutateur à relais.

Conclusions.

1. L'excitation du nerf dépresseur donne la possibilité d'étudier les modifications de la pression intracardiaque dans les moitiés droite et gauche du coeur, dans la petite et la grande circulation.

2. Il a été constaté que la pression intracardiaque augmentait considérablement dans le ventricule gauche et dans une mesure moindre dans le ventricule droit.

3. Il a été noté que la pression intracardiaque augmentait régulièrement avec l'intensité et la durée du courant qui excitait le dépresseur.

4. Les rapports entre la petite et la grande circulation ont pu être notés dans les conditions de la modification de la pression sanguine dans les ventricules.

5. Une dilatation du coeur brusque et de peu de durée a été constatée après l'excitation du dépresseur, accompagnée d'une augmentation ou d'une diminution de la pression intracardiaque.

6. Le procédé de dilatation aiguë du coeur au moyen de l'excitation du dépresseur a cet avantage sur d'autres procédés expérimentaux qu'il permet d'augmenter le volume du coeur suivant l'intensité et la durée du courant.

7. Dans la dilatation, provoquée par l'excitation du dépresseur, l'énergie systolique baisse.

8. La dilatation du coeur peut également être provoquée par une accélération considérable de l'activité cardiaque.

9. L'état toxique du coeur dans la dilatation aiguë, provoquée par l'excitation du dépresseur, est plus marqué.

Біологічна оцінка синтетичного тироксину і деякі дані про його вплив на організм тварин.

С. П. Закривидорога.

Фармакотерапевтичний відділ (зав.—прсф. Г. В. Тутавв) Українського інституту
ендокринології і кафедра фармакології (зав.—проф. О. І. Черкес) Харківського
медичного інституту.

Завдання нашої роботи було визначити біологічну активність синтетичного тироксину (параоксидійодфеніловий ефір діодтирозину — $C_{15}H_{11}O_4N_2J_4$), вироблюваного в Українському інституті ендокринології (доц. А. Я. Савіцький).

Біологічні методи оцінки препаратів щитовидної залози і тироксину ґрунтуються на їх властивостях змінювати ті чи інші функції тваринного організму.

Найважливіші з цих біологічних методів є: метод визначення газообміну, ацетонітрилова проба Рід-Хента (Reid - Hunt), метод з метаморфозом амфібій, а також методи, в основі яких лежить підвищена чутливість щурів до браку кисню при багатоденному годуванні їх щитовидною залозою і затримка у прибавці на вазі в молодих щурів, кроликів і морських свинок. Але, не зважаючи на таку різноманітність методів, ні один з них не має суворо специфічного значення. Звідси випливає, що для визначення активності препарату або гормону щитовидної залози не можна обмежуватися тільки одним способом. А тому Абелін, Гафнер та інші автори пропонують випробовувати препарати щитовидної залози кількома методами (не менше двох) і на різних тваринах.

Для випробовування ми взяли два зразки тироксину, синтезованих одним і тим самим способом; але один з них після синтезу і осадження ацетатною кислотою був промитий і знову розчинений в натрійному лузі, був краще очищений, — звідси при згадуванні ми зватимемо його очищеним* (у дужках). Біологічну активність тироксину ми визначали з допомогою метаморфозу аксолотлів, ацетонітриловою пробєю Рід-Хента і спостереженням за вагою білих щурів при однократному введенні їм під шкіру різних доз тироксину.

Метод метаморфозу аксолотлів було взято, як якісну пробу, хоча Завадовський у своїх працях надає йому також і кількісного значення.

Ще 1911-12 р. Гудернатч спостерігав, що годування пуголовків порошком щитовидної залози прискорює метаморфоз і спричиняє спин росту. Це спостереження й лягло в основу методики Ромейса і Рогова для визначення активності препаратів щитовидної залози.

* Докладні дані про хемічний склад тироксину, його фізично-хемічні властивості і спосіб виготовлення викладено доц. А. Я. Савіцьким в його праці („Експериментальна медицина“, № 1, 1935).

Бабак і Лауфенберг 1913 р. відзначили сприятливі результати при діянні препаратів щитовидної залози на аксолотлів, які перетворилися на амблістому.

1917—19 р.р., незалежно від інших дослідників, такі самі експерименти робили Кольцов і Бурдаковський у Москві, Крестовніков і Павловський—в Ленінграді. Останніми часами, починаючи з 1920 р., особливо багато працює в цьому напрямі лабораторія Завадовського. Своїми експериментами вони вперше з'ясували, що, при перегодуванні аксолотлів препаратами щитовидної залози, ці аксолотлі гинуть передчасно, не доживши до повного перетворення, а також дали схему перетворення їх на амблістому, поділивши весь процес метаморфозу на п'ять фаз.

Своїм зовнішнім виглядом амблістома відрізняється від аксолотля такими ознаками: цілковитою відсутністю хвостового і спинного плавця, відсутністю зябрових променів і заростанням зябрової щілини, випинанням очей і відходженням їх в боки, подовженням голови і кінцівок, появою білих плям на шкірі і частим залущуванням епідермісу. Рот втрачає округлу форму і стає загостреним з випненою нижньою щелепою. Крім того, в амблістоми розвиваються легені, вага і розміри тіла зменшуються і різко знижується кількість глікогену в печінці (загальний вигляд амблістоми і аксолотля див. на мал. 1). Чорні аксолотлі, порівняно з білими, легше піддаються метаморфозу.



1. Нормальний аксолотль. 2. Амблістома, яка перетворюється з аксолотля на 22 день після введення в черевну порожнину 0,075 мг тироксину.

У наших експериментах ми використали чорних аксолотлів одного виплоду з середньою вагою в 15 г у віці 5-6 місяців.

Тироксин досліджувався двома способами: введенням у черевце і додаванням тироксину до води, в якій знаходились аксолотлі.

Для порівняльної оцінки активності нашого тироксину взято також препарат фірми Геннінга (Thyroxin Georg Henning'a) в ампулах в 0,05% розчині, а контролем були нормальні аксолотлі.

Методика з метаморфозом полягала ось в чому: зважених аксолотлів переводилось в окремі посудини з 500 куб. см води і деяким з них вводилось відповідну дозу тироксину в черевце, а деяким тироксин в певній кількості (у розчині) додавалось до води, в якій знаходились аксолотлі. Воду змінювалось через день, а виміри робилося залежно від інтенсивності метаморфозу. Усього було поставлено 5 експериментів на 16 аксолотлях.

Результати досліджень були такі: при введенні у черевце 75 γ (1 γ = 0,001 мг) тироксину (на 15 г ваги) метаморфоз аксолотлів настає на 22 день, а 100 γ дають перетворення на 20 день.

В аксолотлів, які утримувались в розчині тироксину 1:2500000, метаморфоз настав на 22-23 день.

100 γ тироксину фірми Геннінга при введенні у черевце (на 15 г ваги) дали перетворення аксолотлів на 65—71 день.

У всіх експериментах першим симптомом метаморфозу була витрішкуватість, потім наставало зменшення і порідшення війочок на зяб-

рових променях і поява білих плям на боках. Дальшими ознаками було: розсмоктування спинного плавця і зябрових променів, линяння і різка зміна шкірного забарвлення, загострення носа, випинання нижньої щелепи і заростання зябрових щілин.

Додаткові експерименти на аксолотлях з введенням інтраперитонеально 30 γ , 10 γ і 3 γ тироксину (на 15 г ваги) дали повне перетворення в середньому: від 30 γ на 84 день, від 10 γ — на 108 день і від 3 γ — на 165 день. Тренделенбург (Trendelenburg) вказує, що інтраперитонеальна ін'єкція 1—3 γ тироксину впливає вже помітно, а 10 γ спричиняє часто вже повний метаморфоз аксолотлів.

Крайер (Krauer) спостерігав, що підшкірне впорскування 60 γ тироксину спричиняє повний метаморфоз аксолотлів приблизно через 30 днів. За Гафнером, метаморфоз аксолотлів при інтраперитонеальному введенні 3 γ тироксину закінчується через 5-6 тижнів, від 10 γ — через 24—27 днів і від 100 γ — через 11-12 днів (вага тварини 20 г), а за Завадовським при цих же умовах 10 γ тироксину (на 10 г ваги тварини) є мінімальна доза для перетворення аксолотля в амблостому на 146 день.

Отже, на підставі нашого матеріалу ми бачимо, що випробуваний нами на аксолотлях тироксин є цілком активний препарат. Різні автори відзначають різні строки перетворення аксолотлів від тих чи інших доз тироксину. Наші дані найближче відповідають даним Завадовського, Тренделенбурга і Крайера.

Крім того, на підставі літературних вказівок і даних наших досліджень, можна зробити висновок, що тироксин не дає пропорціональності між дозою і ефективністю його впливу на метаморфоз аксолотлів.

Друга серія експериментів була спрямована на визначення активності тироксину за кількісним методом Рід-Хента.

Ще 1905 р. Рід-Хент спостерігав, що годування щитовидною залозою спричиняє в білих мишей підвищення резистентності до впливу ацетонітрилу, при чому ступінь підвищення опірності прямо пропорціональний кількості введенного препарату щитовидної залози. Цей вплив характерний тільки для білих мишей; в інших тварин (щурів, морських свинок) препарати щитовидної залози, навпаки, підвищують чутливість до ацетонітрилу. Отруєння ацетонітрилом в мишей відзначається явищами асфіксії, яка спричиняється дією ціанідної кислоти, поступово відщеплюваної від ацетонітрилу.

Правильна постановка експериментів вимагає додержання певних умов: 1) слід користуватися мишами одного виду, одного віку і однієї статі і 2) суворо додержувати дієти тварин і температури навколишнього середовища (18—20°C).

Штрауб (Straub) модифікував метод Рід-Хента, рекомендуючи однократне введення тироксину замість повторного введення протягом певного строку, як це характерне для методу Рід-Хента. Для експерименту беруться миші - самці вагою 15—20 г. Тварини не менш одного тижня перед експериментом дістають овес та воду. Потім, для випробування чутливості мишам вводиться в одну з хвостових вен висхідні дози 9% розчину ацетонітрилу, починаючи з 0,01 куб. см (на 1 г ваги миші), так що кожна наступна доза відрізняється від попередньої на 15%.

Після виявлення найменшої смертельної дози обчислюється її гранична, яка на $\frac{1}{8}$ менше першої (тобто найменшої смертельної). Далі береться кілька серій тварин по 6 у кожній і кожній тварині даної серії вводиться перша певна доза тиреоїдину або тироксину. Наступного дня цим же мишам вводиться у хвостову вену ацетонітрил, починаючи від граничної смертельної дози, поступово збільшуючи її на $\frac{1}{3}$, а саме: $\frac{4}{3}$, $\frac{5}{3}$, $\frac{6}{3}$ і $\frac{7}{3}$ по граничної найменшої смертельної дози. За 4 години перед введенням препаратів щито-

видної залози або ацетонітрилу тварини мають бути без їжі. Кількість препарату щитовидної залози або тироксину, яка дає підвищену опірність мишей до ацетонітрилу вдвоє, становить одну ацетонітрилову одиницю. Цей метод випробування чутливості білих мишей до ацетонітрилу через 24 години після однократного введення препарату щитовидної залози або тироксину має більше значення, ніж метод Рід-Хента, в якому рекомендується тривале повторне введення препарату щитовидної залози, бо з літературних даних відомо, що підвищення опірності до ацетонітрилу в білих мишей можна досягнути тривалим годуванням їх іншими органомпрепаратами, чого не спостерігається при однократному їх введенні.

З ацетонітриловою пробою, за вище викладеним способом Штрауба, ми поставили 17 експериментів на 196 мишах.

Для кожного експерименту бралось 4 серії мишей по 3 миші в кожній, яким за 24 години до введення ацетонітрилу вводилось *per os* одну і ту саму дозу тироксину. Якщо з 3 мишей під впливом $\frac{6}{8}$ або $\frac{7}{8}$ граничної найменшої смертельної дози ацетонітрилу загинуло протягом 24 годин 2 або 3 миші, то це становило одну ацетонітрилову одиницю досліджуваного препарату. Розчини тироксину й ацетонітрилу вводилось з розрахунку на 20 г ваги тварини.

Дані наших досліджень такі: найменша смертельна доза 9% розчину ацетонітрилу (на 20 г ваги) дорівнює 0,1 г; звідси погранична найменша смертельна доза дорівнює 0,0875 г, тобто на $\frac{1}{8}$ менша від першої. Крім того, щоб виключити зміни в токсичності ацетонітрилу, цей ацетонітрил перевірялося на токсичність ще два рази — в середині і наприкінці всіх експериментів, при чому кожна перевірка дала тотожні результати.

Визначення активності досліджуваного нами тироксину показало, що доза його 0,5 мг при введенні *per os* (на 20 г ваги миші) є однією ацетонітриловою одиницею, бо в даному разі тільки від $\frac{7}{8}$ пограничної найменшої смертельної дози 9% розчину ацетонітрилу загинуло 2 миші з 3.

При менших дозах ацетонітрилу всі миші залишились живі. Доза тироксину (очищеного) 0,5 мг виявилась при дослідженні більше однієї ацетонітрилової одиниці, і даліше випробування тироксину показало, що вона дорівнює 0,25 мг, тобто тироксин (очищений) був в 2 рази активніший від попереднього препарату тироксину.

За даними Гафнера і Коміама, одна ацетонітрилова одиниця становить 0,02 г сухого препарату щитовидної залози. Отже, наш препарат тироксину був у 40—80 разів активніший від сухого препарату щитовидної залози.

Не зважаючи на літературні вказівки, що підшкірне введення препаратів щитовидної залози при ацетонітриловій пробі не дає певних результатів, ми вирішили перевірити наш тироксин при введенні його під шкіру. Виявилось, що миші, яким вводилося під шкіру 0,5 мг тироксину, не гинули навіть від втриє більшої дози ацетонітрилу, тобто від $\frac{9}{8}$ пограничної найменшої смертельної дози, а тому було вирішено поступово зменшувати дозу тироксину, щоб знайти різницю в його впливі порівняно з введенням *per os*.

Ці експерименти показали, що дози тироксину 0,1 мг, 0,05 мг і 0,02 мг при підшкірному введенні є більші від однієї ацетонітрилової одиниці. Доза 0,01 мг тироксину, введеного під шкіру (на 20 г ваги миші), цілком відповідає одній ацетонітриловій одиниці, про що можна говорити на підставі даних експериментів, де тільки при $\frac{6}{8}$ і $\frac{7}{8}$ пограничної найменшої смертельної дози ацетонітрилу загинуло по дві миші.

Визначення ацетонітрилової одиниці тироксину на мишах.
Тироксин вводилося під шкіру в 0,01% розчині.

№№ мишей	Вага до дієти 15 березня 1935 р.	Вага 1 червня 1935 р.	1 червня		2 червня		Відношення введеного ацетонітрилу до пограничної найменшої смертельної дози	Результати
			Доза тироксину на 20 г ваги миші в мг	Загальна кількість 0,01% розчину в куб. см	Доза 9% розчину ацетонітрилу на 20 г ваги миші	Загальна кількість 9% розчину в куб. см		
1	18,5	18,8	0,01	0,09	0,1168	0,11	$\frac{4}{3}$	Жива
2	20,2	20,5	0,01	0,1	0,1168	0,12	$\frac{4}{3}$	"
3	19,7	22,3	0,01	0,11	0,1168	0,13	$\frac{4}{3}$	"
4	19,2	21,5	0,01	0,11	0,146	0,15	$\frac{5}{3}$	"
5	18,9	20,3	0,01	0,1	0,146	0,14	$\frac{5}{3}$	"
6	19,3	21,0	0,01	0,105	0,146	0,15	$\frac{5}{3}$	"
7	18,5	20,3	0,01	0,1	0,1752	0,18	$\frac{6}{3}$	Загинула 3/VI
8	17,2	18,3	0,01	0,09	0,1752	0,16	$\frac{6}{3}$	Жива
9	17,2	18,9	0,01	0,09	0,1752	0,16	$\frac{6}{3}$	Загинула 3/VI
10	20,0	19,2	0,01	0,095	0,204	0,19	$\frac{7}{3}$	"
11	21,5	20,1	0,01	0,1	0,204	0,2	$\frac{7}{3}$	"
12	20,8	20,5	0,01	0,1	0,204	0,21	$\frac{7}{3}$	Жива

Ще яскравіші результати ми відзначили при введенні мишам під шкіру (очищеного) тироксину.

У цьому експерименті при $\frac{5}{3}$ пограничної найменшої смертельної дози ацетонітрилу загинула одна миша, при $\frac{6}{3}$ — дві і при $\frac{7}{3}$ — всі три миші. Звідси одна ацетонітрилова одиниця (очищеного) тироксину, введеного даній групі тварин, дорівнює 0,005 мг. Отже, підшкірне введення тироксину активніше, ніж введення його per os.

Порівняно із введенням per os доза тироксину, яка може підвищити опірність ацетонітрилу вдвоє, зменшується при підшкірному введенні в 50 разів. Звідси наш препарат тироксину, введений під шкіру, в 2000—4000 разів активніший від сухого препарату щитовидної залози, введеного per os.

У третій серії експериментів ми спостерігали зміни ваги білих мишей при однократному введенні їм під шкіру різних доз тироксину.

Постановка експериментів така: миші-самці вагою 16—24 г утримувались на дієті (овес + вода) протягом не менш 10 днів. Для експерименту бралось 4 серії мишей по 3 штуки в кожній і відповідно кожній серії вводилося тироксин під шкіру в дозах: 0,25, 0,5, 0,75 і 1,0 мг (на 20 г ваги тварини). Щодня в певний час робили зважування мишей, але попереду за 4 години перед зважуванням чи введенням тироксину їжу у тварин забирали. Для судження про втрату або прибавку на вазі брали загальну вагу кожної серії мишей.

Усього експериментів зроблено 7, з них 3 паралельних із загальною кількістю мишей 84 штуки.

Результати досліджень див. на кривій 1.

З кривої 1 видно, що максимальна втрата ваги в мишей від найменшої дози (0,25 мг) тироксину, а мінімальна — від найбільшої дози

(1,0 мг), при чому з двох серій мишей, яким вводилося тироксин (одній по 0,5 мг, а другій по 1,0 мг), загинуло по одній миші.

Для стараннішої перевірки цього явища було поставлено два паралельні і тотожні експерименти з тироксином (очищеним), але з тією різницею, що спостереження проводилось протягом 15 днів. Ці експерименти дали однакові результати і були об'єднані в кривій 2.

У кривій 2, хоча і не так виразно, але спостерігається схожість з кривою 1 у пропорціональному падінні ваги в мишей в напрямі меншої дози. Характерним і спільним в цих експериментах є те, що при введенні 0,25 мг тироксину настає максимальне і швидке падіння ваги

з швидким поверненням до нормальної і навіть вище нормальної ваги на 6—9 день після введення.

Середні дози (0,5 і 0,75 мг) дають середнє падіння ваги, яка порівняно повільно приходить до норми на 14—15 день, а великі дози (1,0 мг) дають мінімальне падіння ваги, яка повертається до норми на 6—11 день після введення тироксину.

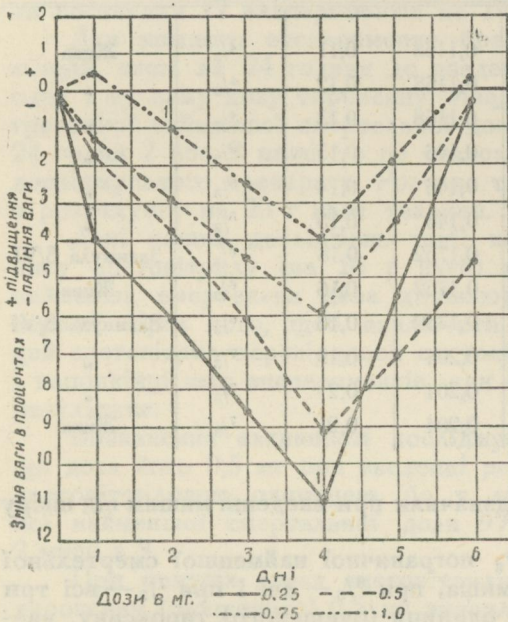
Далі, ми вирішили перевірити втрату ваги в білих мишей при введенні під шкіру трьома серіями різних малих доз, а четвертій серії великої дози тироксину (очищеного) на двох паралельних експериментах.

Це дало нам такі результати: доза 1,5 мг (на 20 г ваги) дала максимальне падіння ваги з поступовим тривалим поверненням до норми на 13 день. Мінімальна доза (0,01 мг) дала більшу втрату на вазі порівняно з дозою 0,05 і трохи меншу втрату на вазі порівняно з дозою 0,1 мг.

Цікаво відзначити, що максимальне падіння ваги від різних доз тироксину в усіх цих експериментах спостерігалось на четвертий день після його введення.

Ромейс (Romeis) вказує, що при введенні мишам під шкіру 5—40 γ тироксину спостерігаються різні симптоми отруєння. Смерть настає після 200—300 γ тироксину. Навпаки, однократне впорскування навіть 800 γ не смертельне для мишей вагою 20 г.

На думку Гессе і його співробітників, чутливість мишей дуже різна. При щоденному годуванні 50 мг сухої щитовидної залози тварини (вагою в 20 г) гинули в середньому через 8—15 днів. На підставі наших досліджень можна зробити висновок, що досліджуваний нами тироксин (очищений) при однократному введенні під шкіру малотоксичний, бо з 48 мишей останніх експериментів ні одна з них не загинула на протязі 15 днів, не зважаючи на те, що 6 мишей дістали по 1,0 мг, а інші 6 по 1,5 мг тироксину (очищеного). Така висока доза тироксину, введеного однократно, могла б бути негативним показником активності



Крива 1. Зміна ваги білих мишей при разовому введенні під шкіру тироксину. 1—загинула 1 миша з 3.

досліджуваного нами препарата, але дані дослідження його активності іншими методами не виправдують такого припущення.

Камерон і Карміхель (Cameron і Carmichael) при годуванні молодих щурів висушеною щитовидною залозою (щодня по 5 гм на 100 г ваги) спостерігали незначне зменшення їх на вазі, а 20γ тироксину, введеного per os (на 100 г ваги) ростучим щурам, спричиняли значну затримку в прибавці ваги.

За Абдергальденом і Вертгеймом (Abderhalden, Wertheim), молоді щури переносять 250γ тироксину щодня без втрати ваги. Після закінчення введення препаратів щитовидної залози вага щурів швидко збільшується і перевищує вагу контрольних тварин (Камерон). Дослідження Тутаєва показали, що невеличкі дози екстракту щитовидної залози дають незначне збільшення ваги в білих мишей порівняно з більшими дозами, які спричиняють втрату ваги прямо пропорційно в напямі більшій дозі.

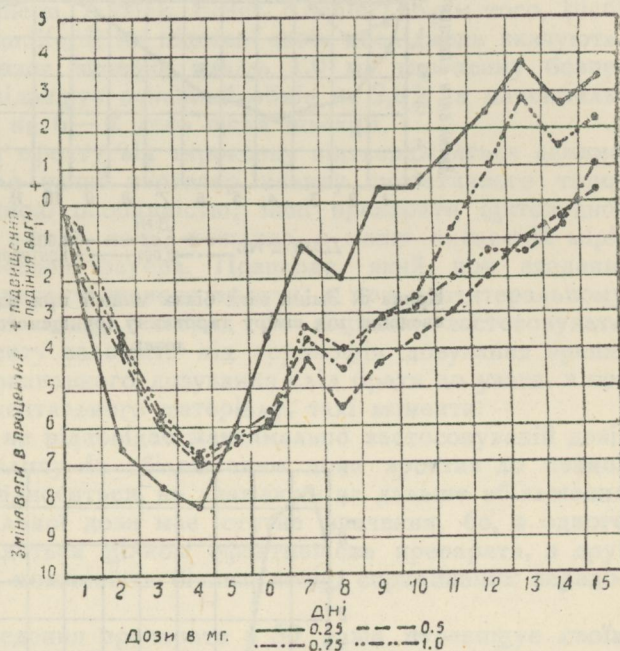
При введенні під шкіру невеличких доз нашого тироксину (очищеного) білим мишам здобуто такі результати (крива 3).

Крива 3 вказує, що доза тироксину 10γ (на 20 г ваги) дала максимальне зменшення ваги на 3,1%, а доза 5γ — на 0,9%, при чому на третій день вага мишей була нормальна, а на п'ятнадцятий день після введення вага їх збільшилась на 6,3%. Доза 1γ не дала втрати ваги, а, навпаки, починаючи з другого дня після введення, вага мишей, порівняно з контрольними, почала збільшуватися.

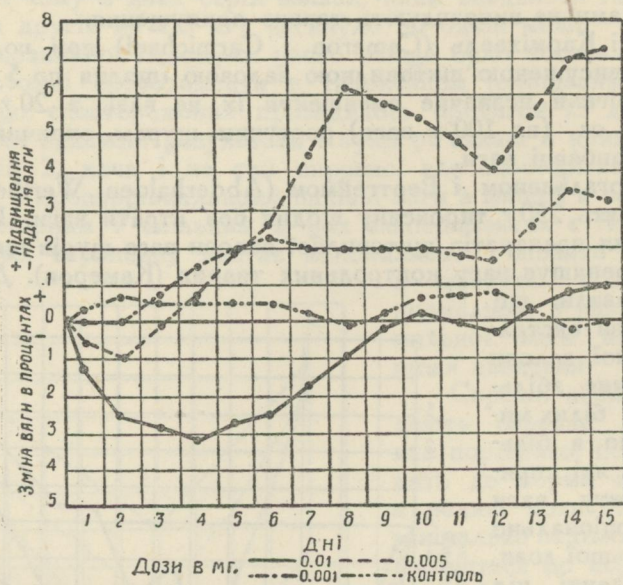
Отже, на підставі літературних даних і наших досліджень можна припустити, що тироксин у невеличких дозах підвищує асиміляторні процеси в організмі або збільшує споживання поживних речовин тваринами, що кінцево-кінцем призводить до підвищення ваги тварин.

Підбиваючи підсумки останній серії експериментів, ми відзначили ще один цікавий факт, а саме: втрата ваги, при однократному введенні під шкіру різних доз тироксину, не пропорційна його кількісному введенню, що видно з кривої 4.

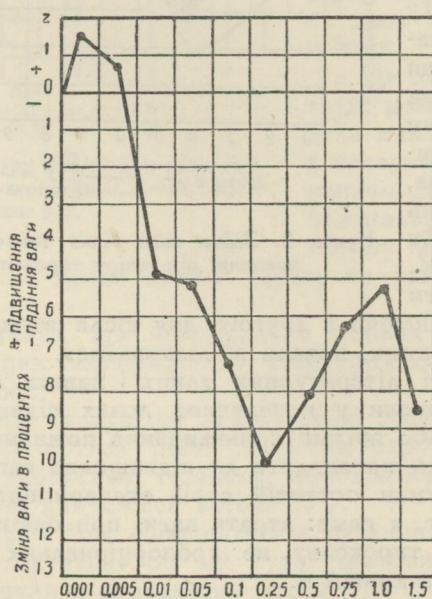
На цій кривій можна бачити, що доза тироксину 0,25 мг спричинила найбільше падіння ваги в мишей — на 10%; дози 0,1 мг, 0,5 мг і 1,5 мг дають порівняно однаковий результат — зниження ваги в середньому на 8%, дози ж 0,01 мг, 0,05 мг і 1,0 мг спричинили втрату ваги в середньому на 5%, а дози 0,001 мг і 0,005 мг спричинили не зниження, а, навпаки, підвищення (прибавку) ваги тварин.



Крива 2. Зміна ваги білих мишей при однократному введенні під шкіру тироксину (очищеного).



Крива 3. Зміна ваги білих мишей при однократному введенні під шкіру тироксину (очищеного) у різних дозах.



Крива 4. Вплив тироксину на вагу білих мишей при однократному введенні його під шкіру в різних дозах.

Отже, різні дози тироксину дають різні ефекти не тільки кількісні, а й якісні. Оптимум впливу (найбільше падіння ваги) дає середня доза тироксину (0,25 мг), по обидві сторони якого ефект впливу тироксину значно слабкіший. Звідси — важливе значення дозування при терапевтичному застосуванні тироксину.

Бауер (Bauer) подає факти, які з його погляду є протипоказанням для застосування в клініці синтетичного тироксину. Головні з цих протипоказань полягають в тому, що тироксин per os не дає відповідного ефекту як щодо сили, так і щодо швидкості впливу, а інтравенозне і підшкірне введення дає деякі негативні явища: головний біль, запаморочення, серцебиття, нудоту, шум у вухах тощо.

Ці бічні явища підтверджуються Шиттенгельмом, Зондеком, Ейслером і Келлером (Schittenhelm, Zondek, Eisler, Koehler). Крім того, Бісбі і Сандіфорд (Boothby, Sandiford) на підставі своїх досліджень вказують, що однократна інтравенозна ін'єкція навіть 1,0 мг тироксину безпечним мікседематикам підвищує основний обмін на 2,8%, а максимальний ефект настає тільки на 6—8 день після ін'єкції.

Повільне наростання ефекту від тироксину підтверджується даними наших експериментів. Але такий характер впливу синтетичного тироксину не є його виключною особливістю; інші препарати щитовидної залози дають однаковий ефект, хоча, можливо, в менш виявленій мірі.

Найістотніші заперечення Бауера. Препарат, який при введенні per os не дає бажаного терапевтичного ефекту, а при парентеральному введенні спричиняє бічні явища, навряд чи доцільно застосовувати в клініці. Несталість ефекту залежить від труднощів дозування препарата. Для вироблення правильного дозування слід брати до уваги, з погляду поданого експериментального матеріалу, такі моменти:

1. Оптимальна доза не відповідає максимально застосовуваній дозі; інакше кажучи, ефект впливу із збільшенням дози зростає до певної межі, вище якої він не підноситься, не зважаючи на дальше збільшення дози. Визначення оптимальної дози має істотне значення, бо, з одного боку, при цій дозі виявляється цілком ефективність препарата, з другого боку — відсувається можливість бічних явищ, спричинених передозуванням препарата.

2. Парентеральне введення препарата в 50 разів перевищує своїм впливом пероральне введення. А тому можна припустити, що дози, які помітно не впливають при введенні per os, спричиняють токсичні явища при підшкірному введенні.

3. Несталість біологічної активності препарата. Ми дослідили зовсім однакові і виготовлені в одній і тій самій лабораторії два препарати, але вплив їх на організм показав кількісно велику різницю, яка залежала від того, що один з препаратів після синтезу два рази розчинявся і два рази осаджувався з розчину. Це може бути показником того, що вплив синтетичного тироксину може залежати від способу його готування і наступного оброблення.

Обидва препарати містили ту ж саму кількість йоду, — проте їх біологічна активність була різна. Звідси — важливість попередньої біологічної оцінки препарата до моменту його застосування в клініці. Ми спинилися на цій обставині тому, що за існуючим положенням препарати щитовидної залози перевіряються на їх активність на підставі кількості в них йоду. Подібне положення суперечить експериментальним даним і утруднює клінічне дозування препаратів.

Беручи до уваги всі перелічені моменти, ми можемо дозволити застосування синтетичного тироксину в клініці поруч з іншими препаратами щитовидної залози.

Висновки.

На підставі наших даних ми можемо зробити такі висновки:

1. Досліджений нами синтетичний тироксин біологічно активний.
2. Найменша доза тироксину, яка спричиняє метаморфоз аксолотля при парентеральному введенні, становить 3γ . При утриманні аксолотлів у воді з концентрацією тироксину 1:2500000 повний метаморфоз настає через 23 дні.
3. Ацетонітрилова одиниця тироксину дорівнює 0,5 мг при введенні його per os і 0,01 мг при введенні його під шкіру. Для (очищеного) тироксину потрібні вдвое менші дози.
4. Однократне введення тироксину білим мишам під шкіру спричиняє втрату ваги, при чому найбільша втрата ваги спостерігається при середній дозі (0,25 мг), тоді як нижчі і вищі дози дають менше падіння ваги. Найменша доза тироксину (1γ) спричиняє прибавку ваги без попереднього зниження ваги тварин.
5. Для клініки важливо встановити оптимальну дозу тироксину, яка дає найбільшу ефективність без будь-яких бічних явищ.

Література.

- Багер, Ю.—Acta Endocrinologica Ucrainica, 1934. Медвидав, Харків.
- Завадовський, Б.—Очерки внутренней секреции. „Прибой“, Ленинград, 1928.
- Савицкий, А. Я.—„Экспериментальная медицина“, № 1, 1934.
- Саргин, К. Д.—Биологическая оценка лекарственного сырья и фармацевтических препаратов. 1929, Ленинград.
- Тумаев, Г. В.—Труды по эндокринологии и органотерапии, вып. I, 1930, Харьков.
- Abderhalden, E. u. Wertheim, E.—Ztschr. exp. Med., 68, 1, 1929.
- Asher, L. u. Strenli, H.—Bioch. Ztschr. 87, 359, 1918.
- Cameron, A. T. a. Carmichael, J.—J. of Biol. Chem. 45, 69, 1920-21; 46, 35, 1921.
- Cameron, A. T.—Quart. J. exp. Physiol. 78, 1923.
- Gudernatsch.—Arch. Entw. mechan. 35, 457, 1912-1913.
- Haffner, F.—Klin. Wschr. 1927, 1932.
- Hunt, Haffner, F. u. Komiyama, T.—Arch. f. exp. Path. 107, 69, 1925.
- Krayer, O.—Arch. f. exp. Path. 116, 128, 1928.
- Kreithmair, H.—Endokrinol. 4, 333, 1929.
- Romeis, B.—Biochem. Ztschr. 135, 85, 1923.
- Romeis, B.—Arch. Entw. mechan., 41, 47, 1915.
- Trendelenburg, P.—Die Hormone, 1934, Berlin.

Биологическая оценка синтетического тироксина и некоторые данные о его действии на организм животных.

С. П. Закривидорога.

Фармакотерапевтический отдел (зав. — проф. Г. В. Тутаев) Украинского института эндокринологии и кафедра фармакологии (зав. — проф. А. И. Черкес) Харьковского медицинского института.

Биологическая активность синтетического тироксина (параоксидиод-фениловый эфир диодтирозина — $C_{15}H_{11}O_4N_4$), полученного в лаборатории органической химии Украинского института экспериментальной медицины и в настоящее время вырабатываемого в Украинском институте эндокринологии доц. А. Я. Савицким, определялась при помощи: метода метаморфоза аксолотлей, ацетонитриловой пробой Рид-Хента (Reid-Hunt) с видоизменением Штрауба (Straub) и наблюдением за весом белых мышей при однократном введении им под кожу различных доз тироксина.

Кроме того, мы внесли видоизменение в ацетонитриловую пробу Рид-Хент-Штрауба, заключающееся в том, что для определения биологической активности тироксина последний вводится не *per os*, а парентерально (под кожу). Этими методами были испытаны два образца тироксина, синтезированных одним и тем же способом, но один из них после синтеза был лучше очищен. При определении биологической ценности лучше очищенный тироксин оказался в два раза активнее хуже очищенного.

При испытании влияния тироксина на метаморфоз аксолотлей последние превращались в амблостом: от 100 γ на 20-й, от 75 γ на 22-й, от 30 γ на 84-й и от 10 γ на 108-й день (вес животных 15 г).

Ацетонитриловой пробой Рид-Хент-Штрауба установлено, что наш препарат тироксина в 40 — 80 раз активнее сухого препарата щитовидной железы. Этим же методом, но с видоизменением автора, он оказался в 2000 — 4000 раз активнее сухого порошка щитовидной железы, вводимого *per os*.

Потеря веса у белых мышей при однократном введении под кожу различных доз тироксина не пропорциональна его количественному введению. Различные дозы тироксина дают различные эффекты не только количественно, но и качественно. При малых дозах тироксина вес мышей, по сравнению с контрольными, увеличивается. Отсюда можно предполагать, что малые его дозы повышают ассимиляторные процессы в организме.

Оптimum действия тироксина (наибольшее падение веса) у мышей достигалось при средней дозе (0,25 мг), т. е. эффект действия с увеличением дозы возрастал до определенного предела, выше которого он не поднимался, несмотря на дальнейшее увеличение дозы (до 1,5 мг на

20 г веса). Нахождение оптимально действующей дозы имеет существенное значение, так как, с одной стороны, при этой дозе проявляется полностью эффективность препарата, с другой — устраняется возможность появления побочных действий, вызванных передозировкой препарата. Парентеральное введение тироксина по своему действию в 50 раз превосходит пероральное введение. Поэтому можно допустить, что дозы, не оказывающие заметного действия при введении *per os*, могут вызвать ряд токсических явлений при подкожном введении. Отсюда вытекает большое значение дозировки при терапевтическом применении тироксина.

На основании наших данных мы позволили себе сделать следующие выводы:

1. Исследованный нами синтетический тироксин является биологически активным.

2. Наименьшая доза тироксина, вызывающая метаморфоз аксолотля при парентеральном введении, составляет 3γ. При содержании аксолотлей в воде с концентрацией тироксина 1:2500000 полный метаморфоз происходит в течение 23 дней.

3. Ацетонитриловая единица тироксина составляет 0,5 мг при введении его *per os* и 0,01 мг при введении его под кожу. Дозы очищенного тироксина, соответственно, уменьшаются вдвое.

4. Однократное введение тироксина белым мышам под кожу вызывает потерю веса, причем наибольшая потеря веса наблюдается при средней дозе (0,25 мг), тогда как более низкие и более высокие дозы дают меньшее падение веса. Наиболее малая доза тироксина (1γ) вызывает прибавку веса без предварительного понижения веса животных.

5. В клиническом отношении важно установить оптимально действующую дозу тироксина, дающую наибольшую эффективность без каких-либо побочных явлений.

Valeur biologique de la thyroxine synthétique et quelques données relatives à l'action de celle-ci sur l'organisme animal.

S. P. Zakrividoroga.

Section pharmaceutique (chef — prof. G. V. Toutaïev) de l'Institut d'endocrinologie d'Ukraine et chaire de pharmacologie (chef — prof. A. I. Tscherkès) de l'Institut de médecine de Kharkov.

L'activité biologique de la thyroxine synthétique (éther paraoxydiiodphenylique de diiodtyrosine— $C_{15}H_{11}O_4NJ_4$), obtenue au laboratoire de chimie organique de l'Institut de médecine expérimentale d'Ukraine et préparée actuellement par le dr. A. J. Savitsky à l'Institut d'endocrinologie, était déterminée au moyen de la méthode de métamorphose d'axolotl, de l'essai à l'acétonitryl de Reid-Hunt, modifié par Straub, et d'observations sur le

poids des souris blanches après une injection souscutanée unique de différentes doses de thyroxine.

En outre, nous avons apporté une modification à l'essai de Reid-Hunt-Straub qui consiste à introduire la thyroxine non plus per os, mais par la voie parentérale (souscutanée). Deux échantillons de thyroxine, synthétisées par le même procédé, ont été essayés d'après ces méthodes, avec cette différence qu'un de ces échantillons avait été mieux épuré après la synthèse. Dans ces expériences la thyroxine la mieux épurée a montré une activité deux fois plus grande que la thyroxine moins pure.

Sous l'influence de la thyroxine les axolotls se transformaient en ambiostomes: après l'injection de 100 γ —le 20-me jour, de 75 γ —le 22-me, de 30 γ —le 84-me et de 10 γ —le 108-me (les animaux pesaient 15 gr.).

L'essai à l'acétonitryl d'après le procédé de Reid-Hunt-Straub a montré que notre préparation de thyroxine est 40—80 fois plus active que la préparation sèche de glande thyroïde. Le même procédé, modifié par l'auteur, révéla une activité 2000—4000 fois plus grande que celle de la poudre sèche de glande thyroïde, administrée per os.

La perte de poids chez les souris blanches après une injection souscutanée unique de différentes doses de thyroxine n'est pas proportionnelle aux quantités introduites de cette dernière. Les différentes doses de thyroxine produisent un effet différent non seulement quantitativement, mais tout aussi bien qualitativement. Avec de petites doses de thyroxine le poids des souris augmente par comparaison avec celui des souris de contrôle. Cela permet de supposer que de petites doses de thyroxine stimulent les processus d'assimilation dans l'organisme. L'effet optimal de la thyroxine (la plus grande perte de poids) était obtenu chez les souris avec des doses moyennes (0,25 gr.), c'est-à-dire que l'effet s'accroissait jusqu'à une certaine limite, au-delà de laquelle il se stabilisait, malgré l'accroissement des doses de thyroxine (jusqu'à 1,5 mgr. par 20 kgr. du poids). Il est très important de trouver la dose optimale, car, d'un côté, cette dose permet à la préparation de manifester pleinement son effet, et, de plus, les phénomènes accessoires, provoqués par l'excès de la préparation, sont enrayés. La thyroxine, introduite parentéralement, est 50 fois plus active que si elle est administrée peroralement. Par conséquent il se peut que les doses qui, introduites per os, ne produisent pas d'effet sensible, provoquent des phénomènes toxiques, étant injectées souscutanément. Il s'en suit que le dosage thérapeutique de la thyroxine a une très grande importance.

De ce qui précède nous pouvons tirer les conclusions suivantes:

1. La thyroxine synthétique étudiée est biologiquement active.
2. La dose minimale qui, introduite parentéralement, provoque la métamorphose de l'axolotl, est de 3 γ . Les axolotls, placés dans de l'eau avec de la thyroxine en concentration de 1:2.500.000, subissent une métamorphose complète au bout de 23 jours.
3. L'unité acétonitrylique de thyroxine, introduite per os est en dose de 0,5 mgr. et de 0,01 en injections souscutanées. Les doses de thyroxine pure sont deux fois plus petites.

4. Une injection souscutanée unique de thyroxine provoque chez les souris blanches une perte de poids, celle-ci étant la plus grande après une dose moyenne (0,25 mgr.), alors que des doses inférieures et supérieures à celle-ci donnent une diminution de poids moins importante. La dose la plus faible (1 γ) provoque une augmentation du poids, qui peut n'être pas précédée d'une diminution préalable de celui-ci.

5. Cliniquement on peut trouver la dose optimale qui donnera le plus d'effet et ne sera accompagnée d'aucun phénomène accessoire.