

БИБЛИОТЕКА НАУЧНЫХ НОВОСТЕЙ

2

Г. МАКЛЭН

ИНСУЛИН

МАΘΗΣΙΣ

<http://mathesis.ru>

ОТ ИЗДАТЕЛЬСТВА

Библиотека Научных Новостей имеет целью удовлетворить стремлению каждого, имеющего то или иное прикосновение к науке или даже просто интересующегося ею, быть осведомленным о том, что делается в ее различных областях, в каком направлении идет сейчас научное исследование, какие вопросы стоят на первом плане, каковы достижения научной мысли и т. д. Стремление это тем более настойчиво, тем более нетерпеливо, что никогда еще, быть может, научная работа не шла так энергично, так почти лихорадочно, как теперь, после вынужденного, благодаря войне, прерыва. Эта потребность нигде не может быть, конечно, острее, чем у нас в России, с ее все еще столь замедленным темпом научной работы.

Библиотека Научных Новостей, выходящая под общей редакцией проф. А. Р. Орбинского, будет состоять из ряда отдельных выпусков, связанных лишь общей идеей, но содержащих каждый совершенно независимую, самостоятельную статью. Каждый такой выпуск, объемом около 1—2 печатных листов, будет посвящен либо отдельному вопросу, привлекающему к себе особенное внимание исследователей, либо обзору той или иной, более или менее широкой, области научной работы.

Соответственно тем пределам, которые Издательство МАТЕЗИС ставит для себя вообще, *Библиотека Научных Новостей* будет посвящена исключительно наукам физико-математического цикла и естествознанию, с их приложениями.

До настоящего времени вышли в свет:

Джэнс Дж. Происхождение солнечной системы,

МакЛэн Г. Инсулин.

ПРОФ. Г. МАКЛЭН

ИНСУЛИН

ПЕРЕВОД С АНГЛИЙСКОГО

ПОД РЕД. ПРОФ. Д. М. ЛАВРОВА



ОДЕССА 1924

<http://mathesis.ru>

Р. О. П. (Одесса). № 3992.
Заказ № 5622. — 3000 экз.

„ОДЕСПОЛИГРАФ“ :
Первая Государственная
типография им. Карла Маркса.
Стурдзовский переулок, № 3-а.

<http://mathesis.ru>

Проф. Г. МАКЛЭН
ИНСУЛИН

Professor H. MacLean: Insulin

Перев. с англ. под ред. проф. Д. М. Лаврова

Ни одно из последних открытий в научной медицине не возбудило такого интереса и в широких, и в профессиональных кругах, как открытие инсулина. Огромная важность этого открытия лежит в том, что благодаря действию инсулина несчастному страдальцу сахарной болезнью открылись новые горизонты и новые надежды, — горизонты, где отчаяние и предвидение почти неизбежной смерти уступили место здоровью и надежде. С гуманитарной точки зрения это уже великое достижение; но помимо терапевтического влияния, инсулин обладает многими интересными особенностями, и вопрос о способе его действия является головоломкой, которая благодаря своей сложности и загадочности обещает занять наши лучшие научные силы еще на много лет.

Прежде чем рассматривать результаты, полученные при применении инсулина при сахарной болезни, или диабете, существенно важно хорошо уяснить себе некоторые основные вопросы о превращениях, или метаболизме, наших пищевых веществ, ибо диабет является не чем иным, как нарушением того нормального процесса, по какому совершается в нашем теле окисление пищи. В отличие от здорового человека, диабетик не может сполна использовать свою пищу и вследствие этого становится тощим и больным. Он представляет удивительную аномалию: чем больше он принимает пищи, тем более слабым и тощим он становится, так как в результате нарушения процесса метаболизма, которым он страдает.

значительная часть пищи, которую он не в силах использовать, своеобразно изменяется, превращаясь в ядовитые вещества, поступающие в общее кровообращение и вызывающие такие болезненные изменения тканей организма, за которыми более или менее скоро следует смерть.

Хотя одним из самых важных симптомов диабета является глюкозурия, или наличие сахара в моче, однако, важно подчеркнуть тот факт, что сахарный диабет является болезнью не только метаболизма сахара или углеводов, но и метаболизма всех основных составных веществ нашей пищи.

Метаболизм пищевых веществ в теле. Наши сведения о тех разнообразных изменениях, которым подвергаются в теле различные пищевые вещества, к сожалению очень скудны, но все же они достаточны для того, чтобы понять главные особенности диабета. Наша пища в значительной доле состоит из крахмалистых веществ или углеводов, известного количества жира и порядочной доли таких продуктов, как мясо, рыба, яйца и другие, содержащие вещества, известные под именем белков.

Жиры и углеводы потребляются в теле просто, как топливо, и в результате их сгорания получают теплота и двигательная энергия. В конце концов и те, и другие дают конечные продукты, которые удаляются из тела в значительнейшей доле с выдыхаемым воздухом, именно в виде воды и угольной кислоты. Белки тоже доставляют теплоту и двигательную энергию, но они служат также для другой цели, — они являются материалом для постройки разрушающихся тканей тела. Та часть белковой молекулы, которая не требуется для обновления отработавшей ткани, идет на производство теплоты и двигательной энергии совершенно так же, как жиры и углеводы.

Если мы попытаемся проследить ход метаболизма углеводов в теле, мы сейчас же натолкнемся на много затруднений; однако, некоторые главные особенности этого метаболизма довольно ясны. Достоверно, что крахмал, в какой бы форме воспринят он ни был, в кишечнике, благодаря

действию энзимов, превращается, расщепляясь, в сахар, известный под названием глюкозы. Затем эта глюкоза поступает в кровь и, прежде чем попасть в общий круговорот, проходит чрез печень. Если имеется значительное количество глюкозы, то часть ее печень задерживает у себя в виде особого запаса и таким образом предупреждает чрезмерное одновременное накопление глюкозы в крови. Запасное вещество, образуемое печенью из глюкозы, есть крахмалоподобное тело, известное под названием гликогена. Хотя главным складом гликогена является печень, однако, значительное количество его находится и в мускулах. В случаях потребности организма в глюкозе гликоген постепенно снова обращается в этот сахар, так что известное количество сахара всегда имеется в наличии для окисления тканями. В настоящее время имеются достаточно точные указания на то, что помимо гликогена при метаболизме сахара получается и другой запасной продукт, — лактацидоген Эмбдена; но еще подлежит сомнению, дает ли это вещество, по природе представляющее, повидимому, соединение сахара и фосфорной кислоты, в мускулах снова сахар, раз оно там уже образовалось. Когда сахар достигает тканей, он в них сгорает, давая угольную кислоту и воду. Было сделано множество исследований в попытках найти промежуточные вещества между этими конечными продуктами и более крупной сахарной молекулой, но об этой фазе метаболизма сахара мы не знаем еще ничего достоверного.

На жиры также действуют кишечные соки; они всасываются в форме свободных жирных кислот и глицерина. Значительнейшею своею частью они накапливаются в организме в виде жиров же. Перед окончательным окислением жир расщепляется на низшую четырех-углеродную жирную кислоту—оксибутириновую,—двууксусную кислоту и ацетон. Затем эти вещества также окисляются, образуя обычные конечные продукты окисления, — угольную кислоту и воду.

И жиры, и углеводы имеют, вероятно, определенные, отдельные процессы для их метаболизма; белки же, с другой

стороны, не представляют в этом отношении различий. Когда какая-либо ткань, претерпевшая те или иные химические изменения от метаболизма, уже восстановлена на счет белка, то остающийся белок расщепляется на вещества, по природе сходные с промежуточными продуктами метаболизма сахара и жиров, которые окисляются, вероятно, по такому же процессу, по какому это совершается касательно жиров и углеводов.

Метаболизм при диабете. При диабете углеводы обычным путем гидролизуются в кишечнике в глюкозу, но после всасывания глюкоза как бы стремится накапливаться в тканях и крови, в результате чего некоторое количество ее выделяется в моче. Этот избыток сахара в организме при диабете обуславливается двумя причинами. Во-первых, печень и мускулы не в состоянии накапливать избыток этого сахара в виде гликогена, и, во-вторых, ткани организма в значительной степени утратили способность окислять сахар. Вследствие этого в крови постоянно имеется известное количество глюкозы, в результате приводящее в конце концов к большой потере сахара через почки. Очень интересен тот факт, что одним из самых ранних проявлений диабета оказывается понижение способности печени накапливать сахар в форме гликогена. Это ослабление может проявиться задолго до появления каких бы то ни было других симптомов диабета. В тяжелых случаях диабета заметно затрудняется также и окисление сахара, — явление, обуславливаемое болезненным состоянием поджелудочной железы; это недостаточное окисление резко всего заметно в позднейших стадиях очень тяжелого диабета. Говоря вообще, сахар проходит через организм диабетика, в значительной мере не задерживаясь в нем, не будучи использован со стороны организма. Почему это так, в настоящее время неизвестно, хотя на этот счет делалось много предположений.

Химические исследования Фишера и Ирвина доказали существование более активной формы глюкозы, чем обыкновенный вид ее, находимый в моче диабетика; было сделано

допущение, что эта более активная γ -глюкоза может быть той формой, которая требуется для метаболизма в теле. Если организм может утилизировать глюкозу только после перевода ее в более активную форму, то очевидно, что отсутствие процесса такого превращения должно было бы создать условия, подобные тем, какие мы имеем при диабете. Действительно, в таком случае организм снабжался бы такою разновидностью сахара, которую он не в состоянии метаболизировать, и в результате этот сахар выделялся бы в моче, как и всякое другое постоянное тело. Как ни привлекательна показалась бы эта теория, нужно признаться, что до сих пор не было представлено ни одного убедительного доказательства существования γ -глюкозы в теле.

Что касается метаболизма жиров при диабете, то, по видимому, расщепление образующейся большой молекулы жирной кислоты идет до стадии кетонных тел, но эти тела в дальнейшем уже не окисляются; поэтому они накапливаются в крови и в значительной мере выделяются в моче.

Как уже было указано, окисление белков происходит, вероятно, отчасти по пути метаболизма углеводов, а отчасти по пути метаболизма жиров. В результате получается, что белок может давать начало и сахару, и кетонным телам, появляющимся в моче диабетика, причем около 60 процентов аминокислот белка могут образовать сахар, а 40 процентов могут выделяться в виде кетонных тел.

В конечном результате этих изменений метаболизма получается, что моча диабетика часто содержит большие количества глюкозы вместе с оксибутириновой и двууксусной кислотами и ацетоном.

Приводимая схема (рис. 1) указывает в грубых чертах, как протекает метаболизм у нормального человека и у диабетика. Наблюдения выяснили, что никакие изменения касательно отдельных родов пищевых веществ не дают в результате устранения из мочи сахара и кетонных тел.

Изменения количества сахара в крови нормального человека и диабетика. Для изучения диа-

бета необходимы некоторые сведения об изменениях процентного содержания сахара в крови человека. Если исследовать кровь нормального человека спустя два или три часа после еды, то оказывается, что она содержит около 0·1 процента глюкозы. Обыкновенно, содержание сахара в крови человека не падает сколько-нибудь значительно ниже этого. После при-

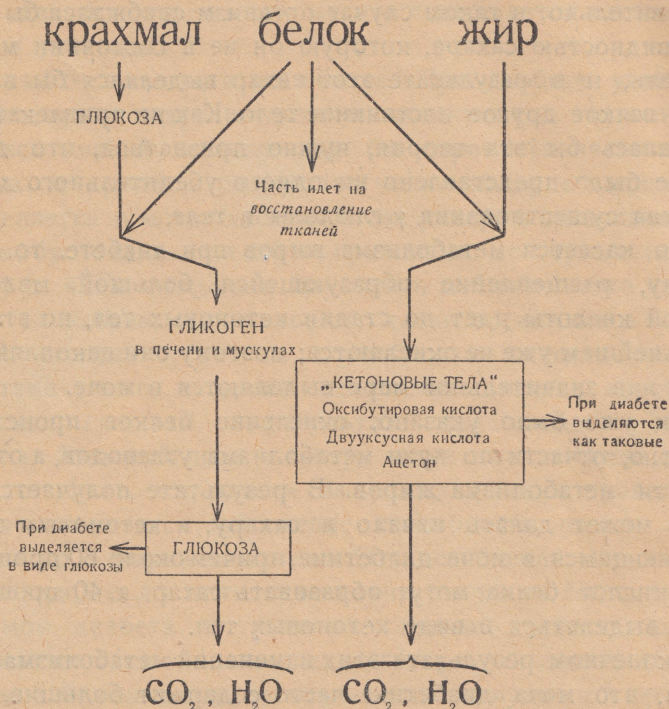


Рис. 1. Метаболизм пищевых веществ в организме

нятия углеводной пищи, оно поднимается до максимума около 0·16—0·18 процента и затем быстро падает до указанного уровня, т. е. до 0·1 процента. Обыкновенно, максимум получается спустя полчаса или три четверти часа после еды; а спустя полтора или два часа содержание сахара в крови оказывается нормальным. Эти изменения наблюдаются лучше всего после приема пищи, содержащей 40—50 граммов глю-

kozy. Можно было бы подумать, что только что описанный быстрый подъем обуславливается усилением поступления сахара в кровь и что падение до нормального уровня указывает только на то, что поглощение сахара из крови уже полное. Как нетрудно убедиться на опыте, этого на самом деле нет. Повидимому, поглощение сахара из крови может происходить с одной и той же быстротой как после падения содержания его в крови до нормального уровня, так и тогда, когда сахар в крови находится в наибольшем количестве.

Объяснение этого явления лежит, повидимому, в том, что по мере того, как происходит введение сахара в общий круговорот, приводится в действие специальный физиологический аппарат, накапливающий сахар в виде гликогена и, таким образом, уменьшающий его количество в крови; этот процесс происходит главным образом в печени. В связи с этим накоплением про запас интересно отметить, что вообще нормально невозможно поднять содержание сахара в крови выше 0·18 процентов или около того. Какое бы количество сахара ни принять, в крови можно найти его не больше 0·18 процентов. Как только концентрация сахара достигает этого пункта, гликогенная функция печени начинает проявляться так сильно, что останавливает дальнейшее накопление сахара в крови. Интерес этого наблюдения лежит в том, что как только содержание сахара в крови переходит за предел 0·18 процента, почки начинают выделять сахар в моче. Пока эта концентрация не достигнута, сахар не выделяется с мочью. Трудность поднять содержание сахара в крови до 0·18 процента или около этого имеет своим последствием то обстоятельство, что у нормального человека очень трудно получить глюкозурию через введение больших количеств сахара; опыты показывают, что в моче здорового человека сахар не появляется, как бы много сахара он в себя через желудок ни ввел.

Как видно из сказанного, присутствие сахара в моче указывает, что содержание сахара в крови достигает приблизительно 0·18 процента или выше. Хотя нормальные

почки не выделяют сахара, пока не достигается такая концентрация, однако, случается, что почки пропускают его и позволяют сахару проходить в мочу при гораздо более низкой концентрации сахара в крови, чем выше указано. Это наблюдается сравнительно нередко и известно под именем почечной глюкозурии; очевидно, она не имеет никакого отношения к диабету. Эта глюкозурия не служит сама по себе симптомом диабета и не влечет за собою каких-либо особо дурных последствий.

При диабете глюкозурия всегда обусловливается повышенным содержанием сахара в крови, — гипергликемией, — и изменения в содержании сахара в крови после потребления крахмала или сахара у диабетика очень отличаются от изменений у нормального человека. Если дать 50 граммов глюкозы диабетiku, то содержание сахара в крови будет гораздо выше, чем у нормального человека, и оно будет держаться высоким гораздо более долгое время. Вообще, процентное содержание сахара в крови у диабетика гораздо выше, чем у нормального человека, но часто благодаря соответственной диете его можно свести приблизительно к 0·1 процента; если же сделать это и потом принять сахар, то содержание сахара в крови быстро переходит предел 0·18 процента и часто достигает даже 0·3 процента или больше, оставаясь на этом высоком уровне целыми часами. Кривые рис. 2 изображают действие 50 граммов глюкозы на содержание сахара в крови нормального человека и диабетика. Интересно отметить, что единственным сахаром, который не повышает содержания сахара в крови у нормального человека, является левулёза; у диабетика, однако, левулёза действует совершенно так же, как и всякий другой сахар. Необходимо взвесить эти факты для того, чтобы понять действие инсулина.

Глюкозурия не есть диабет. Хотя глюкозурия является важным симптомом диабета, нужно отчетливо помнить, что нахождение даже значительных количеств сахара в моче не означает непременно наличия диабета. Когда глюкозурия является результатом прохождения сахара через почки, то

как уже было объяснено, это состояние представляется сравнительно маловажным или даже совсем неважным. Временная глюкозурия нередко получается в результате таких условий, как умственное возбуждение, страх и т. п. Для объяснения повышения содержания сахара в крови, производимого страхом, физиологи допускают, что в перво-

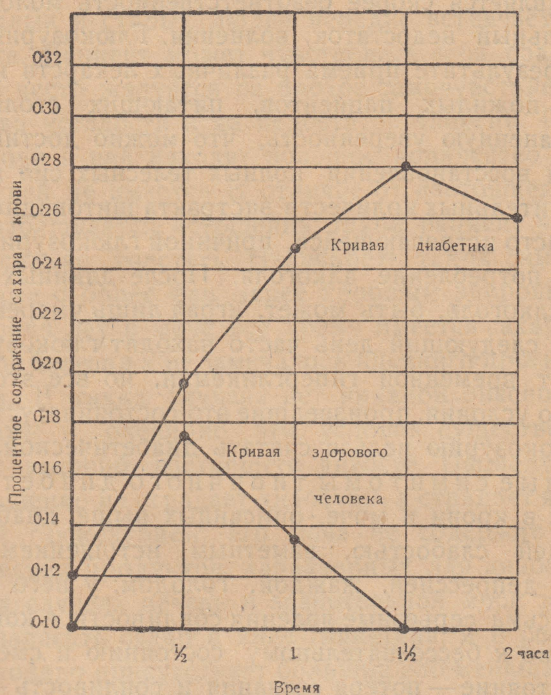


Рис. 2. Кривые содержания сахара в крови у нормального человека и диабетика после приема 50 г глюкозы через рот

бытных условиях жизни человека известная степень испуга вообще была предварением активных мускульных движений оборонительного характера и что в таких случаях сахар являлся в крови в повышенных количествах в качестве топлива, необходимого для производства нужной энергии. Очень часто также находят сахар в моче студентов после экзаменов. Несколько лет тому назад американские наблю-

датели дали интересные факты по этому вопросу. Они исследовали мочу ряда студентов после экзаменов и нашли сахар у 18 процентов из них. Когда эти наблюдения были произведены над студентками, то, в противность ожиданию, этого результата не обнаружилось, но так как все эти студентки были много моложе студентов, то причиной этой разницы является скорее безответственность молодости, чем действительный недостаток волнения. Глюкозурия является также в результате приема различных лекарств и не очень редко у пожилых пациентов, питающих столь широко распространенную уверенность, что можно достигнуть омоложения и восстановления полных телесных сил путем введения значительных количеств экстракта щитовидной железы. Другой, часто встречающейся, причиной глюкозурии является излишнее потребление алкоголя. После длинных обедов, в которых алкоголь, быть может, играл лишь умеренную роль, в моче на следующий день часто находят глюкозу. Все это зависит от временной гипергликемии, но все это исчезает, как только условия, производшие это состояние, устраняются. Такую глюкозурию нельзя считать диабетической.

Главные симптомы типичного диабета. Помимо изменений в крови и моче, описанных выше, диабетик страдает общей слабостью, заметным истощением, сильной душевной депрессией, жаждой, голодом; у него обнаруживаются весьма серьезные явления сонливости, в конце концов приводящие к бессознательному состоянию и смерти; такое общее состояние — потеря сознания и сонливость — является фатальным и известно под названием диабетической комы. В каждом случае тяжелого диабета оно, раньше или позже, обязательно появляется и, при отсутствии каких-либо случайных осложнений, является обычной причиной смерти диабетика.

Таков именно общий ход типичного диабета; нужно, однако, признать, что ход болезни сильно меняется у различных индивидуумов, и что встречается много разновидностей этой болезни, от медленно прогрессирующего, хронического

типа до того, что можно назвать почти молниеносным диабетом. До открытия инсулина продолжительность жизни пациента, страдающего ясно выраженным диабетом, лишь в исключительных случаях была больше пяти или шести лет; при тщательной диете этот период мог иногда растягиваться дольше. Такой диабет легко распознается и представляет собою типичный *diabetes mellitus*.

У пожилых и старых людей нередко встречается другой вид диабета. Пациент может чувствовать себя сравнительно сносно, но часто жалуется на плохое самочувствие, слабость ног, чувство усталости и на недостаток энергии. При исследовании мочи в ней находят большое количество сахара, но кетонов в ней не имеется. В отличие от настоящего диабета, здесь не наблюдается истощения; такой пациент часто даже начинает сильно толстеть. Наличие таких симптомов не несовместима с более или менее хорошим здоровьем, когда в течение ряда лет в моче все время имеется сахар, хотя бы в ходе самой болезни и не замечалось никакого прогрессивного ухудшения. В таких случаях нет никакой опасности наступления комы, и, очевидно, эти условия существенно отличаются от условий настоящего диабета. Пациент на самом деле совершенно не страдает диабетом, а страдает явственной и упорной глюкозурией; его моча не содержит ядовитых метаболитических продуктов, характерных для диабета.

В таких случаях печень в значительной мере теряет способность запасать сахар в виде гликогена, и в результате в крови постоянно присутствует больший или меньший избыток сахара, порождающий глюкозурию. В отличие от того, что происходит при настоящем диабете, при каком имеется налицо определенный дефект в деятельности поджелудочной железы, здесь, повидимому, не встречается затруднений к окислению сахара или жиров в тканях, — отсюда отсутствие в моче кетоновых тел. Постоянный избыток сахара в крови заставляет, вероятно, поджелудочную железу производить больше инсулина, в результате чего значительное количество этого сахара откладывается в виде жира совершенно так,

как откладывается жир у диабетика при потреблении инсулина. Иногда, хотя не очень часто, постоянная глюкозурия данного типа спустя несколько лет переходит в настоящий диабет. Этот довольно редкий случай находится, повидимому, в зависимости от того, что значительные количества сахара, имеющиеся в крови, постоянно побуждают поджелудочную железу к напряженной деятельности, что иногда дает в результате истощение этой железы. Тогда как настоящий диабет всегда, вероятно, связан с понижением жизнедеятельности поджелудочной железы, диабет только что описанного типа зависит, повидимому, от расстройства гликогенообразовательной деятельности печени. И при настоящем диабете печень также не откладывает запаса сахара в виде гликогена, но это только одна сторона дела; важнее то, что при настоящем диабете нарушается окисление сахара и других пищевых веществ. При глюкозурии пожилых людей основное заболевание ограничивается, повидимому, печенью.

Причина диабета. Уже прежние наблюдатели обращали внимание на то, что пациенты, умирающие от диабета, часто обнаруживают определенное заболевание поджелудочной (панкреатической) железы; прежняя литература содержит много указаний, подчеркивающих эту особенность диабета. Связь между определенным заболеванием поджелудочной железы и диабетом была определенно установлена не раньше 1889 г. В этом году Меринг и Минковский в сделавшей эпоху работе показали, что удаление поджелудочной железы у животного приводит его к состоянию, которое практически тождественно с тяжелым диабетом у человека. Удаление части этой железы могло производить или не производить глюкозурию, именно в зависимости от количества оставшейся здоровой ткани, но полное удаление ее всегда, во всех случаях вызывало резкие симптомы диабета, кому и смерть в течение нескольких недель. Были получены экспериментальные доказательства, что такой результат не зависел от потери обыкновенной панкреатической ткани. В настоящее время общепризнано, что с угле-

водным метаболизмом связаны некоторые маленькие островки особых клеток, находимых в панкреатической железе, — островки Лангерганса, — и что именно их разрушение или удаление вызывает диабет. Эти важные опыты послужили основанием, на котором были построены все дальнейшие успехи в наших сведениях о диабете, включая и открытие инсулина.

Попытки добыть экстракты панкреатической железы для лечения диабета. Открытие, что разрушение или удаление панкреатической железы у животных дает в результате диабет, сразу навело на мысль, что эту болезнь можно успешно лечить, давая больному панкреатическую железу или экстракт из нее. Очевидно, что панкреатическая железа должна содержать какое-то активное начало, необходимое для предупреждения диабета; естественное заключение отсюда было то, что при введении этого вещества диабетическим симптомам должны исчезнуть. Сначала стали применять для приема через рот свежую панкреатическую железу или различные экстракты из нее, но это совершенно не дало заметных результатов. Затем стали испытывать различные специальные препараты, вводя их путем впрыскивания под кожу, но результаты, хотя и не всегда отрицательные, получались переменные и в общем неудовлетворительные. Можно сказать с уверенностью, что практически каждый исследователь, интересовавшийся диабетом, в то или иное время работал с панкреатическими экстрактами.

Вскоре стало ясно, что при даче препаратов через рот не получалось никаких надежных действий, но у некоторых наблюдателей получились очень отчетливые результаты при подкожном или интравенозном введении. Так, например, Цюльцер в 1908 году приготовил экстракт поджелудочной железы, который он впрыскивал диабетикам, в результате чего количество сахара и кетоновых тел, раньше имевшееся в моче, значительно уменьшалось, хотя диета не менялась, а в некоторых случаях они исчезали совершенно. В то же

время улучшалось и общее здоровье больного. Этот метод, однако, был оставлен в виду того, что при нем впрыскивания часто сопровождались более или менее значительными серьезными осложнениями у больных, — некоторые из них чувствовали себя совсем больными, у других обнаруживались высокая лихорадка, озноб и протрация. Препарат Цюльцера изготовлялся из панкреатической железы при помощи алкоголя. Цюльцер предположил, что активное начало легко разрушается панкреатическим ферментом, и пришел к выводу, что этому можно было бы воспрепятствовать, работая с алкоголем. Позднее Скотт, работавший в Америке приблизительно в таком же направлении, получил препарат, который был определенно активным, хотя довольно слабым и непостоянным. И у других наблюдателей получались аналогичные результаты, но никому не удавалось приготовить верное, неядовитое вещество для клинического применения при диабете, и еще несколько лет тому назад эта задача представлялась неразрешимой. Разочаровывающие результаты столь многих исследователей создавали впечатление, что дальнейшая работа над этой задачей едва ли даст успех, и наша прежняя надежда получить возможность успешно лечить диабет при помощи панкреатических экстрактов в значительной мере исчезла.

Таково было положение дел, когда за эту задачу взялся Бантинг*. Он принял взгляд, высказывавшийся многими предшествовавшими исследователями, что трипсин панкреатической железы разрушает продукт ее внутренней секреции, или гормон, необходимый для нормального метаболизма углеводов, и что неудача в получении активного вещества происходила именно от этого переваривающего трипсина. Трудность лежала в нахождении каких-либо средств, при помощи которых можно было бы избежать этого разрушительного действия трипсина во время приготовления экстракта из панкреатической железы. Физиологам было хорошо известно,

* Вместе с МакЛаудом получивший Нобелевскую премию по медицине за исследование инсулина.

что обыкновенная панкреатическая ткань, выделяющая энзимы для переваривания пищи, подвергается перерождению после перевязки панкреатического протока, тогда как, напротив того, островки Лангерганса под это влияние не поддаются. Поэтому Бантинг перевязал этот проток у одного животного и спустя несколько недель удалил изменившуюся панкреатическую железу. Если указанная выше теория верна, то экстракт из такой панкреатической железы должен содержать активное вещество, пригодное для лечения диабета, так как переваривающих энзимов в железе уже нет. Так в действительности и оказалось: простой солевой экстракт этой панкреатической железы при впрыскивании животному, страдавшему диабетом, понизил количество сахара в крови и уменьшил количество сахара, поступавшего в мочу.

Результат этот был крайне интересен, но его практическое приложение в широких размерах было, очевидно, невозможно. К счастью, однако, вскоре оказалось, что предварительное перевязывание протока не является необходимостью; так, дальнейшие опыты Цюльцера в этом направлении показали, что вполне активные препараты можно получить прямо из нормальной панкреатической железы. Была вырезана панкреатическая железа у быка непосредственно после смерти животного; ее положили на несколько часов в 95% алкоголь. Затем отфильтровали настой и получившуюся прозрачную жидкость выпарили досуха при помощи струи теплого воздуха; сухой остаток был растворен в воде, содержащей поваренную соль, и применен для впрыскивания. Полученному активному веществу Бантинг дал название „инсулина“.

Нельзя с полной достоверностью утверждать, что исходный взгляд Бантинга был вполне верен, но с чисто практической точки зрения это представляет мало интереса. Успех Бантинга в значительной мере зависел от легкости, с какой можно в настоящее время определять количество сахара в крови; ведь для того, чтобы судить о действии инсулина на животных, нужно производить количественные опреде-

ления сахара в крови через небольшие промежутки времени. Несколько лет тому назад это было невозможно, но в настоящее время содержание сахара в крови одного и того же животного можно определять через каждые несколько минут, если только это нужно. Бантингу принадлежит честь приготовления первого активного экстракта панкреатической железы, пригодного для лечения диабета, но не следует забывать, что этот огромный успех стал возможным лишь благодаря кропотливой работе многих предшествовавших исследователей. Конечное торжество Бантинга в значительной мере является, несомненно, результатом современного высокого развития биохимических методов; но, учитывая все относящиеся сюда обстоятельства, нельзя не удивляться тому, что инсулин не был изолирован много лет тому назад.

Как это случилось со всеми предшествовавшими исследователями, первые препараты Бантинга часто вызывали более или менее тревожные симптомы при впрыскивании больным, и потому были сделаны попытки получить более чистое вещество. Эти попытки увенчались успехом, и вскоре удалось приготовить образцы инсулина, дававшие мало явлений отравления или даже совсем свободные от них. Нынешний метод изготовления инсулина основан на изоляции сырого продукта путем дробного осаждения экстракта панкреатической железы алкоголем; получаемый таким образом продукт обрабатывается пикриновой кислотой, причем осаждается пикрат инсулина, из которого получается довольно чистое вещество, пригодное для использования в клинике. Этот метод требует применения больших количеств алкоголя, довольно кропотлив и дорог; кроме того, для полного экстрагирования и приготовления инсулина требуется несколько дней. Совсем недавно Доддс, в Мидлсекском госпитале, выработал способ изоляции инсулина, представляющий много преимуществ перед обычно употреблявшимся методом. Принцип этого метода основан на прежних наблюдениях Дудлея, что инсулин удобнее всего выделять в форме пикрата. По видоизменению, которое предложил Доддс,

свежая панкреатическая железа тщательно растирается с твердой пикриновой кислотой, причем инсулин непосредственно превращается в пикрат, благодаря чему уменьшается время, в течение которого трипсин может оказывать свое воздействие на инсулин. При этом процессе прежнее длительное фильтрование алкогольного экстракта становится ненужным. Похожая на сливки смесь панкреатической железы и пикриновой кислоты обрабатывается ацетоном, в котором пикрат инсулина растворяется. Затем этот пикрат очищается обычным путем. Этот метод не только более быстр, но и дает большее количество инсулина.

Стандардизация инсулина. Влияние инсулина, в смысле уменьшения количества сахара в крови, не ограничивается животными, больными диабетом,— он уменьшает количество сахара в крови также и у нормальных животных. Этим действием инсулина пользуются для стандардизации продукта при клиническом применении, и в настоящее время за единицу принимается доза, нужная для понижения сахара в крови нормального кролика приблизительно до 0.04 процента. Средняя доза для диабетика составляет 10 таких единиц, но количество инсулина, назначаемое тому или иному больному, определяется общим состоянием этого больного.

Вызываемые инсулином симптомы. И у здорового человека, и у больного диабетом инсулин, будучи принимаем в избытке, может вызывать определенные болезненные симптомы. Главными из этих симптомов являются приливы крови, в особенности приливы к голове, слабость ног, головокружения, пот, дрожь, и наконец, если общее состояние не изменяется в сторону облегчения, судороги, кома и смерть. Это свойство инсулина делает лекарство очень опасным и требует большой осторожности при его применении; несомненно им объясняются многие затруднения, с которыми встретились последние исследователи.

Появление этих клинических признаков связано с разрушающим действием инсулина на кровяной сахар. Когда количество сахара в крови становится слишком малым, тогда и

323237

появляются названные симптомы. В настоящее время не подлежит сомнению, что больные представляют значительные различия касательно общей чувствительности их организма к тому или иному ненормально низкому содержанию сахара в их крови. Если принять нормальное содержание сахара в крови приблизительно в 0.1 процента, то у некоторых субъектов, повидимому, даже небольшое понижение его до 0.08 процента, или около того, может быть связано с появлением выше указанных симптомов, тогда как у других содержание сахара в крови может падать даже до 0.05 процента, и все же пациент может чувствовать себя совсем хорошо. Вообще, в настоящее время установлено, что ряд симптомов, вызываемых инсулином, не появляется, когда количество сахара в крови нормально или выше нормального, но что они непременно обнаруживаются, как только содержание сахара в крови падает до субнормальной величины; точный уровень, на котором они появляются, зависит от каких-то неизвестных физиологических факторов, имеющих у данного больного. Связь болезненных симптомов, вызываемых инсулином, с более или менее пониженной концентрацией сахара в крови, гипогликемией, однако, так отчетлива, что их обыкновенно называют гипогликемическими реакциями. Можно считать доказанным, что, когда болезненные симптомы, вызываемые инсулином, появляются, то, чем более резко выражена гипогликемия, тем более резко развиваются эти симптомы. К счастью, эти симптомы устраняются очень легко приемом глюкозы, так что вообще эта инсулиновая гипогликемия неопасна, если пациент предупрежден о природе этих симптомов и принимает глюкозу непосредственно после их появления. При некоторых обстоятельствах, однако, гипогликемические припадки могут оказаться очень опасными, как это должно быть известно всякому, кто имел дело с большим числом пациентов - диабетиков.

Любопытное различие, существующее у здоровых людей по отношению к влиянию инсулина, можно было хорошо видеть на результатах опыта, произведенного в моей

лаборатории над двумя молодыми здоровыми медиками, приблизительно одного и того же сложения, возраста и веса. За день или за два до испытания оба они получили одинаковое количество одной и той же пищи. Утром дня опыта каждый из них принял через рот 50 г глюкозы, а вскоре затем каждому было впрыснуто под кожу по 20 единиц инсулина. Пробы крови для определения содержания сахара в ней брались через небольшие промежутки времени. У одного из испытываемых субъектов после инсулина не появилось никаких болезненных симптомов, тогда как у другого такие симптомы развились столь резко, что было даже трудно взять кровь для исследования. Добавочные 50 г глюкозы, принятые через рот, произвели заметное, но лишь временное действие в смысле облегчения этих симптомов, так что очень скоро состояние субъекта стало таким же серьезным, каким было раньше, и даже несколько тревожным. Тогда испытуемому человеку были даны еще 60 г глюкозы, и в результате болезненные явления опять исчезли, хотя позднее снова появились, но уже в следах. Поскольку дело касается содержания сахара в крови, то различие между этими людьми было невелико: у обоих содержание сахара упало до 0·07—0·08 процента. Субъект, страдавший болезненными симптомами, дал следующее описание этих симптомов: „Первым заметным симптомом был обильный пот на лице, голове и затылке. За ним быстро последовала потеря умения делать тонкие движения руками и слабость в ногах, которая замечалась, однако, только при стоянии. Общими симптомами были головокружение и такое ощущение, как будто все близкие предметы находятся далеко и качаются. Когда я оправлялся после приема глюкозы, первыми исчезли пот, головокружение и качательные ощущения, чувство слабости в ногах оставалось дольше всего“.

При лечении инсулиновой гипогликемии нетрудно давать сахар, если пациент находится еще в сознании; напротив того, если пациент без сознания, то может оказаться очень трудным ввести ему сахар в желудок. В таких случаях

пациента можно привести в себя впрыскиванием 1 *кбсм* раствора адреналина 1 на 1000. Доза питуитрина (1 *кбсм*), введенная под кожу, также произведет желаемый результат. Если, однако, сознание не восстановится немедленно этими методами, то нужно впрыснуть глюкозу в кровь через вену. Этот прием всегда приводит пациента в сознание, если только гипогликемические припадки длились не слишком долго.

Острые гипогликемические явления с потерей сознания несколько времени тому назад, когда наше знание общего действия инсулина было ограничено, наблюдались довольно часто; в настоящее время они встречаются очень редко и должны совершенно отсутствовать, если применение инсулина происходит на основе правильного понимания его действия и свойств.

Применение инсулина при диабете. Из того, что было уже сказано, ясно, что инсулин не вылечивает диабета. Инсулин просто замещает отсутствующее в теле диабетика вещество, и, пока принимаются надлежащие дозы инсулина, пациент свободен от основных симптомов диабета и чувствует себя хорошо и физически, и умственно. С остановкой приемов инсулина прежние симптомы появляются вновь. В типичных случаях диабета результаты, которые получаются от инсулина, часто бывают почти чрезвычайными. Слабая, угнетенная, истощенная развалина, — диабетик весьма быстро становится сильным, энергичным человеком. Сахар и кетон исчезают из мочи, и в общем состоянии больного ничто уже не говорит о том, что он когда-либо изнемогал от диабета.

Со стороны иных авторов выдвигалось предположение, что усиленное терапевтическое применение инсулина дает поджелудочной железе возможность накапливать свою специфическую энергию, в результате чего у больного может установиться более высокая выносливость, а в некоторых случаях может получиться и излечение. По моему мнению, для таких ожиданий нет основания, и вряд ли инсулин может в этом направлении сделать больше, чем тщательно выдержанная надлежащая диета. У больных существует

мнение, что раз инсулин пущен в дело, то его нужно принимать постоянно, так как, думают они, общее состояние пациента, переставшего принимать инсулин, делается хуже, чем еслибы он совсем не начинал этих приемов. Это, однако, далеко не так; пациент может прекратить приемы инсулина и оказывается после этого не в худшем состоянии, чем был до них. Инсулин вводится путем подкожного впрыскивания, причем средняя доза его составляет от 10 до 20 единиц два раза на день. Обычно его впрыскивают за четверть или за полчаса до еды, и дают утром и на ночь, перед утренним завтраком и перед обедом*.

Одним из самых важных обстоятельств при применении инсулина является то, что диету нужно тщательно соотносить с дозировкой инсулина. Как правило, одна единица инсулина соответствует 2—3 граммам вводимых в пищу углеводов, и потому в высшей степени важно не вводить избыточных количеств пищи. Пациенту, принимающему инсулин, так же необходимо следовать определенным правилам в отношении пищи, как и диабетiku, который лечится исключительно диетой. Единственная разница в том, что при инсулине больной может пользоваться более разнообразной диетой. Раз диета установлена, ее нужно соблюдать, так как отклонения в диете неизбежно требуют соответствующих изменений в дозировке инсулина, в противном случае в крови может накопиться значительное количество сахара, именно, при недостаточном введении инсулина; или же, в другой раз, инсулин может оказаться в избытке по отношению к пище, и у пациента могут появиться вышеописанные инсулиновые припадки. Я наблюдал пациента, который принимал довольно большое количество инсулина (по 20 единиц дважды в день), но, не обращая внимания на соблюдение диеты, впал в диабетическую кому.

Инсулин и панкреатические препараты для приема через рот. При приеме через рот инсулин прак-

* При позднем, как у англичан, обеде.

тически не понижает содержания сахара в крови; причиной этого является то, что инсулин очень легко разрушается ферментами, имеющимися в желудке и кишечнике. Эти ферменты оказывают свое вредное действие очень быстро, так что инсулин разрушается раньше, чем может быть всосан. Было сделано несколько попыток давать через рот инсулин в соединении с каким-нибудь веществом, подвергающимся очень быстрому всасыванию; в связи с этим утверждали, что при приеме инсулина в алкоголе значительная часть инсулина всасывается и в известной мере дает его обычный эффект касательно сахара в крови. Эти предположения, однако, не нашли общего подтверждения.

В настоящее время на рынке имеется много панкреатических препаратов, касательно которых утверждают, что они облегчают симптомы диабета при приеме через рот. Не всегда совершенно ясно, утверждают ли продавцы этих препаратов, что их продукты содержат инсулин; но так как инсулин разрушается в пищеварительном тракте, то эти претензии, очевидно, не имеют значения, так как, если бы даже эти препараты содержали инсулин, они не имели бы терапевтической ценности при приеме через рот. Можно представить себе, однако, что панкреатические препараты, принимаемые через рот, могут оказывать благотворное влияние на диабет совершенно независимо от действия инсулина. Для исследования этого вопроса я испытал почти все хорошо известные рыночные препараты этого рода. Сколько можно было видеть из этих наблюдений, повидимому, все эти препараты при приеме через рот не имеют при лечении диабета никакой терапевтической ценности.

Некоторые затруднения при применении инсулина. Разумеется, впрыскивание инсулина два или три раза в день причиняет некоторые физические неудобства, но при употреблении для этого острых тонких игл, пациенты жалуются только на небольшую боль при уколе. Иногда

получается определенная местная реакция, могущая вызывать заметную опухоль и красноту на месте укола. Эта реакция вообще сохраняется в течение 24 часов, после чего постепенно исчезает. Чем больше становится опыт в изготовлении и очищении инсулина, тем реже, повидимому, встречаются эти местные реакции, и в настоящее время эта сторона дела не представляет больших неудобств. Иногда, особенно в ранних стадиях приема инсулина, начинают слегка опухать ноги, но это вскоре исчезает.

Повторное введение инсулина в течение долгого времени вызывает затвердение кожи вокруг места уколов, так что после нескольких месяцев может отвердеть значительная часть поверхности руки или ноги. Это осложнение в значительной мере можно предупредить, меняя место укола и пользуясь различными частями тела. Нужно, однако, отметить, что повторное введение инсулина детям не всегда бывает легкой задачей, так как площадь, пригодная для впрыскивания, у них не очень велика, и кожа обеих рук и ног иногда становится столь жесткой, что трудно вводить под кожу иглу. Взрослые пациенты обыкновенно могут вполне удовлетворительно делать себе впрыскивания сами. В общем впрыскивание инсулина, конечно, тщательное, не представляет так много труда, как можно было бы ожидать; но с другой стороны, не подлежит сомнению, что появление активного препарата инсулина для приема его через рот составило бы очень большой успех в практической терапии диабета.

Диета при инсулиновой терапии. Чтобы получить от инсулина наилучшие результаты, необходимо посадить больного на особую диету, содержащую лишь небольшое количество углеводов, причем остальная часть пищи должна состоять из белков и жиров. Количество пищи, требующейся для диабетика, изменяется соответственно многим условиям, ближайше — таким, как возраст больного, вес его и количество производимой им работы. В настоящее время ценность диеты определяют не весом потребленного вещества, а его тепловой ценностью, или калориями.

Для практических целей можно принять, что один грамм белка или один грамм углеводов равнозначен 4 калориям, а один грамм жира 9 калориям. Для больного требуется приблизительно такая диета, которая давала бы от 25 до 35 калорий на каждый килограмм его веса. Так, пациент весом в 60 кг нуждается в пище, дающей от 1500 до 2100 калорий; вероятно, он чувствовал бы себя совершенно хорошо на диете около 1700 калорий. При обычных условиях он, несомненно, потребляет больше этого. Существенно важно, чтобы пища содержала и некоторое определенное количество белков, которых вообще требуется 1-2 грамма или немного меньше на каждый килограмм веса больного. Так как допустимое количество углеводов по необходимости должно быть сравнительно незначительно, то инсулиновая диета обычно содержит довольно много жиров. Углеводы нужно давать по возможности в умеренном количестве, так как они обеспечивают безопасность в употреблении инсулина, особенно, в ранних стадиях лечения, и делают диету более приемлемой с вкусовой стороны.

Предупреждение инсулиновых симптомов. Так как инсулиновые симптомы не появляются, пока содержание сахара в крови не понижается значительно ниже 0.1 процента, то отсюда вытекает, что эти симптомы никогда не появятся, пока диабетик выделяет хотя бы даже очень небольшое количество сахара в своей моче. Некоторые врачи дают инсулина как раз достаточно для того, чтобы моча была почти свободна от сахара, но все же не вполне, и таким образом предохраняют от наступления всяких инсулиновых симптомов. Если под рукой имеется возможность без особых затруднений производить количественные определения содержания сахара в крови, то, пользуясь этими определениями, лучше всего, конечно, давать инсулина настолько достаточно, чтобы понижать содержание сахара в крови до почти нормального уровня.

При применении инсулина были отмечены некоторые неудачи; по данным моего опыта это лекарство не дает

отказа в случаях типического диабета; но если больной страдает помимо диабета еще какой-нибудь другой болезнью, то не всегда можно ожидать хороших результатов.

Способ действия инсулина при диабете. Инсулин очень быстро понижает содержание сахара в крови при диабете и устраняет глюкозурию, у некоторых пациентов даже при приеме сравнительно значительных количеств углеводистой пищи. Как ни странно это покажется, однако, совершенно определенно установлено, что сахар, исчезающий из крови в результате впрыскивания инсулина, не образует гликогена. У кроликов, которых кормят углеводами и лечат инсулином, в органах находят мало гликогена или даже вовсе его не находят, тогда как у хорошо упитанных кроликов, которым не дают инсулина, находят значительные количества гликогена. Таким образом, очевидно, метаболизм углеводов у нормального индивидуума отличается в качественном и количественном отношении от того метаболизма, который находится под влиянием вводимого инсулина.

Одной из поразительных особенностей лечения инсулином является тенденция пациента отлагать жир. Опыт показывает, что исчезнувший из крови сахар не образует жира непосредственно; но вряд ли можно сомневаться в том, что он делает это косвенно. Если мы примем тот взгляд, довольно твердо, повидимому, установившийся, что инсулин не образует гликогена из сахара и не образует из него непосредственно и прямо также и жира, то мы сталкиваемся с вопросом: что же происходит с исчезающим из крови сахаром? Это исчезновение не объясняется усиленным сжиганием его, так что известная часть его должна в какой-нибудь форме отлагаться в организме. В последнее время имеется много указаний на то, что некоторое, во всяком случае, количество его накапливается в теле в виде соединения глюкозы с фосфорной кислотой — лактацидогена Эмбдена, — так как опыт говорит за то, что, повидимому, инсулин повышает количество этого вещества в организме. Весьма вероятно, что это соединение представляет промежуточный продукт по

пути образования жиров. В общем, вопрос о действии инсулина еще далек от разрешения, так как инсулин оказывает глубокое влияние также на метаболизм и жиров, и белков.

Будущее инсулиновой терапии. Что инсулин облегчает симптомы диабета, не подлежит никакому сомнению, но к сожалению, его действию препятствуют такие причины, как холод, заболевание инфлуэнцей, легкие гастрические расстройства и почти всякие, хотя бы и небольшие, отклонения от нормального здорового состояния. Применение веселящего газа для удаления зуба также может оказать такое же препятствие. В таких случаях пациенты, освободившиеся от глюкозурии, с удовлетворительно улучшающимся здоровьем, могут начать давать значительные количества сахара в моче и даже страдать от явственных диабетических припадков. У этих больных нужно значительно увеличить дозу инсулина, хотя очень трудно определить правильную дозу. Эти нарушения действия инсулина заставляют держать пациентов, принимающих инсулин, под внимательным наблюдением. Тот факт, что впрыскивание остается необходимым на всю жизнь пациента, делает применение инсулина утомительным и не совсем свободным от физических неудобств. Трудно представить себе детей, которые будут в течение 40—50 лет и больше впрыскивать себе инсулин дважды в день. Не подлежит сомнению, что, несмотря на инсулин, многие дети-диабетики погибнут от побочных болезней.

Разумеется, сейчас еще слишком рано говорить о том, каковы будут вообще конечные результаты инсулина при лечении диабета. Уже имеется довольно много указаний на то, что некоторые пациенты до известной степени привыкают к действию инсулина, так что им приходится давать все большие и большие дозы. Эта необходимость в увеличении доз может свидетельствовать также и о постепенном усилении болезненного состояния. Несколько сходное с этим явление наблюдается у нормальных кроликов, которые получив несколько впрыскиваний инсулина, обнаруживают

заметно более слабую реакцию на каждую последующую дозу. Недавно на основании опытов было приведено несколько указаний, говорящих за то, что при нормальных условиях метаболизм углеводов может несколько отличаться от того, каким он становится при впрыскиваниях инсулина. Так, если вызвать у собаки диабет путем полного удаления панкреатической железы, то, повидимому, невозможно поддержать ее жизнь при помощи инсулина на более или менее долгий промежуток времени: жизнь собаки можно поддержать инсулином лишь в течение нескольких месяцев.

Допустимо поэтому полагать, что могут быть такие случаи диабета у человека, какие сравнимы с состоянием собаки, у которой не имеется активной панкреатической ткани. У обыкновенного диабетика остается в панкреатической железе известное количество более или менее активных участков, и в этих случаях в общем состоянии больного нет указаний на то, что производство у него панкреатических специфических ферментов совершенно прекратилось. У собаки, лишенной панкреатической железы, нет никаких панкреатических пищеварительных ферментов, и потому кишечное пищеварение резко нарушено. Поэтому думали, что невозможность продолжить жизнь собаки, лишенной панкреатической железы, при помощи инсулина обуславливается отсутствием у нее пищеварительных ферментов и, главным образом, неспособностью ее организма разлагать и усваивать жиры.

Хотя такое объяснение допустимо, однако, оно не представляется единственным допустимым, так как имеются указания на то, что лишенная панкреатической железы собака может, повидимому, жить неопределенно долго, если только в организме сохранилась *очень небольшая часть* этой железы. Если эти опыты подтвердятся, то вряд ли отсутствие пищеварительных панкреатических ферментов играет решающую роль у животного, лишенного панкреатической железы, так как количество пищеварительных ферментов, выделяемых *очень небольшой частью* панкреатической железы, едва ли достаточно, чтобы влиять на жировой метаболизм. Имеющиеся

в настоящее время указания сильно говорят в пользу вероятности, что панкреатическая железа образует особый гормон, существенно важный для процесса нормального метаболизма углеводов, помимо инсулина, и что если этого гормона не имеется, то один инсулин не может долго поддерживать жизнь.

Вышеприведенные допущения представляются с клинической точки зрения достаточно обоснованными; наверное, употребление инсулина не может служить заменой тех норм метаболизма, какие выпадают у диабетика. Есть такие резкие отличия между нормальным индивидуумом и диабетиком, принимающим инсулин, что является совершенно несомненным, что процессы метаболизма у нормального индивидуума чем-то очень отличаются от таковых процессов у диабетика. В общем,— поскольку об этом свидетельствует наш нынешний опыт,—средний диабетик при применении инсулина может, повидимому, жить долго, так что при отсутствии каких-либо осложнений диабетик, пользующийся инсулином, может рассчитывать дожить до нормального среднего возраста.

Как-бы велики ни были результаты, полученные у диабетиков путем инсулиновой терапии, эта последняя не восстанавливает — с клинической точки зрения — нормы общего метаболизма, и нужно еще многого в этом отношении добиться. С другой стороны, поразительный успех инсулина в лечении тяжелых и даже безнадежных случаев диабета является одним из самых поразительных триумфов в области современной терапевтики.

<http://mathesis.ru>

323237

1288-5

<http://mathesis.ru>

<http://mathesis.ru>



ВЫШЛИ В СВЕТ:

- Адлер А.* ТЕОРИЯ ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПОСТРОЕНИЙ. Пер. с немецк. под ред. проф. С. О. Шатуновского. 2-е изд. XII + 304 стр. 8^о, Рб 2.80.
- Дедекинд Р.*, проф. НЕПРЕРЫВНОСТЬ И ИРРАЦИОНАЛЬНЫЕ ЧИСЛА. Пер. с нем. Со статьей проф. С. О. Шатуновского: „Доказательство существования трансцендентных чисел“, 4-е изд. 44 стр. 8^о, Рб—35.
- Журдэн Ф.* ПРИРОДА МАТЕМАТИКИ. Перевод с английского под ред. проф. И. Ю. Тимченко. VIII + 177 стр. 16^о, Рб 1.10.
- Литцманн В. и Триер В.* В ЧЕМ ОШИБКА? Перевод с немецкого. VIII + 78 стр. 16^о, Рб—55.
- Меннхен Ф.*, проф. НЕКОТОРЫЕ ТАЙНЫ АРТИСТОВ - ВЫЧИСЛИТЕЛЕЙ. Пер. с нем. под ред. проф. И. Ю. Тимченко. VIII + 84 стр. 16^о, Рб—50.
- Роу С.* ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ С КУСКОМ БУМАГИ. 2-е издание. VIII + 168 стр. 16^о, Рб—95.
- Шатуновский С. О.*, проф. ВВЕДЕНИЕ В АНАЛИЗ. VIII + 224 стр. 8^о, Рб 2.75.
- Шуберт Г.* МАТЕМАТИЧЕСКИЕ РАЗВЛЕЧЕНИЯ И ИГРЫ. Пер. с нем. с дополн. проф. С. О. Шатуновского. 2-е изд. VIII + 186 стр. 8^о, Рб 1.70.
- Щербина К. М.*, проф. ТЕРМИНОЛОГИЯ В ЭЛЕМЕНТАРНОМ КУРСЕ МАТЕМАТИКИ. 32 стр. 8^о, Рб—20.
- Астон Ф.* ИЗОТОПЫ. Перевод с английск. под ред. проф. Д. Д. Хмырова. VIII + 164 стр. 8^о, Рб 1.80.
- Венельт А.*, проф. ЛАБОРАТОРНАЯ ПРАКТИКА. Перевод с немецкого под ред. проф. Д. Д. Хмырова. VIII + 150 стр. 8^о, Рб 2—.
- Кольрауш Ф.*, проф. КРАТКОЕ РУКОВОДСТВО К ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ ПО ФИЗИКЕ. 2-е издание, вновь просмотренное и дополненное проф. Е. А. Кирилловым. XII + 316 стр. 8^о, Рб 2.60.
- Содди Ф.*, проф. РАДИЙ И СТРОЕНИЕ АТОМА. Перевод с английского под ред. проф. Д. Д. Хмырова. 3-ье издание. VIII + 205 стр. 8^о, Рб 2—.
- Эддингтон А.*, проф. ПРОСТРАНСТВО, ВРЕМЯ И ТЯГОТЕНИЕ. Пер. с английск. с примеч. проф. Ю. Г. Рабиновича. VIII + 216 стр. 8^о, Рб 1.50.
- Его же.* ТЕОРИЯ ОТНОСИТЕЛЬНОСТИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА НАУЧНУЮ МЫСЛЬ. Пер. с англ. под ред. проф. И. Ю. Тимченко. 32 стр. 16^о, Рб—30.
- Джэнс Д.* ПРОИСХОЖДЕНИЕ СОЛНЕЧНОЙ СИСТЕМЫ. 36 стр. 8^о, Рб—35.
- Ньюком С.*, проф. АСТРОНОМИЯ ДЛЯ ВСЕХ. Перевод с английского проф. А. Р. Орбинского. 3-ье издание, XVI + 226 стр. 8^о, Рб 2—.
- Ланге М.* ШАХМАТЫ И ОСНОВЫ ИХ СТРАТЕГИИ. Перевод с немецк. VI + 172 стр. 16^о, Рб 1—.
- Ньюбинг М.* СОВРЕМЕННАЯ ГЕОГРАФИЯ. Перевод с английск. под редакцией и с примеч. проф. Г. И. Танфильева. 224 стр. 16^о, Рб—75.
- Тромгольт С.* ИГРЫ СО СПИЧКАМИ. 3-е изд. 140 стр. 16^о, Рб—75.



Склад Издания
Одесское Отделение
Гос. Изд. Украины
Лассаля, 33.

<http://mathesis.ru>