

BIOLOGJA LEKARSKA

Wydawana pod kierunkiem Dr. S. OTOLSKIEGO

Rok XIII. — Nr. 2

Luty 1934

HORMON TRZUSTKOWY

podał

Prof. Dr. Wł. Lindeman

(Dalszy ciąg).

Najciekawszą cechą zatrucia insuliną jest szybkość, z jaką zatrute zwierzęta i ludzie reagują na wprowadzenie do organizmu glikozy, dożylnie lub nawet doustnie. Ciężkie następstwa zatrucia, a przedewszystkiem skurcze, znikają prawie natychmiast. Glikoza działa najwyraźniej, lecz inne węglowodany mają również skuteczny wpływ na przebieg zatrucia. Przy podskórnem wstrzykiwaniu czynne są i inne monosacharydy (heksozy), jak: lewuloza, galaktoza, mannoza. Dwusacharydy są nieczynne przy podskórnem ich wprowadzeniu, działają natomiast przy doustnem podawaniu, w następującej kolejności działania: maltoza, laktoza, sacharoza, glikogen, skrobia. Pentozy (arabinoza, ksyloza) i metylopentozy są zupełnie nieczynne. Dawka glikozy, równoważąca działanie insuliny, nie znajdują się w prostym stosunku do ilości cukru znikającego ze krwi; jest ona większa i osiąga przeciętnie 2 g. na kg. Glikoza przeciwdziała nie tylko w zatruciach, wywołanych przez insulinę, lecz również w zatruciach glikochiną, siarczanem guanidyny oraz po operacyjnem usunięciu wątroby (według metody *Manna i Magetha*). Operacja powyższa szybko prowadzi do hypoglikemji.

Na podstawie tych danych, dochodzimy do wniosku, że hypoglikemja jest centralnem zjawiskiem w zatruciu insuliną i prawdopodobnie łącznikiem całego szeregu substancji w toksykologiczną grupę czynników hypoglikemicznych, które od-

grywają dominującą rolę w procesie przemiany węglowodanowej.

Hypoglikemja to jest obniżenie zawartości cukru (glikozy) we krwi — jest następstwem różnorodnych przyczyn, niezależnie od swoistego działania insuliny.

Organizm, nawet w warunkach patologicznych, utrzymuje stały poziom zawartości cukru we krwi, a spotykane odchylenia idą raczej w kierunku nadmiaru cukru, niż obniżenia. Tem nie mniej ustalono następujące postacie hypoglikemji, które, w porównaniu ze skutkami zatrucia insuliną, dają cenne wskazówki co do istoty działania tego zagadkowego czynnika, a mianowicie:

1) trwałe głodowanie, które doprowadza do wyraźnego obniżenia glikogenu w wątrobie i wywołuje typowe objawy hypoglikemji (osłabienie mięśni);

2) znaczne obniżenie ciśnienia krwi, dowolnego pochodzenia;

3) pokarm obfitujący w sole zasadowe;

4) niszczenie wątroby przez daleko posuniętą kokcydjozę;

5) przewlekłe zatrucia solami ciężkich metali i pokrewnymi truciznami, które wywołują w wątrobie zmiany degeneracyjne;

6) dożylne wstrzykiwania hipertonicznych roztworów fosforanów, nie tylko zasadowych, lecz również kwaśnych. Sprawa tej postaci hypoglikemji jest jeszcze mało zbadana, lecz b. ciekawa ze względu na rolę, jaką przypisują kwasowi fosforowemu w procesie przemiany węglowodanowej, tworzenia się estrów: glikozo-mono- i dwufosforowego (lact-acidogenu E m b d e n a); synteza jest w ścisłej łączności z działaniem insuliny;

7) zatrucie guanidyną i metylo-guanidyną, znalezionymi w trzustce przez K u t s c h e r'a, które posiadają sporo cech wspólnych z insuliną. Po osiągnięciu wyraźnej hypoglikemji i ataku skurczów, dożylne wstrzyknięcie glikozy, objawy zatrucia zmniejsza, chociaż zabieg ten nie jest w stanie zapobiec śmiertelnemu wynikowi zatrucia;

8) inne postacie toksycznej hypoglikemji, wywołane przez opjum, atropinę, liczne antipyretica oraz hydrazyna i florydżyna,

po przejściu okresu hyperglikemicznego, nie mają nic wspólnego z mechanizmem działania insuliny.

W dawnych pracach, dotyczących operacyjnego usuwania wątroby mieliśmy do czynienia wyłącznie z doświadczeniami, wykonanymi na niższych kręgowcach: ptakach i żabach, których warunki anatomiczne (system krwionośny wątroby) umożliwiają taki zabieg.

U ssaków zabieg ten stał się możliwy dopiero po wprowadzeniu przetoki Eck a, to jest sztucznego połączenia między główną żyłą dolną a wrotną u psów; podwiązuje się żyłę wrotną w kierunku wątroby, wskutek czego krew z narządów jamy brzusznej odpływa główną żyłą dolną do serca, co daje możliwość usunięcia wątroby bez przerywania ogólnego obiegu krwi.

Usunięcie wątroby wywołuje jednak takie zasadnicze zmiany w organizmie, że operowane zwierzęta pozostają przy życiu tylko kilka godzin, przeto dokładniejsze badania są utrudnione.

Przy usuwaniu wątroby jest jeszcze jedna trudność, a mianowicie: tkanka wątrobowa tak ściśle przylega do ścianek żył i żyły głównej, że wycięcie wątroby, bez pozostawienia dość znacznych resztek, jest prawie niewykonalne. Pozostawienie zaś tych resztek, a tembardziej zastąpienie usuwanej tkanki przez podwiązanie art. hepatica, wywołuje tak szybko postępującą autolizę, że wyniki doświadczenia stają się zbyt skomplikowane i śmierć następuje b. szybko.

Ze względu na te trudności, M a n n i M a g e t h, (*Erg. d. Physiol.* 23.I.1924) opracowali nową metodę, zbliżoną do warunków stopniowej zmiany systemu krwionośnego, spostrzeżanej w rozwiniętej marskości wątroby. Operacja ta składa się z 3-ch zabiegów. Pierwszy zabieg stanowi nałożenie przetoki Eck a z podwiązaniem głównej żyły dolnej, pomiędzy prawą żyłą nerkową a żyłami wątrobowymi. Po upływie 2—3-ch tygodni rozwija się boczny obieg krwi przez rozszerzenie żył przedniej ścianki ciała i wtedy jest możliwy drugi zabieg: podwiązanie żyły wrotnej w zwykłym miejscu, jak przy stosowaniu przetoki Eck a. Krew z tylnej części ciała i z organów jamy brzusznej dopływa teraz do serca przez boczne rozszerzone żyły. Trzeci za-

bieg, to całkowite usunięcie wątroby; na główną żyłę dolną nakłada się drugą podwiązkę, bezpośrednio pod przeponą, i razem z wątrobą zostają usunięte żyły wątrobowe wraz z kawałkiem przedniej ścianki żyły dolnej, w miejscu ich połączenia.

W takich warunkach operacja jest stosunkowo prosta, trwa dosyć krótko i wykonuje się pod lekką narkozą eterem. Po upływie godziny, zwierzęta mają prawie normalny wygląd, poruszają się swobodnie, piją wodę, a nawet połykają pokarm. Taki stan trwa 3—8 godzin. Potem, zwykle b. raptownie, występuje ogólne osłabienie mięśni i zanik odruchów. Zwierzę leży nieruchomo i ledwie oddycha. Taki stan może trwać krótko, w niektórych przypadkach trwa przeszło godzinę, potem stopniowo następuje okres zwiększenia odruchów i skurczów. Skurcze rozpoczynają się od drgawek w poszczególnych grupach mięśniowych, przybierając stopniowo charakter ogólny. Zwierzę przeważnie ginie podczas ataku skurczów. Zjawisko opisane trwa około 2-ch godzin. Temperatura w pierwszym okresie jest normalna lub nieco podniesiona, zato w okresie postępującej słabości dochodzi do znacznego podniesienia. Przez cały czas trwania zjawisk patologicznych zwierzę znajduje się w stanie śpiączki, przy zwolnionym oddechu, czasem typu Cheyne-Stokes'a, i przyspieszonym tętnie. Mocz zawiera bilirubinę.

Zupełnie tak samo, jak w przypadkach zatrucia dużymi dawkami insuliny, po wstrzyknięciu odpowiednich ilości glikozy (0,25—0,5 na Kg.), ustępują natychmiast wszystkie ciężkie objawy. W dowolnym momencie przebiegu okresu patologicznego, t. j. od chwili pierwszych objawów ogólnego osłabienia aż do wyraźnego porażenia ośrodkowego (wtedy już trzeba stosować sztuczne oddychanie), wstrzyknięcie glikozy usuwa w ciągu $\frac{1}{2}$ minuty ciężkie objawy i zwierzęta wracają do życia prawie natychmiast: zaczynają poruszać się, reagują na wołanie, piją wodę i t. p. Polepszenie trwa przez pewien czas, zależnie od szeregu warunków, a potem ustępuje powoli, przechodząc znowu w stan śpiączki. Zabieg ten może być powtórzony kilka razy, ale z wynikiem stale gorszym, wskutek coraz większej śpiączki oraz objawów, podobnych do obserwowanych u zwierząt z przetoką E c k a, przyżywieniu ich mię-

sem: wyraźny niepokój, zwiększona pobudliwość oraz utrata wzroku i słuchu. Zjawiska te nie mają nic wspólnego z przemianą węglowodanową. Zatrucia insuliną, mają duże podobieństwo do hypoglikemji, wywołanej brakiem wątroby, mimo, że mechanizm jest zupełnie różny. Wobec tego, zmuszeni jesteśmy szukać wspólnych cech w samej hypoglikemji (to znaczy rozpatrywać wszystkie zjawiska chorobowe (osłabienie mięśni, śpiączkę, ataki skurczów) oraz ratownicze działanie glikozy, wprowadzonej do chorego organizmu, jako zależne od obniżenia zawartości cukru we krwi.

Różnica polega na tem, że podczas gdy brak wątroby jest stanem stałym, to zatrucie insuliną jest zjawiskiem przejściowym, które po upływie pewnego czasu ustępuje samo przez się, o ile dawka nie była nadmierna.

Dotychczas nie wyjaśniono jeszcze, jakie są losy nadmiaru insuliny w ustroju i na czem polega jej przejściowe tylko działanie. Wiadomo, że może ona gromadzić się w innych narządach, przez które nie jest wytwarzana, oraz że wydziela się z moczem nawet w normalnych warunkach.

Hypoglikemja trwa, po wstrzyknięciu insuliny, w wypadkach zatrucia nie śmiertelnego, tylko kilka godzin i ma charakterystyczny przebieg, odmienny od hypoglikemji po usunięciu wątroby. Podczas gdy w ostatnim przypadku hypoglikemja wzrasta proporcjonalnie do czasu, ubiegłego od chwili pierwszych objawów osłabienia mięśni, a krzywa zawartości cukru przedstawia linię prostą, podnoszącą się, to w zatruciu insuliną, krzywa ta posiada dość charakterystyczny kształt. Początkowo mamy dosyć raptowne obniżenie, które stopniowo zmniejsza się, aż do pewnego minimum zawartości ($0,45-0,3\%$), gdy krzywa staje się mniej więcej równoległa do osi odciętych; waha się ona w tych granicach tem dłużej, im większa była dawka. Po pewnym czasie zawartość cukru znowu wzrasta, a następnie dosyć szybko powraca do normy, albo trzyma się przez pewien czas poniżej normy. Ciężkie objawy zatrucia mają miejsce zawsze w okresie najmniejszej zawartości cukru we krwi. Ilość glikozy, wprowadzonej do ustroju, czyli stopień hyperglikemji jest również niejednakowy w tych dwóch przypadkach: usunięcia wątroby i zatrucia insuliną. Dla zrównoważenia zatra-

cia insuliną trzeba 4—5 razy więcej glikozy, niż dla zwalczenia, na pewien czas, hypoglikemji u zwierzęcia pozbawionego wątroby. Stopień hypoglikemji, potrzebny do wywołania objawów patologicznych, jest mniej więcej taki sam, a mianowicie: $0,6—0,3\%$.

Hypoglikemiczny kompleks B a n t i n g a, składający się z ataku skurczów i śpiączki, jest związany z czynnością ośrodkowego układu nerwowego lub ze znacznie zwiększoną pobudliwością mięśni szkieletowych.

Co do ośrodkowego układu nerwowego, to dane w piśmiennictwie są dotychczas sprzeczne. Usunięcie przednich części mózgu (decebracja), według Mc. L e o d a, nie przeszkadza powstaniu ani hypoglikemji ani ataku skurczów. Według O l m s t e d a i L o g a n a, jest to słuszne tylko w tych przypadkach, kiedy zostaje usunięta równocześnie przysadka. Chodzi nie o przysadkę, lecz o uszkodzenie *regio hypothalamica*. Dekapitacja, usunięcie mózgu razem z rdzeniem przedłużonym, nie przeszkadza powstaniu hypoglikemji i umożliwia, według O l m s t e d a, wywołanie skurczów. W jednym doświadczeniu jednak wzrost pobudliwości i ataki skurczów, przy najlżejszem podrażnieniu, występowały u dekapitowanego zwierzęcia b. ja-skrawo, podobnie jak w zatruciu strychniną. W razie poprzecznego rozcięcia rdzenia, w odcinku piersiowym, skurcze występują tylko w górnej połowie ciała. Doświadczenia z żabami potwierdzają dane, osiągnięte z królikami.

Prawdopodobnie działanie insuliny nie jest ściśle umiejscowione w jakiejś określonej części układu nerwowego, lecz obejmuje wszystkie komórki nerwowe. Skurcze są skutkiem zwiększonej pobudliwości komórek rdzenia, przypuszczalnie wywołanej porażeniem ośrodków hamujących. Takie przypuszczenie wiąże się z objawami śpiączki, która niewątpliwie jest skutkiem niedowładu ośrodków układu nerwowego. Niedowład ten jest wynikiem niedostatecznego dopływu węglowodanów, które stanowią najważniejsze źródło energii dla układu nerwowego.

Z tego punktu widzenia stają się zrozumiałe pewne szczególności w działaniu każdej hypoglikemji, niezależnie od jej pochodzenia, więc: możność powstawania skurczów później, niż krzy-

wa zawartości cukru we krwi osiągnie swoje minimum; pewna rozbieżność z ciężkością jednoczesnego, względnie następnego, stanu śpiączki, a przede wszystkim szerokie granice, w jakich może wahać się stopień hypoglikemji w poszczególnych przypadkach. Granice te wahają się od $0,25\text{‰}$ do $1,0\text{‰}$, a nawet wyżej. Wszystko jest zależne od współdziałania stopnia niedowładu ośrodków hamujących ze stopniem zwiększonej pobudliwości ośrodków ruchowych rdzenia pacierzowego, a przypuszczalnie i samej tkanki mięśniowej, której czynności są ściśle związane z przebiegiem przemiany węglowodanowej.

Czy jednak hypoglikemja jest jedyną przyczyną skurczów w zatruciu insuliną?

Istnieje cały szereg faktów, przeczących takiemu przypuszczeniu. Poszczególne preparaty insuliny wywołują ataki skurczów, przy osiągnięciu tego samego stopnia hypoglikemji z niejednakową łatwością, w zależności od rodzaju materiału wyjściowego i sposobu otrzymania, niezależnie od siły działania, — ilości jednostek biologicznych, przypadających na 1 mg.

Zauważono, że preparaty z trzustki skatów, nawet po najdokładniejszym oczyszczeniu, wywołują skurcze. Czyste preparaty z trzustki ssaków są tem mniej zdolne do wywoływania skurczów, im je więcej oczyszczono, t. zn. im mniejsze są dawki, wywołujące hypoglikemję ($0,45\text{‰}$). Stosownie do tego, obok zależności skurczów od samej hypoglikemji, istnieją, prawdopodobnie, inne czynniki, do których należą przede wszystkim antiinsuliny — domieszki wyciągów z trzustki — a po drugie pewne substancje, powstające w ustroju pod wpływem insuliny, przypuszczalnie, wskutek zaburzeń czynności wątroby, jak to ma miejsce, w pewnych warunkach, przy przetocze Ecka.

Insulina jest nie tylko czynnikiem przemiany węglowodanowej, lecz, prawdopodobnie, działa i na przemianę białkową, biorąc udział w t. zw. glikoneogenezie (p. niżej, rozdz. IV).

Inne właściwości toksyczne preparatów insuliny, po za ich działaniem na układ nerwowy, są znacznie mniej wyraźne i muszą być tłumaczone prawdopodobnie tak samo, albo jako następstwa zaburzeń inervacji, albo jako skutki działania pewnych domieszek, występujących najwyraźniej w technicznych, źle oczyszczonych wyciągach, oraz preparatach, nie zwykłego

pochodzenia, jak glikokiny i, prawie jeszcze niezbadane wyciągi, obfitujące w węglowodany, narządy bezkręgowców.

Do takich drugorzędnych, dodatkowych działań należą pewne zmiany w czynności serca i układu naczyniowego, oddechu, termoregulacji oraz wpływ insuliny na przepuszczalność nerki. Działanie na serce nie jest ani specyficzne, ani bardzo wyraźne i ogranicza się do przejściowych zmian rytmu w jednych przypadkach (u człowieka), ataków bradykardji, w innych zaś — tachykardji. Zmiany ciśnienia krwi i inne objawy naczynioruchowe są mało wyraźne. U zwierząt śmiertelnie zatrutych, serce jest czynne jeszcze przez długi czas po zaniku ruchów oddechowych.

W zatruciu insulinowem oddech w jednych przypadkach jest przyspieszony, w innych zwolniony. Mc. Leod ustalił pewną zależność między hypoglikemją i zwiększeniem się liczby ruchów oddechowych, pojemnością oddechową i zużyciem tlenu. W zatruciu dużemi dawkami, śmierć następuje zazwyczaj od paraliżu ruchów oddechowych. Czy to porażenie jest następstwem zmniejszenia się napięcia mięśni, czy też dołącza się porażenie ośrodka oddechowego, co jest prawdopodobniejsze, zagadnienia tego dotychczas nierozwiązano. Okresowy charakter oddechu, występujący podczas śpiączki cukrzyczej, oraz zjawisko Cheyne-Stokesa, spostrzegane w licznych przypadkach, przemawiają raczej za tem ostatniem przypuszczeniem; są to skutki jednej i tej samej zasadniczej przyczyny — hypoglikemji. Zmiany termoprodukcji i zaburzenia termoregulacji składają się ze wzmożonej termoprodukcji i wzmożonego oddawania ciepła. Ciepłota ciała w początkach jest bez zmian, później nieco spostrzega się stopniowy spadek temperatury do 32°C , a nawet niżej. W tych razach insulina działa jako lek przeciwgorączkowy. Zwiększenie termoprodukcji jest niewielkie (2,5—1,6%) i trwa zwykle około dwóch godzin, przebiegając równolegle ze zmianami w RQ (współczynnik oddechowy). Zjawiska te wiążą się ze wzmożeniem, pod wpływem insuliny, spalaniem węglowodanów w ustroju. Hypotermja ustępuje po wprowadzeniu do ustroju glikozy lub adrenaliny.

Na specjalną uwagę zasługuje stosunek insuliny do nerki. Przepuszczalność nerki dla glikozy, zawartej we krwi, po-

twierdzonej przez różnicę ilości cukru we krwi tętnicy i żyły nerkowej, nie ulega zmianie po usunięciu trzustki, natomiast po wstrzyknięciu insuliny przepuszczalność zmniejsza się znacznie.

Poważne zmiany, występujące w ustroju wskutek nadmiaru insuliny łączą się ze zmianami, jakie zachodzą w przemianie materji, a zwłaszcza w przemianie węglowodanowej, gdzie hormon ten odgrywa poważną rolę regulatora. Rolę tę należy rozpatrywać łącznie z teorią przemiany węglowodanowej wogóle.

Insulinę należy zaliczyć do najsilniejszych, ze znanych obecnie, trucizn. Biologiczna dawka krystalicznej insuliny A b e l a wynosi 0,000025 g. Dla bezpostaciowego preparatu L a g n e r a dawka ta wynosi 0,000008 g. Jeżeli wziąć pod uwagę że dawka śmiertelna jest przeciętnie dziesięciokrotnie większa i że do doświadczeń użyto królików wagi 2 Kg, to wyniknie, że minimalna dawka śmiertelna insuliny nie przekracza 0,00004 g. Jeżeli weźmiemy pod uwagę, że z jednego kilograma trzustki świni lub wołu można otrzymać 4500 jednostek insuliny (M u r l e n i P i p e r) lub nawet więcej, to można dojść do wniosku, że trzustka człowieka, przeciętnej wagi 65 kg, ważąca około 70 g, zawiera dostateczną ilość insuliny, aby wywołać śmiertelne zatrucie jej posiadacza. Wobec tego, że takie samozatrucia nie są znane, należy przypuszczać, że tylko znikoma część wydzieliny trzustki przedostaje się do krwi i że w warunkach normalnych działanie insuliny jest ściśle określone. Nieznaczne zwiększenie się insuliny we krwi, wywołuje wyraźne zaburzenia, prowadzące do hypoglikemji. Przy tej sposobności należy zwrócić uwagę na fakt, że powstająca w trzustce insulina, w warunkach fizjologicznych, przedostaje się do wątroby, gdzie może odgrywać swoistą rolę, natomiast przez wstrzykiwanie domięśniowe lub dożylnie, insulina przedostaje się od razu do krwiobiegu, gdzie warunki działania są odmienne. Doświadczenia M a n n a i M a g e t h a wykazały, że hypoklikemja po wstrzyknięciu insuliny, występuje zarówno u zwierząt pozbawionych wątroby, jak i normalnych.

Regulacja tworzenia się insuliny i jej rozmieszczenia w ustroju, jest zagadnieniem jeszcze niezbadanem. Niewiadomo

również czy otrzymany z trzustki wyciąg nie jest pewnego rodzaju artefaktem i że ciało, któremu przypisujemy własności insuliny nie jest produktem aktywacji lub rozkładu nieczynnych w stanie normalnym ciał, znajdujących się w wysepkach L a n g e r h a n s a w innej postaci niż w wyciągach. Insulina jest ciałem bardzo niestabilnym, a produkty jej rozkładu są nieznane ani z punktu widzenia chemicznego, ani z punktu widzenia toksykologicznego.

Jeżeli przyjąć hipotezę, że produkt, który nazywamy insuliną, jest złożoną mieszaniną szeregu składników, to powstaje nowe zagadnienie synergizmu i antagonizmu tych składników. Możliwość chwilowego zwiększania się zawartości cukru we krwi, zamiast hypoglikemji, tłumaczono obecnością antiinsulin; przemawia to na korzyść hipotezy o antagonicznym działaniu składników insuliny.

ROZDZIAŁ IV.

Udział insuliny i podobnych do niej czynników, w przemianie materji.

Wydzielanie wewnętrzne trzustki jest konieczną czynnością życiową każdego ustroju z gatunku kręgowców. Brak tej czynności wywołuje poważne zaburzenia w przemianie materji, zwłaszcza w przemianie węglowodanowej. Insulina jest więc hormonem lub jednym z hormonów, regulującym przemianę materji.

Miejszem działania takich hormonów jest każda zaródź żywa i dlatego też w każdej tkance i w każdym narządzie ustroju spotykamy, w mniejszych lub większych ilościach, ciała o własnościach insuliny. U ssaków miejscem powstawania tego hormonu jest trzustka, a to dla tego, że ustrój pozbawiony tego organu nie otrzymuje insuliny i ginie. Badania B e s t a wykazały wyraźne zmniejszenie się insuliny w poszczególnych narządach psa, pozbawionego trzustki. Według Besta i jego współpracowników, w mięśniach normalnego psa znajduje się 20 razy więcej insuliny niż w jego trzustce, w masie krwi 5 razy więcej, a w wątrobie — taka sama ilość insuliny jak w trzustce. Duże ilości insuliny znajdują się najprawdopodobniej w stanie nie-

czynnym, gdyż inaczej nie można byłoby sobie tego wytłumaczyć, znając dużą jadowitość hormonu. Być może, że insulina jest absorbowana przez pewne składniki białkowe ustroju, które oddają ją powoli w małych ilościach. Z tej też racji usunięcie trzustki nie zabija zwierzęcia natychmiast, a cukrzyca trzustkowa może trwać tygodnie.

Czy takie same stosunki panują u bezkręgowców, u których własności podobne do insuliny zawierają wyciągi z tkanek obfitujących w glikogen?

Dotychczas zagadnienie to jest nierozwiązane jak również nieznane są czynniki, które wywołują w poszczególnych przypadkach hypoglikemję.

Czynniki o działaniu podobnem do insuliny, zostały znalezione we wszystkich prawie tkankach kręgowców w trzustce, a zwłaszcza u tych zwierząt, które posiadają w trzustce wysepki *Langerhansa*; podobne czynniki stwierdzono również i u niektórych bezkręgowców. Należy podkreślić, że czynniki te są stałym składnikiem zarodki komórek zwierzęcych. Glikochininę i podobne do insuliny ciała pochodzenia roślinnego, stwierdzono we wszystkich prawie roślinach, poczynając od roślin bardziej złożonych, zawierających chlorofil i kończąc na bakterjach. W decentralizowanym ustroju roślinnym, każda komórka wytwarza glikochininę, jak to potwierdzają hodowle roślin jednokomórkowych; na przykład drożdże, zawierają dużą ilość glikochininy.

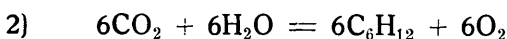
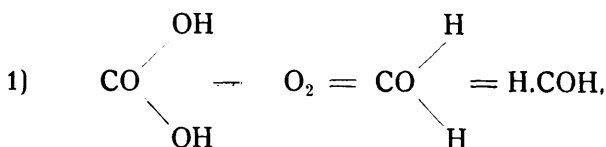
Szerokie rozprzestrzenienie się ciał podobnych do insuliny, nadaje im znaczenie bardziej szerokie niż tylko pojęcie ich jako hormonu zwierzęcego. Chodzi tu o procesy biologiczne o daleko szerszem znaczeniu, odgrywające pewną rolę w życiu każdej zarodki, tak roślinnej jak i zwierzęcej. W procesach tych dużą rolę odgrywają pewne katalizatory, do których prawdopodobnie należą czynniki podobne do insuliny.

Dla lepszego zrozumienia powyższych procesów należy rozpatrzeć przebieg przemiany materji wogóle, a przedewszystkiem zaznajomić się z przemianą węglowodanową, która tworzy łącznik między martwą i żywą przyrodą oraz między otaczającym żywe istoty środowiskiem, a żywą materją.

Węglowodany spostrzegane w ustroju są albo produktem

procesów asymilacji, tworzenia się z części mineralnych, albo też produktów dalszych zmian w ustroju ciał organicznych, których powstawanie jest związane z aktem asymilacji.

Asymilacja różni się tem od innych syntez ustrojowych, że jest ona związana z nagromadzeniem dużych ilości energii. Zasadniczy proces asymilacji jest oddleniem kwasu węglowego z wydzieleniem drobiny wolnego O_2 według wzoru:



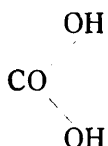
Proces powyższy, ustalony przez P r i s t l e y'a w roku 1778, zużywa dużą ilość energii czynnej i przy wzorze (2) stanowi 674.000 kalorii (S c h r o e d e r. — *Handb. d. nor. u. path. Physiol.* V. 595). Źródłem tej energii jest wyłącznie światło słoneczne; 10% tej energii może być, w odpowiednich warunkach, przemienione w energię chemiczną.

Asymilacja jest cechą swoistą roślin, zawierających chlorofil. Barwnik ten znajduje się w specjalnych warunkach wewnątrz żywej zarodki komórek, zwanych chloroplastami. Rozczyny chlorofilu nie posiadają własności przemieniania energii świetlnej w energię chemiczną. Nie wszystkie fale świetlne widma słonecznego są czynne, jedynie fale o długości 570—645 $\mu\mu$, leżące między liniami B i F (W a h r b u r g).

Z punktu widzenia chemicznego chlorofil jest związkiem tyrolowym, zawierającym organiczne połączenie magnezu.

Według nowszych badań proces asymilacji przebiega w następujący sposób:

Chloroplasty pochłaniają z wilgotnego powietrza CO_2 , który gromadzi się w nich w znacznych ilościach, łącząc się z wodą i stanowią związek nietrwały:



Pod wpływem jednoczesnego działania peroksydaz, tworzy się nadtlenek wodoru H_2O_2 , który redukuje kwas węglowy na formaldehyd CH_2O , który przedstawia najprostszą postać węglowodanu z jednym atomem węgla. Formaldehyd posiada własność polimeryzacji i z łatwością przemienia się w związki o typie $(CH_2O)_n$, to jest biozy, triozy i t. p. izomeryczne związki bardzo nietrwałe. Poczynając od $n=4$ związki te są bardziej trwałe i dlatego w poszczególnych przypadkach występują jako stałe składniki niektórych roślin. Z pośród tetroz znana jest erytroza (pewne jej postacie) oraz bardzo rozpowszechnione w świecie roślinnym pentozy. W świecie zwierzęcym najczęściej spotykanymi produktami polimeryzacji są heksozy, ($n=6$), a zwłaszcza dekstroza, czyli cukier gronowy, jeden z najważniejszych produktów, pod względem fizjologicznym, zarówno w świecie roślinnym jak i zwierzęcym.

Tworzenie się heksoz kończy proces asymilacji.

Dalsze losy węglowodanów są jednakowe, zarówno w ustroju roślinnym jak i zwierzęcym, i przebiegają w sposób następujący:

1. Tworzenie się doparków.
2. Hydroliza doparków.
3. Powstawanie ciał z ilością węgla mniejszą od 6.
4. Glikoneogeneza, czyli tworzenie się heksoz ze związków, zawierających mniej niż 6 atomów C (3 lub 2). Związki te mogą powstawać z wyższych węglowodanów lub też z białek i tłuszczów.

Doparkami nazywamy połączenia organiczne, w których dwie cząsteczki łączą się w jedną całość z odsczepieniem jednej cząsteczki wody. Węglowodany, posiadające własności wieloatomowych alkoholów, bardzo łatwo tworzą takie połączenia z innymi ciałami, przyczem powstają glikozydy, oraz przez połączenie monosacharydów, tworzą związki, zawierające dwa lub więcej takich pierwotnych ugrupowań. Przez dołączenie wody ($n-1$ cząsteczek) powstają z powrotem proste związki. Proste węglowodany są to ketony lub aldehydy odpowiednich wieloatomowych alkoholów szeregu tłuszczowego, w których liczba wodorotlenków odpowiada liczbie atomów C.

Przy dalszem utlenianiu przemieniają się one w odnośne

mono i dwu-karbonowe kwasy, a przy odtlenieniu, odnośne aldehydy. W ten sposób otrzymujemy następujący szereg związków:

$\text{CH}_2\text{OH}(\text{CH.OH})_n.\text{CH}_2\text{OH}$ wieloatomowy alkohol.

$\text{CH}_2\text{OH}(\text{CH.OH})_n.\text{CHO} + \text{H}_2$ węglowodan (aldoza).

$\text{CH}_2\text{OH}(\text{CH.OH})_n.\text{COCH}_2\text{OH} + \text{H}_2$ węglowodan (ketoza).

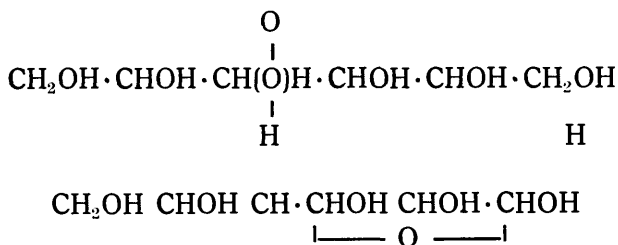
$(\text{O}_2+).\text{CH}_2\text{OH}(\text{CH.OH})_n.\text{COOH} + 2\text{H}_2\text{O}$ kwas monokarbonowy.

$(2\text{O}_2+).\text{COOH}(\text{CH.OH})_n.\text{COOH}$ kwas dwukarbonowy.

Węglowodany zawierające tylko jedną grupę karbonylową nazywamy monosacharydami, zawierające dwie grupy — dwusacharydami, zawierające więcej — polisacharydami.

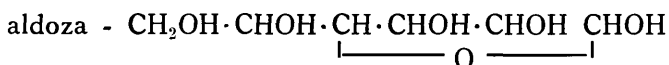
Według T o l l e n s a, obok wyżej wskazanej budowy możliwa jest inna, która polega na tem, że zamiast tworzenia się ugrupowań CO'' i COH' , przy odszczepieniu drobiny (H_2) ze wzoru alkoholu, powstaje połączenie dwóch ugrupowań CH_2 , przez uruchomiony tlen, analogicznie do laktonów. Budowa powyższa posiada duże znaczenie dla wytłumaczenia pewnych szczegółów, dotyczących zachowywania się glikozy w ustroju.

W ten sposób przez utlenienie alkoholu (usunięcie 2H) powstaje lakton. Usunięcie wodorów odbywa się w ugrupowaniu końcowem i w ugrupowaniu z uruchomionym tlenem. W ten sposób powstają wewnętrzne pierścienie laktonów z 3—5 węglami.



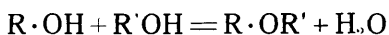
Wzór odpowiadający poglądom T o l l e n s a jest w wielu przypadkach wygodniejszy dla wytłumaczenia odczynów węglowodanowych i obecnie częściej używany.

Budowa laktonowa występuje tylko u aldoz, gdyż ketozy pierścieni wewnętrznych nie posiadają:

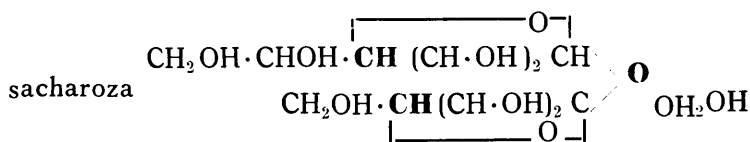
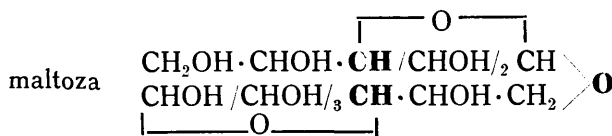


Jako pochodne alkoholów, węglowodany zachowują wszystkie ich zasadnicze własności chemiczne: 1) z zasadami dają połączenia podobne do alkoholatów, z których specjalne znaczenie posiadają nierozpuszczalne w wodzie sacharany wapnia, strontu i baru, 2) podlegają aminowaniu, wskutek czego powstają aminowe związki węglowodanów, wśród których glikozamina — $\text{CH}_2\text{OH}(\text{CHOH})_3\text{CHNH}_2\text{COH}$ — odgrywa poważną rolę w ustroju owadów oraz grzybów, 3) z kwasami tworzą estry, przyczem estryfikowaniu mogą podlegać albo wszystkie grupy OH (5), albo tylko pewna ich część. Najważniejsze znaczenie fizjologiczne posiadają połączenia z kwasem fosforowym. 4) Węglowodany łączą się z innymi alkoholami lub związkami, zawierającymi wolne ugrupowania alkoholowe, przyczem odgrywają rolę słabych kwasów. Powstają w ten sposób związki zwane ogólnie glikozydami. Najprostsze glikozydy są to połączenia z rodnikami alkoholowymi, jak na przykład metyloglikozydy.

W tych razach odszczępia się z jednego związku grupa OH, a z drugiego H, a reszty połączą się przy pomocy tlenu:

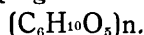


Jeżeli obydwa składniki są węglowodanami (monosacharydami), to w grę wchodzi ugrupowania alkoholowe CH.OH średniej części łańcucha z C₆, wobec czego doparki (dwusacharydy) będą posiadały następującą budowę:



Dwusacharydy, łącząc się z monosacharydami, tworzą trójsacharydy, jak na przykład rafinoza, składająca się z monosacharydu d-fruktozy i dwusacharydu mellibiozy, hydrolizującej na glikozę i galaktozę, oraz tetrasacharydy (na przykład stachyoza).

Strukturalna budowa polisacharydów jest jeszcze mało wyjaśniona. Składają się one z dużej ilości cząsteczek jednego z monosacharydów (skrobia i glikogen z dekstrozy, insulina z lewulozy) i odpowiadają ogólnemu wzorowi:



Według *Pringsheima* (*Zuckerchemie* 1925) zarówno skrobia jak glikogen nie są prostymi chemicznymi związkami, lecz posiadają budowę złożoną. W ziarnkach skrobi tkanek roślinnych łatwo można rozróżnić amylopektynę, nie dającą zabarwienia z jodem, usuwalną przy gotowaniu z mocnym roztworem NaCl, oraz amylozę, dającą odczyn z jodem.

Amyloza stanowi 85% ogólnej masy skrobi. Występuje ona pod dwiema postaciami: α — amyloza, barwiąca się jodem na błękitno i β — amyloza, dająca z jodem zabarwienie czerwone. Amylozy składają się zapewne z mniejszych kompleksów drobin monosacharydów, tak zwanych poliamyloz — bezwodników maltozy.

Glikogen, który według *Pringsheima* występuje jako składnik skrobi, zawiera mniejsze ugrupowania molekularne, które noszą nazwę trój i dwójheksozanów.

Dwusacharydy są, podobnie do monosacharydów substancjami łatwo rozpuszczalnymi w wodzie, krystalicznymi i posiadającymi mniej więcej słodki smak.

Polisacharydy są to koloidalne substancje, pozbawione smaku i w wodzie albo zupełnie nierozpuszczalne, albo tworzące z nią tylko roztwory koloidalne, przybierające w pewnych warunkach postać galarety. Mała rozpuszczalność polisacharydów tworzy z nich najodpowiedniejszy materiał dla gromadzenia się w tkankach w postaci złogów metaplastycznych oraz dla tworzenia w ustroju roślinnym rozmaitych składników ich szkieletu, poczynając od błonek międzykomórkowych i kończąc na rozmaitych składnikach drewna. Takie, prawie nierozpuszczalne związki, mogą tworzyć przeważną część ustroju rośliny, pod-

czas gdy rozpuszczalne mono i dwusacharydy, stanowią zaledwie niewielki procent. Najważniejszym polisacharydem ustroju roślinnego jest skrobia, a ustroju zwierzęcego — glikogen. Miejscem powstawania skrobi są znane nam chloroplasty roślin zielonych, gdzie tworzenie się skrobi jest jakgdyby dalszym ciągiem procesu asymilacji. Dehydratacja glikozy, powstałej przez asymilację, prowadzi do tworzenia się wewnątrz chloroplastów ziarenek skrobi, które z taką samą łatwością z jaką powstają podlegają hydrolizie i pod postacią rozpuszczalnych węglowodanów, a zwłaszcza glikozy, wraz z sokiem wędrują do innych części ustroju roślinnego. Energia słoneczna nie jest niezbędna do tworzenia się skrobi. Miejscem nagromadzenia się skrobi w większych ilościach są amyloplasty, podobne do chloroplastów, tworzy szeroko rozpowszechnione w przeważającej ilości tkanek, nie zabarwionych na zielono jak, korzenie, bulwy, kora i nasiona. Zawartość skrobi w tkankach tych może dochodzić do 90% i więcej. Przemiana monosacharydów w polisacharydy wymaga specjalnych warunków, głównie zaś obecności żywej zarodki, zawierającej swoiste twory wewnątrzkomórkowe — amyloplasty.

Rolę chloroplastów w tworzeniu się skrobi stwierdzono w połowie ubiegłego stulecia przy pomocy odczynu jodowego, natomiast rolę amyloplastów nieco później.

Doświadczenia S a c h s a w roku 1862 (in C z a p e k. — *Biochemie der Pflanzen*) wykazały, że skrobia gromadzi się w chloroplastach liści zielonych, wystawionych na działanie światła słonecznego, znajdujących się w powietrzu wilgotnem, zawierającym dostateczne ilości CO_2 . Jeżeli liście takie zniszczyć przez gotowanie w ciągu 10 minut w wodzie i usunięcie chlorofilu przy pomocy alkoholu, to stają się one bezbarwnymi (żółtawymi). Zanurzenie takich liści do roztworu Lugola, barwi je na czarny kolor lub też na kolor metaliczny z połyskiem, zależnie od zawartości w nich skrobi. Liście barwią się tylko w tych miejscach, które uprzednio były zabarwione na zielono. Liście przez dłuższy czas nienaświetlane zupełnie barwią się przy pomocy jodu.

Dla usunięcia skrobi z chloroplastów pospolitych roślin

ogrodowych, wystarcza całkowity brak działania promieni słonecznych w ciągu jednej nocy.

Zjawisko to powstaje ztąd, że podczas naświetlania rośliny słońcem, szybkość tworzenia się skrobi kosztem powstającej przy asymilacji glikozy, jest szybsza od hydrolizy i usuwania jej z chloroplastów. Przy zatrzymywaniu się procesu asymilacji wskutek braku światła słonecznego, skrobia znika z rośliny w przeciągu kilku godzin. U roślin podzwrotnikowych, przy obfitem źródle CO_2 , zanik skrobi bywa częściowy, gdyż w ciągu nocy nie może być usunięta całkowita ilość nagromadzonej skrobi.

Skrobia w chloroplastach powstaje nie tylko z samej glikozy. W tworzeniu się jej biorą udział prawie wszystkie heksozy, spotykane w sokach roślinnych oraz liczne dwusacharydy, a zwłaszcza sacharoza i maltoza. Synteza skrobi odbywa się łatwo w obecności cukrów w każdym materiale roślinnym, zawierającym chloroplasty, nawet w warunkach sztucznych. Proces tworzenia się dwu i polisacharydów jest ściśle związany z asymilacją. Asymilacja może być zastąpiona przez doprowadzenie monosacharydów do soku roślinnego lub też przez podniesienie stężenia w otaczającym płynie w warunkach doświadczalnych.

Co do mechanizmu powstawania węglowodanów złożonych, zawierających kilka cząsteczek monosacharydów, to jest on odmienny dla prostych dwusacharydów i inny dla bardziej złożonych kolloidalnych polisacharydów. Dwusacharydy można otrzymać stosunkowo łatwo przy pomocy niezłożonych zabiegów laboratoryjnych. E. F i s z e r w roku 1895 otrzymał pierwszy syntetyczny dwusacharyd: izomaltozę, działając zimnym stężonym kwasem solnym na glikozę. Tenże autor otrzymał syntetycznie dwusacharyd złożony z glikozy i galaktozy, identyczny z mellibiozą, będącą produktem fermentacyjnego rozszczepienia trójsacharydu-rafinozy.

Do najciekawszych i najważniejszych metod przemiany monosacharydów w dwusacharydy należy zaliczyć działanie niektórych zaczynów, stwierdzone po raz pierwszy przez Croft Hilla w roku 1901 (*Ber. d. chem. Ges.* 1901.34). Autor ten stwierdził powstawanie izomaltozy i maltozy pod wpły-

wem maltazy, przyczem jednocześnie powstaje nowy odmienny dwusacharyd: *rewertaza*.

Rewertaza powstaje również z glikozy pod wpływem działania *takadiastazy*, zaczynu otrzymywanego z pleśni *Aspergillus oryzae*, znajdującego się w handlu i używanego do celów technicznych. F i s z e r i A r m s t r o n g, posługując się grzybkiem kefirowym, otrzymali z glikozy i galaktozy izogalaktozę (?), podobną do cukru mlecznego oraz z glikozy, pod wpływem działania emulsyny, zaczynu migdałów — maltozę. Syntetyczne działanie szeregu zaczynów nasuwa myśl, że w ten sposób powstają dwusacharydy w ustroju, zarówno roślinnym jak i zwierzęcym. Należy podkreślić, że zaczyny te są dawno znane, i że są one odwrotne od zwykłych ich czynności, w danym przypadku mało specyficzne. Procesy fermentacyjne potwierdzone na szeregu spostrzeżeń i materiale doświadczalnym martwym, nie wymagają warunków jakie istnieją w żywej zarodki, a więc obecności swoistych cech strukturalnych, jak np. obecność amylo lub chloroplastów w tkankach roślinnych, gromadzących skrobię. W przypadkach kiedy gromadzące się węglowodany nie dają wyraźnych barwnych odczynów z jodem, oraz w tych razach, gdzie rozpuszczalność w wodzie lub sokach tkankowych jest większa, niż to mamy dla skrobi np. insulina, takie szczegóły budowy komórki nie są narazie jeszcze ustalone. W tkankach ustroju zwierzęcego gromadzenie się swoistego dla nich polisacharydu, glikogenu, jest związane ze specjalną budową ziarnistą, wykrytą w 1914 r. przez A r n o l d a (*Protoplasma Strukturen*) oraz z przypuszczalnemi ośrodkami gromadzenia — G r o e b e l s a i E h r l i c h a.

Mechanizm tworzenia się złożeń polisacharydów w komórkach zwierzęcych, zwłaszcza zaś przebieg procesów chemicznych i produktów przejściowych, łączących mono lub dwusacharydy z produktami końcowymi, skrobią i glikogenem, dotychczas jeszcze jest nieznanym. W miejscach gdzie należałoby się spodziewać wzmożonej syntezy polisacharydów, nie stwierdza się produktów częściowej hydrolizy, występującej wyraźnie np. przy niszczeniu skrobi, nawet w postaci dekstryn. Świadczy to o odwracalnym odczynie, dopuszczalnym przy syntezie prostych doparków pod wpływem zaczynów.

W miejscach gromadzenia się skrobi, w dojrzewających nasionach, podziemnych częściach roślin, bulwach i t. p. spotrząga się obok cukru i skrobi, swoiste węglowodany, lecz łączność ich powstawania z procesem tworzenia się polisacharydów nie jest jeszcze wyjaśniona. W dojrzewających nasionach żyta stwierdzono obecność węglowodanu *synantrozy* lub lewuliny. Synantroza jest ciałem bezpostaciowym, tworzącem koloidalne roztwory, podobne do insuliny lub glikogenu, pozbawione własności optycznych i smaku i nie redukujących płynu Fehlinga. Pod wpływem hydrolizy, synantroza daje glukozę i fruktozę. Obok synantrozy, znane są inne jeszcze węglowodany z własnościami polisacharydów, różniące się od skrobi inuliny, synantrozy i glikogenu przez rozpuszczalność w alkoholu jak np. *apoponina* — $(C_{12}H_{22}O_{10})_2$ — o stosunkowo małej drobinie

W bulwach niektórych roślin, obok skrobi znajdują się rozpuszczalne w wodzie, a niekiedy i w alkoholu, 3 i 4 sacharydy: *rafinoza*, *stachyoza*, *cyklamoza* i *inulina*, polisacharyd, który pod wpływem hydrolizy zamienia się tylko we fruktozę.

Polisacharydy posiadające mniejszą od skrobi drobinę, mogą odgrywać pewną rolę w przejściowych produktach syntezy wyższych polisacharydów — skrobi i inuliny, jak również obfitujący w dwusacharydy: sacharoza, maltoza oraz różne heksozy. Równocześnie powstają z tego samego materiału i inne polisacharydy roślinne jak *henicelluloza*, *celluloza* oraz bardziej złożone składniki trukturalne. Ilości węglowodanów, które mogą być zsyntezowane w komórkach roślinnych jest niezmiernie duża w porównaniu do ilości ograniczonej węglowodanów ustroju zwierzęcego. W przewodzie pokarmowym i ustroju zwierzęcym węglowodany pochodzenia roślinnego, o ile nie mogą być zużyte i są ciałami w ustroju nierozpuszczalnymi, podlegają hydrolizie i zostają przemienione w monosacharydy, z których przeważna część zostaje spalona, a reszta przemieniona w hektozę i glukozę.

Węglowodany roślinne, jako najważniejszy składnik pokarmu zwierząt roślino- i wszystkożernych są prawie wyłącznym źródłem, energii ustroju zwierzęcego. Energia ta występuje prawie zawsze pod postacią monosacharydu glukozy, który powstaje ze wszystkich innych węglowodanów przez hydrolizę

i zmiany wewnątrzdrobinowe, jak również tworzy się w ustroju wskutek glikogenezy. Tym sposobem glikoza jest ciałem podstawowym i najważniejszym w przemianie węglowodanów.

Z innych monosacharydów pewną rolę odgrywają galaktoza i lewuloza oraz, w specjalnych warunkach, jako składniki nukleoalbuminów — niektóre pentozy. Z pośród dwusacharydów w ustroju zwierzęcym spostrzegamy tylko maltozę i laktozę. Z pośród polisacharydów, jedynie glikogen posiada duże znaczenie dla ustroju zwierzęcego.

Węglowodan, podobny do cellulozy, a być może i z nią identyczny, został znaleziony w otoczce morskich zwierząt *tunicata* (żachwy) w części nieruchomo żyjących, w części zaś będących istotami pelagicznymi. Ciało to zowie się *tunicyną*. Węglowodanu tego nie spotyka się u innych zwierząt.

Glikogen, który pod wpływem hydrolizy daje glikozę, znajduje się nie tylko u wszystkich zwierząt, poczynając od pierwotniaków, lecz również spotyka się jako węglowodan złogowy u niższych roślin: bakterji i grzybów.

W grzybach glikogen spostrzega się łącznie ze swoistym dla tych roślin dwusacharydem *trehalozą*, drożdżach, najlepiej zbadanych pod względem powstawania w nich glikogenu i jego zaniku pod wpływem głodzenia, procesy te zostały najlepiej ustalone.

Przez dodawanie do środowiska glikozy, można w ciągu 2—3 godzin doprowadzić do nagromadzenia się w komórkach drożdżowych dużych ilości glikogenu (do 25% suchej substancji). Glikoza może być skutecznie zastąpiona przez fruktozę, mannozę i galaktozę, natomiast laktoza, arabinoza, ramnoza, sorboza i laktoza są nieczynne tak samo jak i gliceryna. Glikogen nie nadaje się jako materiał pożywkowy dla drożdży, prawdopodobnie wskutek własności koloidalnych jego roztczynów. Hodowla drożdży w określonych warunkach służy do wyjaśnienia szczegółów tworzenia się glikogenu z prostszych węglowodanów.

Morfologia procesu powstawania glikogenu w zarodki komórki drożdżowej jest dotychczas jeszcze niezbadana. C r e m e r (*Ber. ch. Gez.*) 1923) stwierdził, że płyn wyciśnięty z drożdży, niedający odczynu na glikogen, po dodaniu fruktozy, w ciągu następnych 12 godzin nabiera tej własności (przeczy to zależ-

ności syntezy glikogenu od żywych czynników, podobnych do amyloplastów). Dotychczas nie udało się wydzielić z hodowli drożdży ciał przejściowych, spotykanych w skrobi, jeżeli nie uważać za takie heksozany. Glikogen otrzymany z grzybów jest prawdopodobnie identyczny z glikogenem pochodzenia zwierzęcego.

Glikogen w stanie czystym jest bezpostaciowym białym proszkiem bez smaku, tworzącym z wodą roztwory koloidalne. Glikogen jest optycznie czynny: $\alpha_D^{20} +196$. Przy hydrolizie, łatwo powstającej przy nagrzewaniu z rozcieńczonymi kwasami, glikogen przemienia się w glikozę. Hydroliza występuje również przy działaniu jednej z diastaz (diastazy ze słodu,ptyaliny ze śliny, amylopsyny z trzustki i t. p.), lecz z niejednakową szybkością, zależną od pochodzenia diastazy.

W ustroju zwierzęcym znajduje się swoista diastaza: *glikogenaza*, spotykana we wszystkich niemal tkankach, *ptyalina* w ślinie i *amylopsyna* w trzustce, przyczem ta ostatnia posiada działanie najenergiczniejsze.

Glikogen odkrył w roku 1856 C l a u d e B e r n a r d i H e n s e n. Metodę ilościowego określenia glikogenu opracował P f l u e g e r. Do celu powyższego autor posługiwał się roztworem L u g o l a, który z glikogenem daje czerwono-brązowe zabarwienie (mahoniowe), znikające przy ogrzewaniu i powracające przy oziębianiu roztworu. Rozczyn L u g o l a z gumą arabską (jodgumi E h r l i c h a) służy do wykrycia glikogenu, w tkankach utrwalonych alkoholem. Do wykrycia w tkankach służą również karmin zasadowy, według B e s t a, oraz tanino-safranina, według F i s z e r a. Skrobia wprowadzona sztucznie do ustroju zwierzęcego, również barwi się powyższymi sposobami (K u c z e r e n k o. *Teza*. Kijów 1917).

W ustroju zwierzęcym glikogen znajduje się w każdej żywej zarodki. Wątroba i mięśnie zawierają największe ilości glikogenu. W warunkach patologicznych dużą ilość glikogenu spotyka się w nerkach. Glikogen w przeważającej ilości znajduje się w zarodki komórek jak to wyżej powiedzieliśmy zapewne w związku z ziarnistością o której wyżej wspomniano, poza tem niewielka ilość glikogenu (około 0,15%) znajduje się w osoczu krwi.

W tkankach ilość glikogenu waha się zależnie od czynności danych narządów, stanu odżywiania ustroju, oraz innych czynników, wśród których najważniejszą rolę odgrywają czynności inkrecyjne.

Rola glikogenu w przemianie węglowodanowej idzie w parze z glikozą. Prawdopodobnie glikoza jest zużytkowana przez ustrój dopiero po przemianie jego w glikogen i hydrolizie, która zamienia go w nową postać aktywowaną mniej trwałą dekstrozy.

Glikogen znajduje się w każdej komórce ustroju, lecz miejscem największego zgromadzenia i zużytkowania jego jest wątroba i mięśnie.

Glikogen w wątrobie bierze udział we wszystkich prawie czynnościach chemicznych, zarówno syntetycznych jak i rozkładowych: w mięśniach jest on źródłem energii mechanicznej. Glikogen jest składnikiem zarodki, będącym w ciągłym ruchu, to jest, podlega on stałemu niszczeniu i stałemu odradzaniu. Ocena glikogenu w ustroju jest rzeczą niezmiernie złożoną i posiada jedynie znaczenie dla miejsc jego największego nagromadzenia, to jest dla wątroby i mięśni.

W wątrobie, w warunkach normalnych, ilość glikogenu waha się od 4 do 14%. Głodzenie 3—8 dniowe może doprowadzić do zupełnego prawie zaniku glikogenu, naodwrot zaś, tuczenie — do najwyższych osiągalnych liczb. W mięśniach normalnie żywionych zwierząt zawartość glikogenu waha się od 4 do 7%. Przy tuczeniu ilość glikogenu może się podnieść do 10%, a przy głodzeniu do 1%. Wahania ilościowe glikogenu w mięśniach i wątrobie idą zazwyczaj równolegle, przyczem mięśnie zachowują resztki glikogenu daleko dłużej od wątroby.

Mechanizm tworzenia i gromadzenia się glikogenu w ustroju zwierzęcym polega na dostarczaniu wraz ze krwią odpowiednich ilości glikozy. Pochodzenie glikozy jest obojętne. Może ona być wprowadzona doustnie lub parenteralnie, może być następstwem hydrolizy z innych węglowodanów, może być produktem zmian drobinowych innych heksoz, wreszcie może być produktem glikoneogenezy, to jest produktem innych ciał, jak białko, tłuszcz i przejściowe produkty przemiany materji, nie mające nic wspólnego z węglowodanami. Jedno jest ważne,

że glikogen powstaje wówczas, kiedy jest glikoza i sprzyjające do tego warunki. Podobnie do gromadzenia się skrobi w chloroplastach, zawartość glikogenu jest zależna od stanu równowagi między intensywnością syntezy i zużytkowaniem glikogenu, który spala się w ustroju. Zawartość cukru (glikozy) jest we krwi ściśle uregulowana. Nie może ona spaść poniżej pewnego minimum $0,2 - 45\text{‰}$, nie może ona również podnieść się powyżej pewnych określonych liczb, które dla człowieka wynoszą $1,2\text{‰}$, a w wyjątkowych przypadkach, po wprowadzeniu nadmiaru glikoz, — $1,8 - 2\text{‰}$.

W normalnych warunkach, głównym źródłem monosacharydów we krwi są węglowodany pokarmowe, które w przewodzie pokarmowym podlegają hydrolizie i w postaci heksoz przedostają się do żyły wrotnej. Krew żyły wrotnej zawiera przeciętnie $0,2\text{‰}$ glikozy, przyczem ilość ta może dojść do $0,4\text{‰}$ i więcej. Krew żyły wątrobowej zawiera mniej glikozy, wskutek zatrzymywania jej w części przez wątrobę, pod postacią glikogenu. Domieszka krwi z żył głównych, zawierających mniej cukru niż krew tętnicza lub krew z naczyń włoskowatych, obniża zawartość glikozy we krwi w jeszcze większym stopniu. Przy przechodzeniu przez naczynia wątroby, zmienia się jednocześnie i skład węglowodanów we krwi. We krwi naczyń obwodowych znajduje się tylko glikoza. Lewuloza (fruktoza) i galaktoza w wątrobie przetwarzają się w glikozę. W razie jednak nadmiaru lewulozy lub sacharozy w przewodzie pokarmowym, w niektórych postaciach cukrzycy trzustkowej oraz w przypadku specjalnej anomalji przemiany materji, noszącej nazwę lewulozurji, we krwi spotyka się również fruktozę. Krew w wątrobie otrzymuje pewną domieszkę glikogenu, którego zawartość waha się w granicach $0,07 - 0,3\text{‰}$, dochodząc, przy nadmiernem tuczeniu węglowodanami, do 1‰ (P o l i m a n t i). Szybkość gromadzenia się glikogenu w wątrobie przy jednoczesnem zwiększeniu się glikozy we krwi oraz obniżenie zawartości glikogenu we krwi żyły wątrobowej w porównaniu do krwi żyły wrotnej, przemawiają zatem, że najważniejszym źródłem glikogenu wątrobowego są węglowodany pochodzenia pokarmowego. Nie są one jednak głównem jego źródłem. W niektórych warunkach glikogen powstaje z białek oraz

z aminokwasów, będących produktem hydrolizy białek z tłuszczów, a nawet z ciał, zawierających mniej niż 6 C w drobinie. Z punktu widzenia teoretycznego, duże znaczenie posiada tworzenie się glikogenu z kwasu mlekowego w mięśniach oraz z dwuoksyacetonu — $\text{CO}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, syntetycznie otrzymanej triozy.

Dzięki licznym długotrwałym pracom, udało się wreszcie ustalić powstawanie glikogenu z glikozy, z szeregu innych związków i z nowych czynników, wśród których najważniejszą rolę odgrywa insulina. Po długich pracach udało się rozgraniczyć zjawiska przyżyciowe od zjawisk zaczynowych lub katalitycznych, mogących przebiegać również i w środowisku martwym.

Synteza glikogenu, podobnie do syntezy skrobi, jest zjawiskiem wybitnie życiowym. Pierwsze doświadczenia wykonane przez Grube'go (In Geelmeijden. *Erg. d. Physiol.* 1923. 22) na kotach, u których część wątroby była wydzielona przy pomocy podwiązki, przed rozpoczęciem hematyzacji (wlewanie krwi z domieszką 1% glukozy *).

Na drodze powyższych doświadczeń ustalono, powiększenie się zawartości glikogenu w wątrobie do 0,27 — 1,30%. U psów będących w tych samych warunkach, hematyzacja wykazała 1,9 — 2,22% nadmiaru glikogenu i 1,77 — 2,47% lewulozy.

Doświadczenia dokonane przez tegoż autora z wątrobą żółwia, przy zastosowaniu (zamiast krwi) roztworu Ringera, wykazały jeszcze lepsze wyniki. Wprowadzenie dekstrozy wywołało powiększenie się glikogenu o 1000%, lewulozy o 49,2—84,9%, galaktozy o — 52,3%. Laktoza, sacharoza i arabinoza nie wykazały działania, tak samo jak i niektóre aminokwasy (alanina, glikokol i leucyna). Silne stosunkowo działanie wykazała gliceryna oraz słabe roztwory formaldehydu (0,01 — 0,02%).

*) Hematyzację wątroby wykonywa się w ten sposób, że do żyły wrotnej zabitego zwierzęcia wprowadza się dopływową rurkę, a do odcinka żyły głównej dolnej nad przeponą — odpływową. Wprowadzany płyn winien mieć ciepłotę 37—40° i być nasycony tlenem. Krew winna być defibrynowana.

Nitschi wykonał podobne doświadczenia z wątrobą żółwia, pozbawionego trzustki, wykazującego wyraźną hyperglikemję i glikozurję. Ilość powstałego glikogenu nie różniła się od zawartości tego związku u zwierzęcia nieoperowanego.

Parnas i Baer, posługując się wątrobą żółwia ustalili syntezę glikogenu z aldehydu glikolowego — $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COH} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ kwa-

su glicerynowego — $\text{CH}_2\text{OH}.\text{CHOH}.\text{COOH}$, etylenoglikolu —

$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$, kwasu glikolo-aldehydo dwu karbonowego —

$(\text{COOH})_2\text{COH}.\text{COH}$, (związki te zawierają C w ilości mniejszej od 6) oraz z kwasu mlekowego — $\text{CH}_3\text{CHOH}.\text{COOH}$. Według danych Isaaka i Siegela, do ciał tych należy dołączyć, jako jeden z silniejszych związków glikogeno-twórczych, dwuoksyaceton HCH_2O .

CO

CH_2OH

Wynika stąd, że w pewnych warunkach w wątrobie powstaje synteza glikozy, z produktów przemiany przejściowej, będących następstwem stopniowego rozkładu węglowodanów oraz, że powstaje tam również i glikoneogeneza.

Jakie są czynniki syntetycznego procesu, wspólnego dla roślin i zwierząt, który prowadzi do tworzenia się polisacharydów? Przedewszystkiem jest on innym od syntezy dwusacharydów, uzależnionych od obecności zaczynów swoistych lub dowolnych hydrolaz typu diastazy. Należy więc szukać innych czynników tego procesu, dotychczas jeszcze nieznanymi. Obecność insuliny lub podobnych czynników (glikokinin i podobnych do insuliny składników drożdży) w miejscach, gdzie gromadzą się polisacharydy złogowe oraz zaburzenia w tworzeniu się polisacharydów, tam gdzie brak jest takich czynników, nasuwa przypuszczenie, że istotą tworzenia się polisacharydów jest jakieś zagadkowe ciało.

Znaczenie insuliny, jako czynnika niezbędnego do syntezy glikogenu w ustroju zwierzęcym było przewidywane przez

pierwszych autorów, którzy pracowali nad insuliną — B a n t i n g a i B e s t a. W pracy G e e l m e y d e n a (*Erg. d. Physiol.* 1923. 22), która zjawiała się o rok później od wykrycia insuliny, autor podkreśla, że pod wpływem insuliny mogą powstawać dwusacharydy oraz, że M c. L e o d, w którego pracowni insulina została wykryta, był zdania, że zanik cukru pod wpływem insuliny, jest właściwie przemianą cukru w jeden z polisacharydów, nie posiadających własności redukowania płynu F e h l i n g a. Zagadnienie to dotychczas jest ośrodkiem prawie wszystkich badań, odnoszących się do działania insuliny na ustrój zwierzęcy. Zatrucie insuliną, czyli obniżenie zawartości cukru we krwi, można wytłumaczyć kilkoma sposobami:

- 1) Przez zanik cukru wskutek jego spalania lub zamianę w glikozę;
- 2) Przez przemianę cukru w glikogen;
- 3) Przez dalszą przemianę glikogenu w tłuszcz.

Z trzech tych możliwości, najbardziej prawdopodobną jest druga, to jest przetworzenie się cukru w glikogen, potwierdzone szeregiem doświadczeń, mających na celu wyjaśnienie stosunków, zachodzących między insuliną trzustki i glikogendem wątroby.

M e r i n g i M i n k o w s k i wskazują w pracach swych, na całkowity brak glikogenu w wątrobie zwierząt, pozbawionych trzustki oraz na wyraźną przemianę tłuszczową w wątrobie. Po wykryciu insuliny ustalono, że życie zwierząt takich, doświadczalnie chorych na cukrzycę, może być przedłużone, przez systematyczne wstrzykiwanie insuliny, pomimo, że ciało to powoduje w wątrobie poważne zmiany anatomiczne, zarówno u zwierzęcia chorującego na cukrzycę jak i u zwierzęcia zdrowego (G r e v e n s t ü c k, *loc. cit.*).

Wprowadzenie cukru do ustroju chorego na cukrzycę zwierzęcia albo do izolowanej jego wątroby, nie wpływa na zwiększenie się glikogenu, wzmacnia natomiast i zwiększa stopień glikozurji, a przy wprowadzeniu cukru do izolowanej wątroby, zwiększa zawartość cukru we krwi. Jeżeli jednak do krwi lub do przepuszczonego płynu dodać insuliny, to stwierdza się, obok wyraźnej hypoglikemji, syntezę glikogenu wątroby, którego ilość przekracza normy, czyli jest większa od ilości jakie

spotykamy przy podobnem doświadczeniu, dokonaniem na zwierzęciu posiadającym trzustkę. Fakt powyższy został ustalony prawie natychmiast po wykryciu insuliny i stwierdzony w całym szeregu późniejszych prac.

Tak jak przy cukrzycy pochodzenia trzustkowego, wątroba zachowuje się i w innych stanach chorobowych, gdzie wchodzi zanik syntezy glikogenu w wątrobie, jak w zatruciu florydzną, w polineurycie gołębi, (awitaminoza B), cukrzycy u człowieka. W normalnych warunkach przemiany węglowodanowej, kiedy wątroba zawiera zawsze pewne ilości glikogenu, wprowadzenie insuliny wywołuje skutki bardziej złożone, jednak i w tych razach stwierdza się wpływ jej na syntezę glikogenu. *Grevenstüick (loc. cit.)* zwraca uwagę na węglowodany, z których powstaje glikogen pod wpływem działania insuliny. U dobrze żywionych zwierząt, insulina wywołuje obniżenie, a nawet zanik, glikogenu w wątrobie; u zwierząt głodujących zauważono również obniżenie się zawartości glikogenu w porównaniu z niezatrutymi insuliną zwierzętami. U zwierząt zatrutych wystąpienie skurczów jeszcze bardziej zmniejsza zawartość glikogenu. U zwierząt otrzymujących obok insuliny duże dawki glikozy, spostrzega się zarówno obniżenie zawartości glikogenu, jak też i ilości odpowiadające zawartości jej w wątrobie u zwierząt normalnych niezatrutych, niekiedy nawet i zwiększenie się tej zawartości.

Różnica w zachowywaniu się zwierząt chorych na doświadczalną cukrzycę trzustkową i zwierząt normalnych wskazuje, że insulina w procesie tworzenia się i gromadzenia glikogenu w tkankach, odgrywa rolę nie tylko katalizatora oraz, że proces ten jest bardziej złożony. Obecność glikogenu w wątrobie jest wynikiem współdziałania syntez, które nie ograniczają się tylko do wytworzenia glikogenu, lecz mogą iść dalej. Znane są czynniki, które wywołują obniżenie się glikogenu są to głównie: hydroliza, działająca przy pomocy diastaz, oraz wyrugowanie glukozy przez krew lub wreszcie spalanie się jej podczas przemiany materji. Nie należy również zapominać o działaniu innych inkretów, biorących czynny udział w przemianie węglowodanowej. Cramer w podanej niżej tablicy zestawia działanie hormonów:

	Glikogen wątroby	Zawartość cukru we krwi	Zużycie węglowo- danów	Cukro- mocz	Wydziela- nie N wmo- czu	Ciepłota ciała
Hyperthy- reoidyzm	— —	+	+	—	++	+
Hyperadre- nalizm	— —	+	+	—	++	+++
Hyperin- sulinizm	—	— —	+	—	—	—
Hypoinsu- linizm	— —	+++	— — —	+++	++	norm.

— obniżenie

— — znaczne obniżenie

— — — bardzo znaczne obniżenie

+ zwiększenie zawartości

++ znaczne zwiększenie zawartości

+++ bardzo znaczne zwiększenie zawartości.

Istnienie jednoczesnej hydrolizy i znikanie powstałej glikozy z prądem krwi, posiada duże znaczenie w wahaniu zawartości glikogenu w wątrobie. Wahania te zwiększają się przy powstawaniu dalszych syntez, z pośród których najciekawszą jest powstawanie swoistego węglowodanu pod wpływem insuliny, spostrzeganych w wątrobie i mięśniach królików przez Wintera (*Nature* 1923, 111 i 112). Węglowodan ten skręca płaszczyznę polaryzacji w prawo, nie redukuje płynu Fehlinga, nawet po hydrolizie, z α naftolem daje odczyn dodatni.

Liczni autorzy są zdania, że insulina przyspiesza powstawanie tłuszczów kosztem glikogenu. O roli insuliny w procesie glikolizy, czyli zaniku glikozy w ustroju, będziemy mówili dokładniej w dalszym ciągu niniejszej pracy.

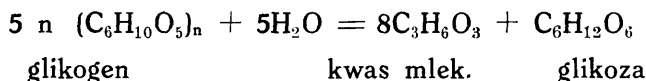
Według Mc. Leoda i Mc. Cornicka należy brać pod uwagę, że w warunkach normalnych wydzielanie insuliny jest optymalne. W przypadkach cukrzycy trzustkowej, zawar-

tość insuliny w ustroju jest znacznie zmniejszona i dlatego też syntetyczna czynność tego hormonu występuje bardziej jaskrawo. Powiększenie dawki insuliny powoduje wzmożenie odczynu tylko do pewnej granicy, i dalsze zwiększania dawek albo nie wywołują efektu pożądanego, albo wywołują efekt odwrotny i zamiast zadrażnienia — porażenie.

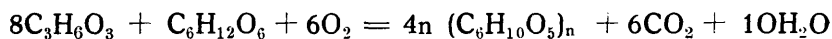
Podobnie do wątroby zachowują się i mięśnie w syntezie glikogenu. W przypadkach cukrzycy, a zwłaszcza w przypadkach awitaminozy B u gołębi, wstrzykiwania insuliny zwiększają zawartość glikogenu w mięśniach. Wyniki te u zdrowych zwierząt są mniej wyraźne.

Warunki syntezy glikogenu w mięśniach są lepiej wyjaśnione niż w wątrobie, głównie dzięki pracom *Meyerhofa*. W przemianie węglowodanowej czynnego mięśnia, zachodzą dwa groźne okresy: okres skurczu, czyli powstawanie czynnej energii mechanicznej, podczas której węglowodany, zawarte w mięśniach, rozszczepiają się na podwójne liczby cząsteczek kwasu mlekowego, z wydzieleniem ciepła, w ilości 160 Cal. na 1 g glikogenu, (glikoliza przebiega w warunkach anaerobiozy) oraz okres odpoczynku mięśnia, czyli okres oddychania, podczas którego z kwasu mlekowego wytwarza się glikogen w ilości 4/5 obecnego w mięśniu kwasu mlekowego (okres resyntezy). Potrzebna do tego energia powstaje kosztem całkowitego spalania kwasu mlekowego, na bezwodnik kwasu węglowego i wodę, stosownie do następującego wzoru:

I. okres anaerobiozy



II. okres aerobiozy

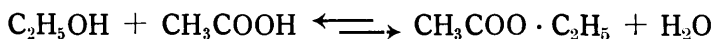


Analogiczne stosunki zostały ustalone przez *Pasteura* dla fermentacji alkoholowej, z tej też racji kolejna zmiana anaerobiozy nosi nazwę — *odczynu Pasteur-Meyerhofa*.

Z dotychczasowych danych można wyprowadzić wniosek,

że czynniki podobne do insuliny odgrywają poważną rolę w procesach powstawania złożonych polisacharydów, oraz że hypoglikemia, będąca następstwem zatrucia insulinowego, zależy w pewnym stopniu od szybko powstających syntez glikogenu lub innych ciał, należących do węglowodanów, które do swego powstania potrzebują dużych ilości glikozy. Tym sposobem zawartość glikozy we krwi zostaje raptownie i chwilowo obniżona.

Polisacharydy, spotykane w ustroju zwierzęcym w roślinach, występują w dwóch zasadniczych postaciach: jako ciała strukturalne, których stałe gromadzenie się jest podstawą wzrostu rośliny, oraz ciała złogowe, które są związkami przejściowymi w przebiegu przemiany materji. U zwierząt jedyny spotykany polisacharyd-glikogen, czynności strukturalnych nie spełnia i odgrywa rolę wyłącznie ciała złogowego, na równi z łatwo rozpuszczalnymi dwu i trójsacharydami, spotykanymi zarówno u roślin, jak i u zwierząt. Aby jednak wziąć czynny udział w dalszym przebiegu przemiany materji, ciała te muszą z powrotem przybrać postać monosacharydów. Obok wyżej rozpatrzonego procesu tworzenia się doparków spostrzegają się również stałe ich rozszczepianie w ustroju na monosacharydy. Proces ten polega na dołączeniu się cząsteczki wody, czyli na tak zwanej hydrolizie. Hydroliza poszczególnych doparków przebiega nie z jednakową energją. W wielu przypadkach dostateczna jest jedynie obecność wody i wówczas odczyn, zachodzący między ciałami, tworzącymi doparki, jest odwracalny, jak na przykład w przypadku estrów, kwasów organicznych



w innych przypadkach do powstania hydrolizy niezbędne są roztwory kwasów mineralnych lub silne zasady, a niekiedy i podniesiona ciepłota. W warunkach fizjologicznych hydroliza jest prawie wyłącznie odczynem zaczynowym i przebiega pod działaniem specjalnych zaczynów, noszących ogólne miano *hydrolaz*. Hydrolazy są to najczęściej produkty zarodki żywych komórek, zarówno roślinnych, jak i zwierzęcych, szeroko rozprzestrzenione w tkankach i płynach ustrojowych. Swoistą cechą ich jest silnie zaznaczona specyficzność, to jest, że dla

każdego odczynu hydrolitycznego istnieje swoista hydrolaza. Hydrolazy, pozbawione tej specyficzności, są wyjątkami. Hydrolazy są ciałami nietrwałymi, działającymi jedynie w specjalnych, odpowiednich warunkach. Podobnie do innych zaczynów, hydrolazy są bardzo wrażliwe na temperaturę i zwykle giną przy temperaturze powyżej 60° C. Gotowanie niszczy zupełnie hydrolazy. Niezbędnym warunkiem czynności hydrolaz jest odpowiedni odczyn środowiska, czyli pH. Silne odczynniki chemiczne niszczą hydrolazy, tak samo, jak i kwas pruski, hydroksylanina, siarkowodór działają na nie trująco.

W przemianie węglowodanowej główną rolę odgrywają zaczyny dwóch typów: 1) karbohydrazy i 2) glikozydazy.

(Dokończenie nastąpi).

OGÓLNY ZARYS WSPÓŁCZESNYCH BADAŃ NAD GRUCZOŁEM PŁCIOWYM MĘSKIM.

MICHAŁ GEDROYĆ.

Jeżeli odnosimy się zbyt surowo lub sceptycznie do kwestii substytucji chirurgicznej, to bynajmniej nie dlatego, iżbyśmy uważali niemożność substytucji wogóle, ale dotychczasowe badania (o których będzie mowa obszerniej w części szczegółowej) wykazały, że substytucja przez inplantację wnosi minimum ciała hormonalnego, jeżeli narząd inplantowany nie staje się narządem funkcjonującym *à la longue* — (tej pewności chirurga zdaje się, dotychczas nie dała) i wytwarzającym hormony.

Pewność, że znajduję hormon płciowy w tkankach ustroju, jego płynach humoralnych i wydalinach po iniekcjach czystego hormonu mogę mieć zawsze. Łatwo to zresztą stwierdzić przy nadmiernem dozowaniu. Po substytucji narządowej nie wiemy jak sprawa się przedstawia (?). Nie wiemy nawet jakie jest w tym wypadku wzajemne działanie czynnika gonadotropowego (*hypophysis anterior* i in.). Nie wiemy również, który z tych czynników właściwie pobudza czynnik neurytyczny. (Czynnik gonadotropowy, jeżeli chodzi o *hypophysis anterior* można również zbadać w płynach humoralnych i wydalinach obiektów podanych zabiegom odmładzającym).

Jakkolwiek więc na setki możemy dzisiaj liczyć prace w kierunku wyjaśnienia zarówno morfotycznego, fizjologicznego i biochemicznego funkcji generatywnej jądra, komórek Sertoli'ego i komórek Leydiga, to jednak rezultaty otrzymane przez różnych badaczy są ze sobą niezgodne. Na odnoszące się np. do tego zagadnienia pytanie, czy nabłonek nasienny i komórki Leydiga pochodzą z tego samego zawiązku, to S t i e -

ve odpowie, że nie, a Nonidez¹⁾ i inni odpowiedzą, że tak. Benoit²⁾ twierdzi, że komórki Leydiga u młodych kogutów rozwijają się z materiału komórkowego kanalików nasiennych. Pellegrini i Ziegler w eksperymencie na innych zwierzętach dochodzą do tego samego wniosku. Ziegler nawet tak dalece, iż twierdzi, że zarówno komórki nasienne, jak i komórki Leydiga regenerują się z komórek Sertoli'ego. Simkins³⁾ zaś znajduje, że u płodów ludzkich istnieje wspólny związek dla spermatogonjów i komórek Leydiga.

Jeżeli więc sprawa lokalizacji funkcji wewnętrznego wydzielania jądra nie jest ani morfogenetycznie, ani fizjologicznie zupełnie wyjaśniona, to mimo to nawet, że w tym systemie komórki generatywne najmniej może wypełniać warunki by je uważać za komórki o wewnętrznym wydzielaniu, to jednak następujący ich zanik na skutek pewnych zabiegów operacyjnych, może pod wpływem uwalnianych z nich ciał, choćby determinantów I i II-go rzędu pobudzić do „tumoralnego” rozwoju pewnej części gruczołu płciowego. I to tembardziej, im więcej zdobyliśmy dowodów, że komórki Sertoli'ego i komórki Leydiga mają wspólne pochodzenie z nabłonkiem generatywnym.

Wszystkie dotychczasowe poszukiwania, zestawienia patologicznych jak i normalnych obrazów eksperymentalnych, niepozwoliły z całą dokładnością izolować bez zarzutu któregośkolwiek składnika gonady męskiej. Mimo to jednak pewne eksperymenty z podwiązywaniem ductus deferens, rentgenizacją gonad i t. p. narzucają wniosek, że występująca (nie zawsze zresztą) po takich zabiegach hyperplazja komórek Leydiga przy ich dobrym ukrwieniu, może być brana w rachubę jako organ wewnętrznego wydzielania. Może, jak chce Roméis, Tiedje³⁾ i in., częściowo jako organ troficzny (?), częściowo jako resorbcyjno-sekretoryczny.

Nie jest jednak wykluczona funkcja zastępcza interstitium, jego „tumoralne” odmłodzenie na skutek pobudzenia do rozwoju przez degenerujące części generatywne gonady, co przy

¹⁾ Nonidez. Amer. J. Anat. 31, 1922 i 34, 1924.

²⁾ Cytowani według Sanda.

³⁾ Tiedje. Verh. dtsch. path. Ges. 18, 1921.

wspólnem pochodzeniu składników gonady jest tembardziej prawdopodobne. Horms przyjmuje, że hormony jądra jako prosekret plasują się w komórkach Leydiga, przekształcając się na właściwy inkret. Jeżeli nie wykluczymy i innych tkanek gonadotropowych od tej absorpcji, powiedzmy „prohormonów“, to taka funkcja absorbcyjna odpowiadałaby pewnym tkankom w wysokim stopniu prawdopodobieństwa, zważywszy, że i dla pokrewnej grupy ciał, prowitamin takie własności tkanek stały się faktami.

Bouin i Ancel, Bouin i Benoit¹⁾ dla uzupełnienia i rozstrzygnięcia zagadnienia dualizmu fizjologicznego gonady męskiej przez zakładanie wasoligatury, podejmowanych przez nich już w r. 1903, poddają gonady rentgenizacji. W 15 — 20 dni po ostatniem naświetlaniu gonad (w sumie wypadły 2—3 naświetlania) duże gonocyty zanikają, z małych zaś germinatywnych komórek rozwijały się komórki Sertoli'ego. Roentgen nie niszczy komórek Leydiga i cechy płciowe drugorzędne rozwijają się przy zachowaniu interstitium normalnie. Obserwacje naturalnego i eksperymentalnego kryptorchizmu (R. Foncin²⁾) potwierdziły założenie dualizmu funkcjonalnego gonady.

Nie zupełnie jednak punkt widzenia zwolenników teorii dualistycznej potwierdzają doświadczenia M. Aron'a³⁾. Wykonane wprawdzie na zwierzętach należących do innej klasy, na płazach ogoniastych, ale dla zamknięcia i zaokrąglenia naszych anatomofizjologicznych rozpatrywań wystarczające. Aron znajduje, że w czasie rui u płazów, po wypróżnieniu pęcherzyków nasiennych rozwija się w gonadach tkanka gruczołowa. Ta nowopowstała tkanka produkuje właściwy hormon, gdyż po jej zniszczeniu otrzymujemy rezultaty typowej kastracji. Doświadczenia tego rodzaju, jak i niektóre fakty wyżej cytowane potwierdzałyby teorię raczej monistyczną.

Pewne doświadczenia wykonane przez Steinacha i Ku-

¹⁾ The Proc. of the 2d internat. congress for sex research 1930, Endocrinol. 9, 1, 1931.

²⁾ R. Foncin. Endocrinologie, 1931.

³⁾ M. Aron. Arch. d. Biol. 34, 1924, 36, 1926; C. R. Acad. Sc, Paris, 181, 1925. C. R. Soc. Biol. 98, 1928.

na¹⁾ i S. E. de Jongh'a²⁾ o charakterze substytucyjnym zdają się świadczyć na korzyść teorii dualistycznej gonady męskiej. Steinach i Kun przez iniekcje hormonu hypophysis anterior młodocianym myszom samcom, sprowadzają bujanie komórek Leydiga, z równoczesnym przedwczesnym rozwojem drugorzędnych cech płciowych. Degeneracja kanalików nasiennych występuje dopiero po długotrwałych iniekcjach lub po bardzo dużych dawkach. Stąd wspomniani autorowie wnioskują, że degeneracja kanalików nasiennych nie jest przyczyną rozwoju komórek Leydiga.

Zapominają jednak, że podawanie czynnika i hormonu gonadotropowego, jakim jest hormon hypophysis anterior, zastępuje w tym wypadku atrofję i degenerację kanalików nasennych.

Doświadczenia J. M. Robson'a i H. Taylor'a³⁾ nie potwierdzają rezultatów otrzymanych przez Steinacha i Kuna. Robson i Taylor implantując młodocianym szczurom hyp. anterior otrzymują wstrzymanie wzrostu jąder, spermatogenezy i drugorzędnych cech płciowych. Natomiast wyciągi z moczu ciężarnych kobiet dawały wzrost jąder. Sądzić jednak można, jak zobaczymy niżej, że w moczu znajduje się kompleks ciał czynnych, niezawsze dla nas uchwytne. To samo w odniesieniu do raka notują B. P. Wiesner i A. Haddow⁴⁾ i tutaj również wyciągi z moczu ciężarnych kobiet, w przeciwieństwie do wyciągów z hyp. ant. dawały wybitne przyspieszenie wzrostu tumorów. Nie należy również i o tem zapominać, że hormon gonadotropowy, może nie być bezwzględnie specyficzny. Z prac K. J. Anselmino, L. Herolda i Fr. Hoffmanna⁵⁾ wiemy, że praehypophysis posiada również wybitne działanie pancreotropowe, powodując rozrost starych i powstawanie nowych wysepek. Podobne działanie na tumory

¹⁾ Med. Klin. Nr. 14, 1928.

²⁾ Pflügers Arch. Physiol. 226, 547, 1931.

³⁾ Proc. Roy. soc., London, Ser. B. 113, 251, 1933.

⁴⁾ Nature, London, 139, 97, 1933.

⁵⁾ Klin. Wochsr. 12, 1245, 1933.

stwierdza L. Gross po podaniu pewnych preparatów z praehyp.¹⁾.

De Jongh stwierdza, że czynnik B. hyp. ant. spowoduje bardzo nieznaczne powiększenie jądra u młodzieńczych samców. To samo w stosunku do spermatogenezy. Natomiast bardzo silnie, tak pod względem ilości, jak i wielkości rozwijają się komórki Leydiga. Jeżeli jednak weźmiemy pod uwagę, iż znajdujemy szereg prac, o których już częściowo wspominaliśmy, identyfikujących czynnik luteinizujący hypophysis anterior z hormonem męskim, to hormon ten może pobudzać do rozwoju komórki Leydiga, jak czyni to zresztą także atrofia kanalików nasiennych.

S. E. de Jong i E. Laquer²⁾ stwierdza również, że iniekcje preparatów hypophysis anterior o przewodzie czynnika B aktywują narządy płciowe starszych szczurów samczych. Obserwują zwiększenie interstitium i pęcherzyków nasiennych do 10-ciokrotnej często wielkości, w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi. Rezultaty zatem, które niezupełnie zgadzałyby się z otrzymaniami przez Steinacha.

Steinach³⁾ zakłada młodocianym szczurom samczym kastrowanym, 4—6 drobnych magazynów substancji jądrowej z dojrzałych płciowo szczurów. Po kilku tygodniach rozwijają się u zwierząt doświadczalnych pęcherzyki nasienne, penis i corpora cavernosa, praeputium, scrotum i in. Implantowane części jąder wykazują bujanie komórek Leydiga, natomiast zupełny zanik kanalików nasiennych. Innym młodocianym szczurom kastrowanym wstrzykiwano często i w większych ilościach spermę. Działania jednak żadnego nie stwierdza i zwierzęta pozostają kastratami.

Stąd wnioskuje naturalnie, że komórki płciowe (spermatozoa) nie wydzielają hormonów. Nie można jednak, jak chciałoby Steinach i Sand, wyciągnąć takiego wniosku, że zanik ka-

1) Z. Krebs. Forsch. 36, 606, 1932. Ueber den Einfluss der HVH, des Schwangerharns und der Plazenta auf transplantable Sarkome bei Mäusen.

2) Arch. Neerland, Physiol., Homme Animaux 16, 84, 1931.

3) Cyt. wed. Sand'a, nieogłoszone.

nalików nasiennych i lyza spermy, nie może być czynnikiem pobudzającym dla rozwoju komórek Leydiga. Nie jest wykluczona przecież gra zespołowa ciał czynnych, a zmiany w komórkach Leydiga, jako następstwo lytycznych i degeneracyjnych procesów zachodzących w innych częściach składowych gonady męskiej. Podobne zapatrywanie wyraziliśmy już zresztą wyżej. Stieve twierdzi jednak, że inkret znajduje się w komórkach rozrodczych, a nie komórkach interstitialnych¹⁾.

R. M. Oslund²⁾ wstrzykuje wyciągi epididymis i płyn z epididymis i vas deferens świń, kastrowanym kogutom, otrzymując wzrost grzebienia. Kurjaszów³⁾ stwierdza, że przy braku witaminy E następuje u szczurów atrofia jąder, prostaty i pęcherzyków nasiennych. Obraz mikroskopowy jądra wykazuje zupełną degenerację nabłonka nasiennego i degenerację komórek Sertoli'ego, gdy komórki Leydiga wykazują obraz normalnego zachowania się. Kudrjaszow sądzi zatem, że te procesy degeneracyjne są spowodowane brakiem ciał hormonalnych, produkowanych przez nabłonek nasienno. Ażeby sparaliżować zarzut, że degeneracja wystąpiła na skutek tego, że komórki Leydiga potrzebują do swojego rozwoju witaminy płciowej, E., podaje awitaminowanym osobnikom dietę bogatą w witaminę E. Nie następuje jednak wtórny rozwój cech płciowych

Jeżeli chodzi o zaokrąglenie anatomicznego rozpatrywania odpowiednika wewnętrznego wydzielania w gonadach, nie od rzeczy będzie wspomnieć o twierdzeniu Bergera⁴⁾, że pozagruzołowe żeńskie komórki interstitialne są homologami pełnymi komórek Leydiga w gonadach. Komórki te mogłyby być uważane za miejsce produkcji w organizmie żeńskim hormonu męskiego. Świadczyłby o tem poniekąd fakt, że w moczu kobiet w ogólności, a ciężarnych w szczególności, występują większe ilości hormonu męskiego i to, że właśnie u kobiet ciężarnych te homologa komórkowe występują często i w formie określonej.

¹⁾ Med. Klin. 28, 888, 1932.

²⁾ R. M. Oslund. Proc. Soc. exper. Biol. a, Med, 25, 1928.

³⁾ Kudrjaszow. Vitamin E. und die Testikelhormone Endocrinol, 91, 1930.

⁴⁾ Berger. Arch. d'anat. 1932.

Nakoniec, jeżeli poszukujemy odpowiednika anatomicznego dla pewnych patologicznych obrazów ustrojowych jak interseksualizmu, homoseksualizmu i t. p., to zapoczątkowane przez Picka¹⁾ i Weissenberga²⁾ rozwinięte dalej przez Steinacha badania, nie wyjaśniły jednak związanych z nimi zagadnień. Szczególnie, w odniesieniu do tego ostatniego autora można powiedzieć, że obrazy histologiczne otrzymane przez niego były fałszywie interpretowane. Wprawdzie doświadczenia te doprowadziły do eksperymentalnego interseksualizmu. Wykazały dla wielu narządów i tkanek o określonych cechach płciowych, bipotencjalność i zdolność inwersji, szczególnie drugorzędnych cech płciowych, eksperymenty jednak kontrolne nie potwierdziły ani założeń, ani „faktów“ znalezionych przez Steinacha.

Reasumując anatomiczne rozpatrywania w poszukiwaniu odpowiednika funkcjonalnego gonad, możemy powiedzieć, że ani obserwacja obrazów normalnych mikroskopowo-anatomicznych, ani takichże patologicznych, ani wreszcie eksperyment, nie dał nam jasnej odpowiedzi na pytanie, gdzie należy w gonadzie uplasować tkankę wewnętrznego wydzielania. Sand odrzuca nabłonek nasienny jako producenta hormonalnego, pozostaje według niego wybór, między komórkami Sertoli'ego i Leydiga, lub w kombinacji tych obydwu i — „vielleicht mit dem Samenepithel als wenig bedeutendem Faktor“ (?). Simkins jednak na obszernym materiale ludzkim, badając płody poczynając od 2—6 mm długości aż do 6-ciomiesięcznych twierdzi, że pierwotne komórki genitaloidalne, jako pochodne nabłonka generatywnego, dają początek zarówno komórkom interstitialnym, jak i szeregom spermatogonjów. Ziegler w swoich eksperymentach nad atrofią i regeneracją parenchymy jądrowej u grzliczych świnek morskich i przy orchitis tuberkulicznym donosi, że typowe komórki Leydiga, jak i szeregi spermatogonjów, rozwijają się z komórek Sertoli'ego.

A. Lipschütz jednak stwierdza z zadowoleniem, że

1) Pick B. Kl. Wschr, Nr. 17, 1905; Arch. mikrosk. Anat. 2, 84, 1914,

2) Weissenberg; Zeugung u. Sexualität in ihren anatomischen und biologischen Grundlagen, Hdb. Senwiss. hrsg von A. Moll, 1926

teoria gruczołu interstitialnego, wytrzymała krytykę przy przeglądzie materiału patologicznego i eksperymentalnego z tym jednak, że nie można wykluczyć możliwości, iż procesy, które zachodzą w kanalikach, biorą udział w aktywacji wydzielniczej funkcji komórek śródmiąższowych? W ten sposób „rozstrzygając” zagadnienie, chyba całe jądro byłoby magazynem ciał czynnych, których momenty centralne (?), stosunek do hypophysis anterior i innych korrelatywnych i gonadotropowych tkanek, nietylko, że nie są dotychczas wyjaśnione, ale stają się nawet trudniejsze do rozwiązania.

Stojąc na stanowisku Lipschütza, Sanda i w. in. moglibyśmy rozumować i w ten sposób; hyp. anterior i inne tkanki korrelujące, nie działają na ustrój, jako hormon, lecz jako aktywator. Rozumowanie, zdaje się, niezupełnie słuszne.

Jeżeli jednak przyjmujemy, że funkcje gonad lub właściwej czynności ich części składowych, nie są już normalnie jednolite, że hormony są bądź wielowartościowe, bądź co bardziej prawdopodobne, że nietylko w gonadach jako całości, ale nawet w poszczególnych ich częściach mamy do czynienia z zespołami ciał czynnych. Że zarówno w eksperymencie, jak również w wypadkach patogenezy tkanki gonady zmieniają nietylko funkcję, ale i anatomo - mikroskopowy obraz, to uwzględniając tego rodzaju stany możnaby funkcję części składowych gonady uważać za względnie płynną i zmienną. Wspominaliśmy wyżej, że nawet ilości i jakość hormonu po zabiegach eksperymentalnych i w stanach patogenicznych (przy rentgenizacji gonad, tumorach rakowatych i in.) mogą się w gonadach zmieniać — nawet na hormon płci przeciwnej! Zatem sam obraz anatomo-mikroskopowy (jako reszta np. implantowanej kiedyś tkanki) nie daje nam jeszcze podstawy do wnioskowania o ilości i jakości wydzielanego ciała czynnego.

Jeżeli humoralnego, względnie hormonalnego charakteru części składowych gonad nie wyjaśniły dokładniej, ani eksperymenty z przeszczepianiem gonad i receptorów, to jako ostatni dowód humoralnego działania gonad na ustrój, na jego morfogenezę i charakter płciowy pozostały iniekcje i wprowadzenie do ustroju drogą parenteralną i per os, ciał czynnych, uzyskanych z gonad i gruczołów gonadotropowych w postaci rozcie-

rów, wyciągów i wreszcie w postaci „idealnej“, w postaci hormonu krystalicznego.

Nie mamy bynajmniej zamiaru zapoznawania rezultatów otrzymanych przez chirurgę z przeszczepianiem gonad, podwiązywaniem u samców ductus deferens, obserwacji i zabiegów odnoszących się do kryptorchizmu, interseksualizmu i innych tego rodzaju, sprawdzających stany eunuchoidalne, musimy sobie jednak zadać pytanie, czy ewentualnie pewne, względnie wszystkie nawet zmiany ustroju prowadzące do uregulowania jego charakteru płciowego w stanach patologicznych, odmłodzenia ustroju w wypadkach senilitas vera i praecox, przerostu prostaty, jąder, w wypadkach infantylizmu, wreszcie w eksperymencie, czy więc we wszystkich wymienionego typu wypadkach i odcieniach eksperymentalnych, nie możemy osiągnąć tego samego rezultatu bez zabiegów chirurgicznych, lecz jedynie przez wprowadzanie do ustroju ciał czynnych, uzyskanych z narządów płciowych i gruczołów gonadotropowych na drodze fizyko-chemicznych przeróbek?

Ostatnie zdobycze nauki zmuszają nas do twierdzenia, że leczenie zastępcze, chirurgiczne, powinno być i może już dzisiaj być zastąpione przez terapię humoralną, przez wprowadzanie do ustroju ciał hormonalnych brakujących i pobudzających zmarłe, lub regulujących patogeniczne funkcje gonad. Ciała te, jak wspomnieliśmy, mogą być dzisiaj otrzymane w formie nawet krystalicznej.

Nie znajdujemy dzisiaj ani jednego faktu klinicznego i eksperymentalnego (jakkolwiek opoterapia zastępcza hormonalna płciowa znalazła się na właściwym poziomie dopiero w ostatnich latach z otrzymaniem odpowiedniego miana kontrolnego aktywności hormonów płciowych i z chwilą otrzymania hormonu płciowego w formie krystalicznej), któryby nie świadczył o tem, że każdy rezultat otrzymany przez chirurgów — więc odmłodzenia, inwersji płci, substytucji w wypadkach urazów wrodzonych i nabytych, ażeby każdy z tych rezultatów nie mógł być otrzymany przez stosowanie terapii humoralnej w formie iniekcji, lub podawania preparatów per os, miast zabiegów chirurgicznych.

Wspominaliśmy, że pierwszy krok na drodze zastępczego

stosowania wyciągów z gonad należy do Brown-Séquard'a. Loewy (1903) przez podawanie kogutom materiału z jąder otrzymuje wzrost grzebienia koguciego. Nussbaum¹⁾ wstrzykuje do worków limfatycznych żab, rozcier z jąder, wskutek czego występuje u samców obrzmienie „kciuka”. Steinach²⁾ i Harms (110) stwierdzają po iniekcjach takiego materiału występowanie „odruchu chwytneho” u samców. Bouin i Ancel (1906) wstrzykują kastrowanym świnkom morskim wyciągi glicerynowe z kryptorchicznych jąder. Iniekcje przeprowadzają przez 9 miesięcy co drugi dzień. U badanych zwierząt w porównaniu z kontrolą występuje rozrost prącia i pęcherzyków nasiennych.

Pézard wstrzykuje ptakom wyciągi z kryptorchicznych jąder świńskich (1911). Materiał wprowadza przez 5 miesięcy dwa razy tygodniowo. Otrzymuje rezultaty pozytywne, zarówno w odniesieniu do drugorzędnych cech płciowych fizycznych, jak i psychicznych. W roku 1926 udaje mu się, przy użyciu grzebienia koguciego jako wskaźnika, wykazać obecność hormonu męskiego we krwi zwierzęcia. Te same ciała czynne, otrzymuje cały szereg innych autorów z płynów humoralnych i wydalinowych.

Wielu eksperymentatorów, stara się w formie możliwie najczystszej otrzymać hormon męski, przede wszystkim z gruczołów płciowych. Poszukiwania ich rozciągają się na płyny humoralne i wydaliny ustroju S. Loewe i H. S. Voss³⁾ L. C. McGee i F. C. Koch⁴⁾ C. R. Moor, T. F. Gallagher⁵⁾ Th. Martins i Rocha e Silva⁶⁾. Wreszcie Butenandt, Maino i Frattini⁷⁾, otrzymują hormon męski w formie krystalicznej. Wspólnie z R. Kotelbą, kierownikiem działu organopreparatów L. S. S., udało nam się otrzymać z absorba-

1) Nussbaum Anat. Anz. 29, 1906, Pflügers Arch., 129, 1909.

2) Steinach. C. P. 24, 1910.

3) Loewe i Voss. Kl. Wschr. 481, 1930, Dtsch. Med. Wschr. 30, 1930.

4) Proc. Inst. Of Med. of Chicago, 1927.

5) Amer. J. Physiol. 89, 1929; J. of Pharmacol. 40, 1930.

6) Ist. Osvaldo Cruz. Memorias, 1929; Endocrinology, 15, 1931.

7) Arch. dell. Istituto Biochimico Italiano Nr. 5, 1930.

tu krwinkowego¹⁾ z moczu młodych mężczyzn hormon męski w postaci krystalicznej²⁾ przez odpowiednie wyciąganie, strącanie solami neutralnymi i solami ciężkich metali, i wreszcie przez kilkakrotne przekrystalizowanie wyciągów.

Voss i Loewe³⁾ prowadzą przez iniekcje hormonu płci przeciwnej do inwersji płci. U świnek morskich, według powyższych badaczy, 48 jednostek mysich hormonu męskiego, podanych w przeciągu ośmiu i pół dnia, wywołało przemianę clitoris na penis i rozwój „Stachelorgane”. Zmiany pod wpływem iniekcji występują powoli, utrzymują się natomiast przez czas dłuższy. Ten sam fakt notują S. E. de Jongh i J. D. Mulder⁴⁾ przy podawaniu świnkom morskim samicom dwu jednostek kogucich dziennie przez szereg tygodni.

H. Pool⁵⁾ znajduje, że w młodości, przed dojrzaniem płciowem, obydwie płci u myszy posiadają w nadnerczu rozwiniętą reticularis. U samca, w czasie dojrzewania pierwszych plemników, reticularis jest obecna i zanika stopniowo i powoli. Zatem samica zbliża się do stanu męskiego dopiero starzejąc się. Ciekawe więc, że iniekcje hormonu męskiego młodocianym, nie-dojrzałym myszom, wywołują te zmiany, które u obydwu płci normalnie przebiegają dopiero po miesiącach. Zatem reticularis znika i następuje maskulinizacja ustroju i starzenie się.

U kastrowanych młodocianych myszy samic, iniekcje hormonu męskiego powodują również zanik reticularis. A więc znowu maskulinizację. Naodwrot u kastrowanych w odpowiednim czasie samców, lub u starczych myszy, samic, iniekcje hormonu żeńskiego powodują wyraźne wystąpienie sfery reticularnej — zatem występuje feminizacja i odmłodzenie ustroju.

Analiza Poll'a, poza stwierdzeniem powyższych faktów, byłaby ciekawa i z tego powodu, że widocznie gonady i ich hormony są dla pewnych tkanek czynnikiem tropowym, z dru-

1) Zob. Pol. Gaz. Lek. Nr. 50, 1933.

2) O metodach otrzymywania hormonu męskiego przez różnych eksperymentatorów z tkanek, płynów humoralnych i wydalin ustroju, dalej o sposobach jego mianowania będziemy mówili w pracy szczegółowej.

3) Klin. Wschr. 1957, 1931.

4) Endocrinologie, 11, 161, 1932.

5) Sexualhormon u. Nebenniere. Dtsch. med. Wschr. 59, 567, 1933.

giej zaś strony możnaby sądzić, (gdyby nam wolno było tak dalece uogólniać fakty, że współistnienie obydwu hormonów, męskiego i żeńskiego, u tego samego ustroju nie jest bezcelowym i może uzupełniać lub hamować funkcje hormonu przeciwnego. Znane są fakty, że iniekcje follikuliny powodują u wyniniałych zwierząt ¹⁾ powrót uwłosienia i ogólne jego zgęstnienie. Te same fakty notują i dla ludzi ²⁾. Czy więc follikulina i normalnie nie spełnia pewnych funkcji u samca — nie wiemy. W każdym razie pewne dane wskazują na to, że tak może być. Nie jest zaś wykluczone i jej działanie odmładzające (?).

Doprowadzanie pawianom męskim follikuliny ³⁾ powoduje powstanie w okolicy analnej, silnych obrzmień i rozwój osłony penis. Działaniu temu ulegają te tkanki i okolice, które u samicy ulegają tymże zmianom w czasie rui. Teoretycznie więc, części somatyczne w homologicznych partjach tkankowych męskich zawierają „utajone” wtórne cechy płciowe płci żeńskiej, lub też powiedzieć możemy, że partje te są bipotencjalne. To samo zresztą można powiedzieć o gruczołach piersiowych. Oestryna, jak również oestryna + testishormon wywierają ten sam wpływ na ich rozwój ⁴⁾.

Ciekawe jednak w tem wszystkim, że zmiany, które wyżej cytowani, otrzymują u pawianów na drodze niewinnych iniekcji, niektórzy praktycy chirurdzy, chcieliby otrzymywać li tylko u ludzi, drogą bolesnych i skomplikowanych implantacji części jąder z pawianów.

Przeszczepiane receptory, jak grzebień koguci, gruczoły piersiowe i inne partje somatyczne ustroju reagują na iniekcje hormonów płciowych. W. K a i s e r ⁵⁾ przeszczepia części pęcherzyków nasiennych na tęczówkę u królika. Po iniekcjach hormonu męskiego otrzymuje reakcję pozytywną.

Pozostaje na koniec do omówienia kwestja sterylizacji ustroju, na drodze hormonalnej i łączącem się z nią zagadnieniem

¹⁾ H. Kun. i H. Burchardt. Pflügers Arch. 230, 773, 1932.

²⁾ Glaser, Münchn. med. Wschr. 1939.

³⁾ M. Dohrn, W. Hohlweg i W. Schoeller, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol., 172, 1933,

⁴⁾ G. K. Smelser. Physiol. Zool. 6, 396, 1933.

⁵⁾ Naturwiss. 21, 61, 1933.

t. zw. antagonizmu hormonalnego. Nakoniec najciekawsza może kwestja współistnienia hormonu męskiego i żeńskiego u rozdzielnopłciowych organizmów.

Samice królików i myszy, które otrzymywały rozcier z 8—10 jąder własnego gatunku¹⁾ stawały się jałowe, przyczem na krótszy lub dłuższy czas występowała przejściowa maskulinizacja. Samce również po iniekcjach do 10.000 jednostek mysich stają się na pewien okres jałowe. W. Reiprich²⁾ w analogicznych doświadczeniach uzupełnia skutki wywołane przez sterylizację heterologicznym hormonem, tem, że u samców po wprowadzaniu follikuliny zdolność spółkowania nie musi ulegać zmianie.

Typ sterylizacji hormonalnej ustroju należy odróżnić od wyjąłowania czasowego ustroju, przez iniekcje parenteralne spermy, spermatoksyn lub surowic o charakterze cytotoksycznym, jak notują tego rodzaju fakty Haberlandt i in.

W odniesieniu do antagonizmu hormonalnego hormonu męskiego i żeńskiego z pracy C. R. Moore'a i D. Price³⁾ wynika, że iniekcje follikuliny kastrowanym szczurom samczym nie mają żadnego wpływu na rozwój (względnie przyspieszony zanik) (?) cech płciowych męskich. Natomiast iniekcje hormonu męskiego, działają pobudzająco na rozwój tych cech. Iniekcje równoczesne follikuliny i hormonu męskiego, wpływają pobudzająco na rozwój cech płciowych, zarówno u kastratów męskich jak i żeńskich.

Nie istnieje zatem, według wspomnianych autorów, żaden an antagonizm hormonalny. Widzieliśmy jednak wyżej, i nie mogli tego nie zauważyć Moore i Price, że follikulina, wprowadzana nawet w kombinacji z hormonem męskim, daje jednak pewną degenerację jąder, mimo, że cechy płciowe rozwijają się normalnie.

N. J. Wade i E. A. Doisy⁴⁾ podają, że krystaliczny theelol i theelina i wyciągi follikuliny działają na męskie jądra

¹⁾ H. O. Neumann. Klin. Wschr. 10, 2253, 1931.

²⁾ Münchn. Med. Wschr. 78, 343, 1931.

³⁾ Proc. Soc. exper. Biol. a Med. 38, 1930.

⁴⁾ Proceed. Soc. Exp. Biol. a Med. 28, 714, 1931.

(doświadczenia przeprowadzone na szczurach) niekorzystnie. U kontroli jądra były dwa razy większe.

L. L e n d l e ¹⁾ mianuje nawet preparaty hormonu męskiego na podstawie ich antifeminizacyjnego działania.

W przeciwieństwie jednak do powyższych obserwacji P. de Fremery i L. Laquer znajdują, że u szczurów męskich, ażeby wywołać reakcję pozytywną ustroju, jest potrzebny oprócz hormonu męskiego również hormon żeński. Obserwacje, które poczyniliśmy również w naszym laboratorium.

Abstrahujemy od rozpatrywania w takich doświadczeniach, roli hormonów gonadotropowych hypophysis anterior i nadnercza, gdyż tutaj obserwacje różnych autorów są ze sobą niezgodne (Moore i Price, K. Smelser i in.) i gdy jedni przyznają przysadce i jej części przedniej znaczenie nadrzędne, inni (S. E. de Jongh i E. Laquer ²⁾) dochodzą do wniosku, że punktem uczepu dla antimaskulinizacyjnego działania follikuliny jest jądro, a nie hypophysis anterior.

W każdym razie w dziedzinie tej jest wiele jeszcze do wyjaśnienia, zarówno w odniesieniu do wzajemnego działania, synergizmu i antagonizmu hormonów płciowych pochodzących z różnych gruczołów (przedewszystkiem gonad, hypophysis anterior, nadnercza). W żadnym zaś wypadku nie możemy podciągnąć w zakres ostatnio przeglądanych eksperymentów normalnego i naturalnego współdziałania u rozdzielнопłciowych hormonu męskiego i żeńskiego. Eksperymentalny „antagonizm” wywoływany nadmiernem zalewaniem ustroju hormonem heterologicznym nie może nam dać właściwego pojęcia o roli hormonu heterologicznego, w dawkach umiarkowanych, towarzyszących.

Z poszukiwań za ciałami hormonalnymi płciowymi w płynach humoralnych i wydalinach ustroju okazało się, że ciała tego typu, podobnie jak cały szereg innych o charakterze bądź hormonalnym, bądź odpornościowym, zostaje wyrzucany z ustroju przez barierę wątrobową, nerkową, być może nawet, że przez jelito również. Znalezione zatem hormony płciowe w żółci,

¹⁾ Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 159, 463, 1931.

²⁾ Pflügers. Arch. Physiol. 227, 57, 1931.

w moczu, w kale, w ślinie, we krwi. W naszym laboratorium znaleźliśmy je w większych ilościach w elementach morfotycznych krwi, co posłużyło nam do zużytkowania własności absorbcyjnych tych elementów wobec ciał hormonalnych płciowych i do opracowania metody praktycznej, celem koncentracji ciał czynnych, wreszcie przeróbki absorbatu krwinkowego dla restytucji ciał hormonalnych w formie możliwie czystej lub nawet krystalicznej.

W moczu ciężarnych kobiet i szczególnie rakowatych, znaleziono większe ilości androkininy, aniżeli normalnie ¹⁾). A. Goecke, P. Wirz i A. Daners ²⁾) znajdują hormon męski już w moczu noworodków męskich i żeńskich. Prawdopodobnie więc hormon męski pochodzi w tym wypadku normalnie od matki. Co ciekawe, że łożyska noworodków żeńskich zawierają hormon męski, łożyska natomiast chłopców, nie (?).

E. B. Womack i F. C. Koch twierdą nawet, że organ embrjonalny jest bogatszy w hormon. Pochodzi to jednak najprawdopodobniej stąd, że hydroliza lipidów, z którymi hormony są związane jest łatwiejsza dla tkanki embrjonalnej, aniżeli dojrzałej. Wreszcie i zdolności absorbcyjne tkanki embrjonalnej są większe.

S. Loewe, H. E. Voss i E. Rotschild badają w rozmaitych preparatach współczynnik thely-androkinetyczny (thelykininy w jednostkach mysich, androkininy - w jednostkach regeneracyjnych pęcherzyków nasiennych). Nawet kryształ hormonu żeńskiego zawierają hormon męski ³⁾). Ten spóczynnik wynosi przy stosunkowo najczystszych preparatach androkininy 0,15, dla kryształów thelykininy 620. Silne wahania zatem tego współczynnika w różnych preparatach, są to pewnego stopnia zaprzeczeniem hipotezy o jedności i jednolitości podłoża.

Nic dziwnego więc może, że B. Skarżyński ⁴⁾), badając rozmaite krystalizaty hormonu żeńskiego przy pomocy metody spektrometrycznej znajduje, że ciała te otrzymane przez rozma-

¹⁾ H. Siebke, Arch. Gynäkol. 146, 417, 1931.

²⁾ Ibidem 153, 233, 1932.

³⁾ Endocrinol. 16, 267, 1932.

⁴⁾ Bioch. Zschr. 237, 214, 1931.

tych autorów (jakkolwiek czynne, zresztą w różnym stopniu) nie są identyczne. I że, może to nie są właściwe hormony, lecz zanieczyszczenia towarzyszące.

Nie od rzeczy byłoby raz jeszcze wspomnieć, że Butenandt uważa, że męski hormon powstaje z żeńskiego przez uwodornienie jądra somatycznego. Podobnie zresztą jak W. Schoeller, E. Schwenk i F. Hildebrandt przez zupełne uwodornienie follikuliny otrzymują preparat czynny na grzebień koguta (abstrahujemy od mniemania pewnych autorów, że grzebień koguta jest bipotencjalny¹⁾), w ilościach stosunkowo zbyt dużych, gdyż 10 mg odpowiada jednej jednostce kogucie. A więc o małej aktywności²⁾.

Reasumując wyniki danych literatury i eksperymentu, w odniesieniu do zagadnienia anatagonizmu hormonu płciowego męskiego i żeńskiego, trudno rozstrzygnąć, czy w istocie taki antagonizm w wypadkach przeciętnych i normalnych istnieje.

Fakty tego rodzaju, że u organizmów rozdzielнопłciowych współistnieją obydwa hormony płciowe heterologiczne³⁾ wprawdzie w stosunkach ilościowo różnych, nie mniej jednak dość pokaznych, a dalej, że pewne tkanki i partje somatyczne ustroju reagują na obydwa hormony u obu płci jednakowo, że w pewnych wypadkach są obydwa hormony potrzebne, by u kastratów wywołać normalny rozwój drugorzędnych cech płciowych, że wreszcie pod względem chemicznym, hormony obu płci są do siebie podobne i jeden może przechodzić w drugi, że w pewnych warunkach można prowokować u normalnego organizmu powstawanie heterologicznego hormonu w ilościach niejednokrotnie wprost olbrzymich — takie więc fakty, jak i niektóre z dziedziny patogenezy seksualnej (tumory), świadcząby za tem, że ten ukryty interseksualizm i współistnienie hormonów obu płci u wyraźnie rozdzielczoplodnych może mieć swoje normalne i fizjologiczne znaczenie. Chcemy przez to powiedzieć, że są tkanki, które do swojego rozwoju mogą wymagać syner-

¹⁾ Zschr. Physiol. Chem. 196, 19, 1931.

²⁾ Ch. Champy, C. R. d. 1. Soc. d. Biol. 108, 367, 1931.

³⁾ Naturwiss. 21, 286, 1933, Berlin. Zob. także Erw. Schwenk i Fr. Hildebrandt, Reduktion des Follikelhormons, 21, 177, 1933.

gizmu hormonu heterologicznego, że obecność takiego hormonu utrzymana w określonych granicach, nie jest najprawdopodobniej szkodliwą, a na odwrót korzystną. Pewne tkanki, może właśnie dzięki temu współistnieniu hormonu heterologicznego, mogą być utrzymane w pełnej funkcji (np. wpływ hormonu żeńskiego na uwłosienie u samców i in.¹⁾).

Operowanie hormonem zupełnie czystym, krystalicznym, może nam nie dać pełni funkcji płciowej. B u t e n a n d t, jak widzieliśmy wyżej, otrzymuje kilka ciał krystalicznych hormonu męskiego o budowie bardzo zbliżonej, a jednak o różnej aktywności. Nie możemy nawet uważać ciał hormonalnych, jako produkty stałe i niezmiennie, pod względem składu chemicznego i biologicznych własności. Hormon tarczycy, hormon follikuliny dają warjanty o specjalnej funkcji fizjologicznej i o specjalnych możliwościach wydaliniowych z ustroju. Wiemy również w odniesieniu do hormonów gonadotropowych, np. hypophysis anterior, że inny charakter i inne własności posiadają w wydalinach (w moczu), inny przygotowane jako wyciągi z gruczołów.

Z powyższych względów uważałyby można, że najkorzystniejszym dla ustroju byłoby podawanie ciał czynnych w formie czystej, ale zbiorowej, w jakiej znajdują się ciała hormonalne bądź w całym narządzie lub gruczole (gruczołach), bądź też operując taką metodyką, która nam pozwoli na absorbcję ciał czynnych z płynów humoralnych i oczyszczonych i odtrutych wydaliniowych, ażeby uchwycić zespół ciał czynnych.

¹⁾ Laquer wyróżnia wprawdzie i formy „czyste” o jednym tylko hormonie ale nie mamy pewności czy małe ilości hormonu są dla nas zawsze uchwytne, a mogą zachodzić wypadki zupełnego zużywania hormonu antagonistycznego.

REDAKTOR Dr. S. OTOLSKI

Wydawca: Przemysłowo-Handlowe Zakłady Chemiczne Ludwik Spiess i Syn, Sp. Akc. — Warszawa

Zakł. Druk. F. Wyżyński i S-ka, Warszawa.

AUROSAN

Nr. Reg. 1017

SÓL SODOWA TIOSIARCZANU ŻŁOTA



WSKAZANIA. Gruźlica płuc i krtani. Gruźlica chirurgiczna. Gruźlicze zapalenie opon mózgowych.

Pudełko zawiera 1 amp. preparatu
i 1 amp. 10 cm.³ wody destylowanej.

AUROSAN przygotowujemy w dawkach
po 0,05 g., 0,1 g. i 0,25 g.

PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE
LUDWIK SPIESS I SYN
SP. AKC. — WARSZAWA