

И. Н. ВЕРХОВСКАЯ

БРОМ
В ЖИВОТНОМ
ОРГАНИЗМЕ
И МЕХАНИЗМ
ЕГО ДЕЙСТВИЯ

ИЗДАТЕЛЬСТВО
АКАДЕМИИ НАУК СССР

А К А Д Е М И Я Н А У К С С С Р

ИНСТИТУТ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ

612

В-363

И. Н. ВЕРХОВСКАЯ

Б Р О М
В ЖИВОТНОМ
ОРГАНИЗМЕ
И МЕХАНИЗМ
ЕГО ДЕЙСТВИЯ



ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ НАУК СССР
Москва 1962

Зрк

Монография И. Н. Верховской «Бром в животном организме и механизм его действия» посвящена одному из актуальных вопросов современной физиологии.

Проведение разносторонних экспериментальных исследований, выполненных главным образом с помощью метода меченых атомов, а также методом микрохимического анализа, и критическое рассмотрение обширной литературы позволили автору достаточно полно разобраться в вопросах обмена брома в животном организме. Комплексный подход к изучаемым вопросам, и в первую очередь сопоставление данных о поведении брома в организме с данными о поведении хлора и йода, позволяет выдвинуть и обосновать гипотезу о механизме действия бромидов на животный организм — преимущественно путем воздействия бромидов на йодный обмен в щитовидной железе.

Монография представляет интерес для широкого круга биологов и работников медицины — физиологов, биохимиков, фармакологов, эндокринологов, невропатологов, а также для биогеохимиков.

Ответственный редактор
И. Е. ЭЛЬПИНЕР

*Светлой памяти
большого ученого и Человека —
дорогого Леона Абгаровича Орбели
посвящает свой труд автор*

ПРЕДИСЛОВИЕ

Уже более ста лет бром, преимущественно в виде бромидов, используется в качестве терапевтического агента при лечении ряда заболеваний. В то же время он принадлежит к числу элементов, постоянно присутствующих в животном организме.

Имеется обширная физиологическая и клиническая литература о бrome, однако многие вопросы, касающиеся его обмена в животном организме, все еще недостаточно выяснены и механизм действия брома остается не до конца вскрытым.

Различными авторами в соответствии с данными их исследований, проведенных *in vivo* или *in vitro*, были высказаны гипотезы, позволяющие осветить отдельные стороны этого вопроса, но недостаточные для решения проблемы «Бром в животном организме и механизм его действия» в целом.

В нашей работе мы пытались подойти к разрешению этой проблемы комплексно, — охватив материал с разных точек зрения.

Особое внимание было уделено биогеохимии брома, что позволило судить о распространенности этого элемента в биосфере, о его химических соединениях и о содержании этого микроэлемента в организмах, а также в водах и субстратах различного происхождения.

Для правильного подхода к вопросу о специфике действия брома на организм мы считали целесообразным проанализировать данные, касающиеся физических, физико-химических и химических свойств брома и его соединений. При этом основное внимание было уделено сравнению свойств брома и других галогенов — хлора и йода.

Для выяснения и уточнения вопросов, касающихся бромного обмена в животном организме, мы провели обширные экспериментальные исследования. Были изучены: действие ионов брома на животные ткани; содержание, поступление и распределение брома в животном организме; интенсивность обмена брома в различных органах и тканях животного; влияние функционального состояния центральной нервной системы на распределение брома в различных отделах мозга; формы химиче-

ского существования брома в животном организме; обмен брома в щитовидной железе при ее различных функциональных состояниях.

При проведении экспериментов мы широко пользовались методом меченых атомов в сочетании с приемами микрохимического анализа и другими методами исследования. Полученный экспериментальный материал позволил по-новому осветить данные русской и зарубежной физиологической, фармакологической и клинической литературы, касающейся роли брома и его обмена в животном организме.

Работа состоит из четырех частей. В первой части (главы I и II) приводятся данные о физико-химических свойствах и о биохимии брома и других галогенов в сравнительном аспекте. Во второй части (главы III—VI) анализируются литературные данные о применении брома в физиологическом эксперименте и клинике. В третьей части (главы VII—XII) излагаются наши экспериментальные данные, а также литературные данные, непосредственно относящиеся к вопросам, рассматриваемым экспериментально. В четвертой части (глава XIII) даны обобщения и выводы.

В конце работы приводится возможно более полная библиография.

СВОЙСТВА БРОМА И ЕГО БИОГЕОХИМИЯ

Глава I

НЕКОТОРЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭЛЕМЕНТОВ СЕДЬМОЙ ГРУППЫ МЕНДЕЛЕЕВСКОЙ СИСТЕМЫ В СРАВНИТЕЛЬНОМ АСПЕКТЕ

1. Введение

Клиническая и физиологическая литература содержит много данных, указывающих на особое отношение животного организма к вводимому в него бром. В частности, много говорится о специфическом влиянии бромидов на деятельность центральной нервной системы.

При рассмотрении вопроса о том, от чего зависит специфика действия брома на центральную нервную систему *in vivo*, можно допустить возможность прямого и косвенного действия брома. В обоих случаях можно себе представить два пути воздействия брома: во-первых, бром может по некоторым своим свойствам, отличным от аналогичных свойств хлора и йода, подходить к специфике нервной ткани (или ткани-посредника), как ключ к замку; во-вторых, возможно, что при наличии монотонно изменяющихся свойств галогенов действительным оказывается тот диапазон их, в котором расположены свойства брома, т. е. можно говорить о своеобразной «нише».

Именно в этой связи существенно рассмотрение в сравнительном аспекте некоторых химических и физико-химических свойств галогенов в их соединениях.

2. Некоторые сведения о галоидах

В табл. I приведены основные сведения об элементах седьмой группы — о порядковом номере, характеризующем заряд атомного ядра, об атомном весе и о числе электронов, находящихся в различных электронных слоях.

Мы не будем останавливаться на описании химических свойств брома, занимающего промежуточное место между хлором и йодом, — они общеизвестны.

При рассмотрении физико-химических свойств галондов (табл. 2) можно видеть, что они также постепенно изменяются от хлора к йоду. Что касается брома, то при обыкновенной температуре он представляет собой тяжелую красно-бурюю жидкость (удельный вес — 3,10). При охлаждении до $-7,3^\circ$ он застывает в кристаллическую красную массу, которая при обычной температуре быстро испаряется, распространяя сильный душливый запах. Будучи нагрет до $58,78^\circ$, бром превращается в красно-бурый пар.

Таблица 1
Элементы VII группы
периодической системы Д. И. Менделеева

VII		
7	F	9
2		19,00
7		17
8	Cl	
2		35,457
25		2
Mn		13
54,93		8
		2
7		35
18		
8	Br	
2		79,916
43		2
Tc		13
99		18
		8
		2
7		53
18		
18		
8	J	
2		126,92
75		2
Re		13
186,31		32
		18
		8
		2
7		85
18		
32		
18	At	
8		(210)
2		

При нагревании молекулы галоидов диссоциируют на атомы, причем энергия диссоциации молекул тем выше, чем меньше расстояние между ядрами обеих ее атомов. Зависимость энергии диссоциации молекул галоидов от расстояния между ядрами атомов галоидов приведена ниже (по Некрасову, 1954):

Молекула	F ₂	Cl ₂	Br ₂	J ₂
Расстояние между ядрами, Å .	1,44	1,98	2,28	2,66
Энергия диссоциации, ккал/моль	72	58	46	36

Здесь же интересно привести данные об энергии диссоциации некоторых солей галоидов (по Бродскому, 1948; в ккал/моль):

		Cl		Br		J
Na		98		88		71
K		101		90		76

Таблица 2

Физико-химические свойства галогидов
(по данным Handb. Chem. and Phys., 1951—1952, стр. 448—603).

№ п/п	Элемент	Атомный вес	Химическая формула	Молекулярный вес	Удельный вес или плотность	Температура, °С		Растворимость, г на 100 мл		
						плавления	кипения	в холодной воде	в горячей воде	в спирте, кислотах и т. д.
9	F	19,00	F ₂	38,00	1,6915° ж/л жидк. 1,108-187°	-223	-187	разлагается с выделением O ₃ + HF	разлагается	
17	Cl	35,457	Cl ₂	70,91	3,2140° ж/л жидк. 1,557-34° тврд. 1,9	-102	-33,7	31010° см ³	17730° см ³	Растворяется в спирте
35	Br	79,916	Br ₂	159,83	2,92850° 3,1220°	-7,3	58,78	4,170° 3,5820°	3,5250°	Хорошо растворяется в спирте, хлороформе, эфире, CS ₂
53	I	129,92	I ₂	253,84	4,93	114	183	0,02920°	0,07850°	20,515° в спирте, 20,617° в эфире; растворяется в хлороформе, глицерине, KJ, CS ₂
85	At	(210)								

Можно видеть, что энергия диссоциации молекул уменьшается постепенно при переходе от одного галоида к другому.

При охлаждении раствора брома до $+2^\circ$ выделяются кристаллы гидрата брома ($\text{Br}_2 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$).

Атомы брома (Br) и молекулы брома (Br_2) окрашены, а ионы брома (Br^-) бесцветны.

По своему наиболее характерному химическому поведению бром — одновалентный металлоид. Известно, что химическая активность металлоида может быть охарактеризована величиной его сродства к электрону, т. е. той энергией, которая выделяется при присоединении избыточного электрона к соответствующему нейтральному атому. Очевидно, что для отрыва электрона от отрицательного иона должно быть затрачено точно такое же количество энергии.

В общем виде это может быть выражено следующим образом: галоид + электрон = (галоид) $^-$ + Q ккал/г · атом.

Величина Q ккал/г · атом определяется экспериментально и является количественным выражением сродства галоида к электрону. Оказалось, что чем больше радиус иона, т. е. чем дальше от ядра находится отрываемый электрон, тем менее прочно он удерживается, т. е. тем меньше сродство к электрону данного нейтрального атома.

В ряду галоидов имеются следующие соотношения между величиной сродства к электрону (Q ккал/г · атом) и радиусом соответствующего иона (Å) (по Некрасову, 1954):

Галоид	F	Cl	Br	J
Радиус иона, Å	1,33	1,81	1,96	2,20
Сродство к электрону Q в ккал/г · моль	92	85	77	72

В связи с понижением сродства к электрону в ряду $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{J}$ каждый галоид способен вытеснять стоящие правее его из его соединений: фтор вытесняет хлор, бром, йод; хлор вытесняет бром и йод; бром вытесняет йод.

Так как в крови животных, как и в других тканевых жидкостях организма, бром находится в виде ионов (см. главу XI), целесообразно привести данные о поведении ионов галоидов в водном растворе. Данных о поведении галоидов в биологических системах (в физико-химическом аспекте) не имеется.

Подвижность ионов Cl^- , Br^- и J^- (их ионная электропроводность) при бесконечном разведении при 25° имеет следующие значения: 76,34, 78,4 и 76,8 $\text{см}^2\text{ом}^{-1} \cdot \text{г} \cdot \text{экв}^{-1}$. Абсолютные скорости ионов Cl^- , Br^- и J^- при 25° соответственно равны: 0,000791, 0,000812 и 0,000796 $\text{см}^2/\text{вольт} \cdot \text{сек}$.

Из приведенных данных видно, что по этим свойствам ион Br^- не занимает промежуточного положения между ионами Cl^- и J^- . Подвижность и абсолютная скорость ионов Br^- несколько выше, чем у ионов Cl^- и J^- . Это обстоятельство связано с тем, что Br^- -ион является менее гидратированным, чем Cl^- и J^- -ионы. У Экклса (1959) приводятся данные об относительном диаметре ионов Cl^- и Br^- , находящихся в водных растворах. Они соответственно равны 0,96 и 0,94. Что касается теплот гидратации, то для ионов Cl^- , Br^- и J^- -ионов они имеют значения: 79, 72 и 63.

Приведенные данные представляют большой интерес не только сами по себе; они могут быть привлечены для интерпретации (по крайней мере ориентировочной) характера влияния этих ионов на процессы, происходящие в организме. Эти данные нужны при рассмотрении таких вопросов, как влияние ионов на проницаемость тканей, на электропроводность тканевых жидкостей, на величину биопотенциалов и т. д.

3. Некоторые свойства неорганических соединений галогенов

Несмотря на относительно меньшее сродство к электрону, бром и йод являются очень активными металлоидами. Бром взаимодействует со многими металлами при обычных температурах, давая бромистые соли — бромиды. Таковы соединения брома с Li, Na, K, Cu, Ag, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra, Zn, Cd, Hg, V, Al, Pb, Bi, Fe, Co и многими другими.

При взаимодействии галогенов в атомарном состоянии с атомами других элементов легкость образования соединений зависит от величины ионизационного потенциала. Как известно, ионизационный потенциал характеризуется тем наименьшим напряженным полем (в вольтах), при котором становится заметным образование положительных ионов. Очевидно, что чем меньше ионизационный потенциал атома, тем легче последний теряет электрон. В ряду галогенов величина ионизационного потенциала уменьшается от фтора к йоду. (В этом порядке уменьшаются металлоидные свойства элементов седьмой группы периодической системы). Подобная закономерность вполне понятна: атом отдает электрон тем легче, чем дальше расположен последний от ядра. Понятно также, что в дальнейшем при отрыве каждого следующего электрона потребуется большая затрата энергии. В табл. 3 приведены значения

Таблица 3

Ионизационный потенциал элементов в атомарном состоянии
(по данным Handb. Chem. and Phys., 1951—1952, стр. 2125)

Элемент	Атомный номер	Степень диссоциации:						
		I	II	III	IV	V	VI	VII
		Ионизационный потенциал, <i>e</i>						
F	9	17,34	34,81	62,35	86,72	113,67	156,37	184,26
Cl	17	12,95	23,67	39,69	53,16	67,4		
Br	35	11,80	19,1	25,7	50 (?)			
I	53	10,6	19,4					

ионизационных потенциалов галогенов при отрывании одного (I), двух (II), трех (III) и более электронов (степень диссоциации).

При образовании молекул галогенов, а также галогеноводородов имеет значение величина первого ионизационного потенциала (табл. 4).

Таблица 4

Ионизационный потенциал молекул галогенов и галогеноводородов
(по данным Handb. Chem. and Phys., 1951—1952, стр. 2126—2127)

Галогены	Ионизационный потенциал I, <i>e</i>	Галогеноводороды	Ионизационный потенциал I, <i>e</i>
F ₂	17,8 (вычисл.)	HF	17,7 (вычисл.)
Cl ₂	13,2	HCl	13,8
Br ₂	12,8	HBr	13,2
I ₂	9,7	HI	12,8

Из табл. 3 и 4 можно видеть, что величина ионизационного потенциала Br-атома всех степеней диссоциации и молекул Br₂ и HBr занимает промежуточное значение между соответствующими величинами для Cl, Cl₂, HCl и I, I₂, HI.

В табл. 5 приведены данные о некоторых свойствах соединений фтора, хлора, брома и йода с рядом элементов первой и второй групп (по Handb. Chem. and Phys.).

Физико-химические свойства галонидных соединений некоторых элементов.
(По данным Handb. Chem. and Phys, 1951—1952, стр. 448—603)

Таблица 5

Элемент	Химическая формула соли	Молекулярный вес	Удельный вес (плотность)	Температура, °C		Растворимость г на 100 мл		
				плавления	кипения	в холодной воде	в горячей воде	в спирите, кислотах и т. д.
Li	LiF	25,94	2,601	870	1676	0,27 ^{18°}	—	Раств. в HF; не раств. в алког., ацетоне 3,80 ^{20°} в алког., 48,8 ^{20°} в метил. алког., 3,94 ^{25°} в ацетоне, раств. в эфире Раств. в алког., эфире 251 ^{25°} в алког.; хорошо раств. в NH ₃
	LiCl	42,40	2,068 ^{25°}	613	1353	45,4 ^{25°}	127,5 ^{100°}	
	LiBr	86,86	3,464 ^{25°}	547	1265	142,7 ^{0°}	243,3 ^{0°}	
	LiJ	133,86	4,061 ^{25°}	446	1190	раств.	раств.	
Na	NaF	42,0	2,79; 2,558 ^{41°}	980—997	1700	4,22 ^{18°}	—	Раств. в HF, оч. мало раств. в алког. Раств. в глиц., мало раств. в алког. и жидк. NH ₃ ; не раств. в HCl Мало раств. в алког. Оч. хор. раств. в алког.; раств. в глиц.
	NaCl	58,45	2,165	801	1413 (1490)	35,7 ^{0°}	39,12 ^{100°}	
	NaBr	102,91	3,203 ^{25°}	755	1390	79,5 ^{0°}	121 ^{100°}	
	NaJ	149,92	3,667	651	1300	116 ^{60°} 158,7 ^{0°}	256,8 ^{60°}	
K	KF	58,10	2,48	880	1500	92,3 ^{18°}	Хорошо раств.	Раств. в HF, NH ₃ ; не раств. в алког. Мало раств. в алког.; раств. в щелоч., эфире, глиц. 0,5 в алког.; раств. в глиц.; мало раств. в эфире 14,3, в алког.; раств. в NH ₃ ; мало раств. в эфире
	KCl	74,55	1,984	776	Возгон. при 1500°	34,7 ^{20°}	56,7 ^{100°}	
	KBr	119,01	2,75 ^{25°}	730	1380 (1435)	53,48 ^{0°}	102 ^{100°}	
	KJ	166,02	3,13	723	1420 (1330)	127,5 ^{0°}	208 ^{100°}	

Таблица 5 (окончание)

Элемент	Химическая формула соли	Молекулярный вес	Удельный вес (плотность)	Температура, °C		Растворимость г на 100 мл		
				плавления	кипения	в холодной воде	в горячей воде	в спирите, кислотах и т. д.
Mg	MgF ₂	62,32	2,9—3,2	1396	2239	0,0076 ^{18°}	не раств.	Раств. в HNO ₃ ; сл. раств. в кисл.; не раств. в алког. 50 в алког. 6,9 ^{0°} в алког., 21,8 ^{20°} в мет. алког. Раств. в алког., эфире, NH ₃ , мет. алког.
	MgCl ₂	95,23	2,316	708	1412	54,25 ^{20°}	72,7 ^{100°}	
	MgBr ₂	184,45	3,72	700(695)	—	96,7 ^{20°}	120 ^{100°}	
	MgJ ₂	278,46	4,244	>700 разлагается	—	100 ^{0°} 148 ^{18°}	164,9 ^{110°}	
Ca	CaF ₂	78,08	3,180	1360	—	0,0016 ^{18°}	0,0017 ^{25°}	Раств. в растворимых солях NH ₄ , слабо раств. в к-тах, не раств. в ацетоне Раств. в алког., уксус. к-те, ацетоне Раств. в алког., не раств. в ацетоне Раств. в алког. Раств. в алког. Раств. в кисл., алког., ацетоне; сл. раств. в NH ₃ Раств. в кисл., алког., ацетоне Раств. в кисл., алког., ацетоне Раств. в к-тах, алког., ацетоне Раств. в кисл., ацетоне, алког.
	CaCl ₂	110,99	2,512 ^{25°}	772	>1600	59,5 ^{0°}	159 ^{100°}	
	CaCl ₂ ·H ₂ O	129,01	—	260	—	76,8 ^{0°}	249 ^{100°}	
	CaCl ₂ ·2H ₂ O	147,03	—	—	—	97,7 ^{0°}	326 ^{60°}	
	CaCl ₂ ·6H ₂ O	219,09	1,681 ^{17°}	29,92	—4H ₂ O(30°)	279 ^{0°}	536 ^{20°}	
	CaBr ₂	199,91	3,353 ^{25°}	765	—6H ₂ O(200°)	125 ^{0°}	312 ^{105°}	
	CaBr ₂ ·3H ₂ O	253,96	—	80,5	806—812	240 ^{0°}	1850 ^{90°}	
	CaBr ₂ ·6H ₂ O	308,01	—	38,2	—	594 ^{0°}	1360 ^{25°}	
	CaJ ₂	293,92	3,956 ^{16°}	575	—	66 ^{10°}	81 ^{100°}	
CaJ ₂ ·6H ₂ O	402,02	—	42	718	757 ^{0°}	1680 ^{30°}		

Из табл. 5 видим, что рассматриваемые свойства неорганических галоидных соединений для каждого элемента постепенно изменяются от фтора к йоду. Следует отметить, что наиболее близки между собой свойства хлоридов и бромидов. Бром образует ряд соединений с элементами

металлоидного характера (например, с фосфором $PBr_3, PBr_5, POBr_3$). При этом бром по активности не очень уступает хлору, тогда как йод отличается от него уже значительно.

С водородом бром вступает в реакцию только при нагревании. При этом образуется бромистый водород (HBr), который по свойствам занимает промежуточное место между хлористым и йодистым водородом.

Из рис. 1 можно видеть, что свойства галоидоводородов в ряду $HJ-HBr-HCl$ изменяются очень постепенно. При переходе к HF наблюдается более или менее резкий их скачок, иногда даже в направлении, обратном общему ходу. Последнее обусловлено сильной ассоциацией атомов фтористого водорода, отсутствующей у его аналогов.

Существенное различие между HJ, HBr и HCl наблюдается в их отношении к окислителям. Йодистоводородная кислота разлагается молекулярным кислородом при обыкновенной температуре, причем на свету реакция сильно ускоряется. Бромистоводородная кислота взаимодействует с ним значительно медленнее, а хлористоводородная вовсе им не окисляется.

Особый интерес представляют данные о растворимости некоторых солей галоидоводородных кислот. Они приведены в табл. 6.

Из табл. 6 видно, что растворимость солей увеличивается от хлора к йоду. При повышении температуры растворимость $NaCl$ почти не меняется (при 0° в 100 г воды растворяется 35,7 г $NaCl$, при 100° — 39,8 г, т. е. лишь на 11,5% больше, чем при 0°). В то же время растворимость $NaBr \cdot 2H_2O$ и $NaI \cdot 2H_2O$ в значительной степени зависит от температуры — для $NaBr \cdot 2H_2O$ растворимость при 0° равна 79,5 г, при 100° — 121,3 г (т. е. растворимость увеличивается на 56,4%), а для $NaI \cdot 2H_2O$ растворимость при 0° равна 158,7 г, при 100° — 302 г (т. е. растворимость увеличивается на 90,3%).

Эти различия в поведении натриевых солей хлора, с одной стороны, и брома и йода, — с другой, связаны, по-видимому, с разной степенью гидратации их молекул. Степень гидратации кальциевых солей различных галоидов в значительной степени определяет собой растворимость этих солей в воде. Растворимость KCl, KBr и KI при повышении температуры возрастает почти в одинаковой степени.

Так как очень многие процессы в организме связаны с явлениями свободной и несвободной диффузии, приведем для ориентировки данные

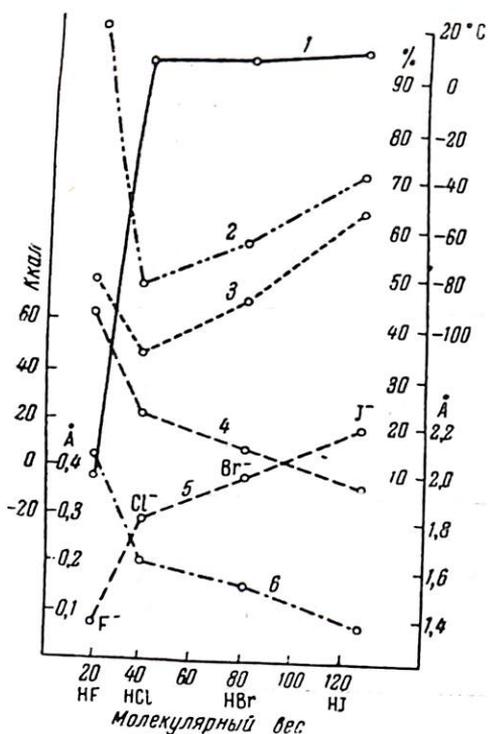


Рис. 1. Свойства галоидоводородов.

1 — степень диссоциации, в %; 2 — температура кипения; 3 — температура плавления; 4 — теплота образования; 5 — радиусы ионов; 6 — полярность молекулы (по Некрасову, 1951)

Таблица 6

Растворимость некоторых солей галловодородных кислот (в г на 100 г воды) при различных температурах
(по Лурье, 1947, стр. 76—99)

Вещество	0°	10°	20°	30°	40°	50°	60°	70°	80°	90°	100°
NaF	3,53	4,01(15°)	4,17	4,20	4,40	4,55	4,68	—	4,89	—	5,08
NaCl	35,7	35,8	36,0	36,3	36,6	37,0	37,3	37,8	38,4	39,0	39,8
NaBr·2H ₂ O	79,5	—	90,5	97,6	105,8	116,0	—	—	118,3	—	121,3
NaBr	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
NaJ·2H ₂ O	158,7	168,6	178,7	190,3	205,0	227,8	256,8	294	296	—	302
NaJ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
KF·4H ₂ O	44,72	53,55	94,93	108,1	—	—	—	—	—	—	—
KF·2H ₂ O	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
KF	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
KCl	27,6	31,0	34,0	37,0	40,0	42,6	44,2	48,1	50,1	54,0	56,7
KBr	53,5	59,5	65,5	70,6	75,5	80,2	85,5	90,0	95,0	99,2	104,0
KJ	127,5	136	144	152	160	168	176	184	192	200	208
CaF ₂	—	—	1,6·10 ⁻³	1,7·10 ⁻³	—	—	—	—	—	—	—
CaCl ₂ ·6H ₂ O	59,5	65,0	74,5	102	—	—	—	—	—	—	—
CaCl ₂ ·2H ₂ O	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
CaBr ₂ ·6H ₂ O	125	132	143	—	—	—	—	—	—	—	—
CaBr ₂ ·4H ₂ O	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
CaJ ₂	182,5	194,1	208,6	222,5	242,4	—	—	—	—	—	—

о диффузии галоидов и их солей в чистую воду (табл. 7). С этой же целью целесообразно привести данные об изменении осмотических свойств водных растворов солей галоидов, о чем можно судить по понижению точки замерзания раствора (табл. 8).

Таблица 7
Диффузия галоидов и их солей из водных растворов
в чистую воду
(по данным Handb. Chem. and Phys., стр. 1844)

Вещество	Концентрация, г.моли на 1 л	Температура, °C	Диффузия, см ² /сутки
Cl ₂	0,1	12	1,22
Br ₂	0,1	12	0,8
J ₂	0,1	12	0,5 (?)
KCl	0,1	17,5	1,38
KCl	4,0	10	1,27
KBr	1,0	10	1,13
NaCl	0,1	15	0,94
NaCl	1,0	15	0,94
NaJ	1,0	10	0,80

Таблица 8
Понижение точки замерзания водных растворов галоидов и их солей, °C
(по данным Handb. Chem. and Phys., стр. 1905)

Растворенное вещество	Концентрация, г.моли на 1 л воды									
	0,001	0,005	0,01	0,02	0,05	0,1	0,2	0,5	1,0	2,0
KF	—	—	—	—	—	3,39	3,35	3,36	3,39	—
KCl	3,66	3,648	3,610	3,566	3,503	3,451	3,394	3,314	3,250	3,220
KBr	—	—	—	—	3,500	3,452	3,400	3,330	3,290	3,275
KJ	—	—	—	—	—	3,54	3,44	3,38	3,37	3,40
NaCl	3,65	—	3,604	3,570	—	3,478	3,424	—	3,37	3,45
NaBr	—	—	—	3,611	3,551	3,507	3,468	3,456	3,51	3,63
NaJ	—	—	—	—	—	3,68	3,52	—	3,66	3,97

Из табл. 8 видно, что введение галоидных солей в раствор очень значительно понижает точку его замерзания, а это в свою очередь говорит о значительном возрастании осмотического давления раствора.

4. Некоторые свойства галоидсодержащих органических соединений

Произведя анализ свойств некоторых галоидных производных органических соединений, относящихся к различным классам, — предельных углеводов и их дигалоидных и полигалоидных производных; галоидангидридов кислот, непредельных углеводов, галоидоспиртов, галоидоэфиров, галоидоальдегидов и галоидокетонов, а также карбоциклических соединений ароматического ряда, мы убедились, что физические, физико-химические и химические свойства этих соединений постепенно изменяются при переходе от одного галоида к другому. Для иллюстрации приведем данные о физико-химических свойствах веществ, применяющихся в медицине, — трехгалоидных производных предельных углеводов (табл. 9) и галоидоальдегидов (табл. 10).

Таблица 9

Физико-химические свойства гетрагалонидных производных
(по данным Handb. Chem. and Phys., стр. 664—1319)

Вещество	Формула	Молекулярный вес	Удельный вес, г/мл	Температура, °С		Растворимость, г на 100 мл		
				плавления	кипения	воды	алкоголя	других растворителей
Хлороформ	CHCl_3	119,39	1,498 ^{15°}	-63,5	61,26	1,015°	∞	∞ в эфире, бензоле, уксус-к-те и CS_2
Бромоформ	CHBr_3	252,77	2,890 ^{20°}	6—7	149,5	0,319 ^{30°}	∞	∞ в эфире, бензоле, хлороформе, петролейном эфире
Йодоформ	CHI_3	393,78	4,008 ^{20°}	119	возгоняется при 210° со взрывом	0,0125°	1,318°; 7,878°	13,63° в эфире; раств. в хлороформе, глицерине, CS_2

Таблица 10

Физико-химические свойства хлорагидрата и бромагидрата
(по данным Handb. Chem. and Phys., стр. 664—1319)

Галоидоальдегиды	Формула	Молекулярный вес	Удельный вес, г/мл	Температура, °С		Растворимость, г на 100 мл		
				плавления	кипения	воды	алкоголя	других растворителей
Хлорагидрат	$\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$	165,42	1,908 ^{20°}	51,7	96,3	47017°	77 ^{25°}	66,7 ^{25°} эфир; растворяется в хлороформе
Бромагидрат	$\text{CBr}_3\text{CH}(\text{OH})_2$	298,79	2,566 ^{40°}	53,5	разрушается	растворяется	растворяется	растворяется в эфире

Из табл. 9 можно видеть, что свойства в ряду хлороформ, бромформ и йодоформ изменяются очень постепенно. По своему биологическому действию (наркотизирующему и антисептическому) эти соединения также могут быть расположены в ряд.

Табл. 10 показывает, что физико-химические свойства хлоралгидрата и бромалгидрата также постепенно изменяются.

5. Выводы

В настоящей главе приводятся в сравнительном аспекте данные о некоторых физических, физико-химических и химических свойствах галонидов в ионном и молекулярном состоянии, а также о свойствах некоторых неорганических и органических галонидных соединений. Почти во всех случаях бром занимает промежуточное место между хлором и йодом, причем по одним свойствам он ближе к хлору, а по другим — к йоду. Последнее обстоятельство является чрезвычайно важным, так как оно позволяет объяснить основной механизм действия бромидов на животный организм (как будет показано ниже — посредством влияния бромидов на йодный обмен в щитовидной железе). При рассмотрении процессов на клеточном уровне необходимо учитывать, что в отношении подвижности и абсолютной скорости бром-ион несколько выделяется из ряда Cl^- , Br^- , I^- .

Хотя приводимые данные имеют справочный характер, мы сочли целесообразным изложить их в начале работы, а не в качестве приложений. Эти сведения, наряду с данными по биогеохимии брома, приводимыми в следующей главе, являются основой для реального представления о том, что происходит и что может происходить с бромом в животном организме, в частности при его совместном присутствии с хлором и йодом.

Глава II

БИОГЕОХИМИЯ БРОМА

1. Введение

Рассматривая вопросы, касающиеся роли брома в животном организме и механизма его действия, целесообразно иметь в виду данные о биогеохимии этого элемента. Для понимания баланса брома в организме необходимо сопоставить сведения о распространенности брома в среде, окружающей организмы, о содержании его в организмах, а также о характере химических и адсорбционных связей брома.

2. Содержание брома в морской воде и некоторых других средах

Бром является типичным представителем геохимической группы рассеянных элементов. Атомы его распределены более или менее равномерно во всей земной материи. Согласно В. И. Вернадскому (1934, 1933—1935, 1940), бром (так же, как и йод) вступает в соединение с другими элементами лишь в поверхностном слое земной коры, т. е. в пределах биосферы. Источником брома служат его слабые водные растворы, а также живое вещество, которое извлекает и концентрирует бром из тех же водных растворов.

Согласно расчетам В. И. Вернадского, общее количество брома на земле не меньше 10^{16} т. Из этого количества только одна стомиллионная

часть, т. е. 10^8 т, брома связана с живым веществом, распределенным в растительных и животных организмах моря и суши, а также в почвах, илах, торфах и т. д.

Концентрация брома в организмах обычно колеблется от 10^{-3} до 10^{-5} весовых процентов, на основании чего бром относится к числу микроэлементов.

Согласно многочисленным данным, морские водоросли и животные богаче бромом, чем пресноводные и наземные организмы, что объясняется большим содержанием брома в морской воде ($\sim 6,66 \cdot 10^{-3}\%$) по сравнению с пресной ($\sim 2,0 \cdot 10^{-6}\%$).

Содержание брома, так же, как и хлора, в водах открытой части океана колеблется в довольно узких пределах, что обуславливает собой сравнительно большое постоянство отношения Cl/Bг.

Что касается внутренних морей, то в них содержание брома (и хлора) подвержено значительным колебаниям, что влечет за собой и сильнейшие сдвиги отношения Cl/Bг, далеко выходящие за пределы возможных погрешностей анализа.

Так как содержание брома в морской воде имеет прямое отношение к количеству брома, присутствующему в поваренной соли любого происхождения, а тем самым и к количеству брома, поступающему в организм человека, целесообразно привести некоторые из имеющихся данных. Содержание брома в соли, вываренной из морской воды при помощи градирен, обусловлено содержанием брома в воде ныне существующих морей. Содержание брома в самосадочной соли соляных озер или в пластах каменной соли обусловлено содержанием брома в воде морей, существовавших в доисторические времена. Поваренная соль разного происхождения часто отличается одна от другой, имеет как бы свой «букет». Мы лично убедились в этом, пробуя вкус соли, добытой на Сиваше и из Баскунчакского озера, а также каменную соль из Солотвинских копей и из копей в Соль-Илецке.

В табл. 11 приведены наиболее достоверные данные о содержании брома и хлора в океанах и морях.

Из табл. 11 видно, что во внутренних морях содержание брома меняется от $1,48 \cdot 10^{-4}\%$ в Азовском море до $1,83 \cdot 10^{-2}$ в заливе Кара-Богаз-Гол, т. е. в 120 раз. Что касается отношения Cl/Bг, то оно также колеблется в довольно широких пределах (от 193 до 2344). Для вод Мирового океана характерно содержание брома около $6,66 \cdot 10^{-3}\%$, причем отношение Cl/Bг колеблется около величины 293.

Общее содержание брома в морских водах очень велико. По произведенным подсчетам, гидросфера, составляющая по массе только 6,91% земной коры, содержит $\frac{3}{4}$ всего имеющегося в ней брома. Приведенные данные о содержании брома в морской воде позволяют рассчитать, какое количество брома человек получает ежедневно в качестве примеси к поваренной соли, если суточное потребление ее принять равным 20 г.

Принимая во внимание, что галит, предназначенный для изготовления поваренной соли, подвергается лишь незначительной очистке, можно считать, что соотношение хлора и брома в поваренной соли в среднем остается равным 293:1. Это означает, что на каждые 100 г Cl приходится 0,34 г Bг¹.

Учитывая, что в 20 г NaCl содержится $\frac{35,5 \cdot 20}{58,5} = 12,1$ г Cl (где 35,5 — атомный вес Cl, а 58,5 — молекулярный вес NaCl), можно

¹ Диксон (1935) имел образцы поваренной соли, в которой на 100 г Cl приходилось всего лишь 0,100 г Bг, т. е. в 3,4 раза меньше, чем обычно.



Содержание Cl и Br в океанической и морской воде
(по Селиванову, 1946)

Происхождение воды	Автор и год	Число образцов	Cl	Br	Cl/Br
Морская вода из различных частей света	Дитмар (Dittmar, 1884)	206	1,9485%	$6,629 \cdot 10^{-3}\%$	293,9
Атлантический океан	Берглунд (Berglund, 1885)	1	19,92 г/л	—	294
»	Мэкин (Makin, 1898)	3	1,965%	$6,32 \cdot 10^{-3}\%$	308
»	Шелле (Chelle, 1913)	1	20,106 г/л	69,4 мг/л	290
Тихий океан, бухта Вальпарансо	Шелле (1913)	1	19,063%	74,0 мг/л	258
Тихий океан, пролив Георгия	Камерон (Cameron, 1922)	2	13,68%	48,9 мг/л	280
Мексиканский залив	Берглунд (1885)	1	19,96%	—	293
Северное море	» (1885)	1	19,08%	—	296
Ирландское море	Троне и Мортон (Trove a. Morton, 1871)	1	1,8626%	$6,133 \cdot 10^{-3}\%$	304
Баренцово море	Селиванов (1946)	1	1,894%	$6,66 \cdot 10^{-3}\%$	284
»	»	1	1,939%	$6,92 \cdot 10^{-3}\%$	280
Гренландское море	»	1	1,985%	$6,97 \cdot 10^{-3}\%$	285
Белое море, глубина 50 м	»	1	0,543%	$7,31 \cdot 10^{-4}\%$	743
То же, 300 м	»	1	0,543%	$7,30 \cdot 10^{-4}\%$	744
Японское море, близ о-ва Русского	»	1	1,865%	$6,60 \cdot 10^{-3}\%$	283
То же	Васильев (1937)	45	1,833%	$6,35 \cdot 10^{-3}\%$	294
Балтийское море	Берглунд (1885)	3	11,00 г/л	—	301
»	Шелле (1913)	1	2,698 г/л	7,87 мг/л	343
»	Царинс и Озолник (Zarins a. Osolins, 1936)	75	0,3600%	$1,215 \cdot 10^{-3}\%$	297

Таблица 11 (окончание)

Происхождение воды	Автор и год	Число образцов	Cl	Br	Cl/Br
Средиземное море	Берглунд (1885)	1	20,67 г/л	—	292
»	Наттерер (Natterer, 1892—1894)	42	2,1132%	$6,3 \cdot 10^{-3}\%$	334
»	Шелле (1913)	5	21,619 г/л	78,0 мг/л	277
Адриатическое море	Берглунд (1885)	1	21,17 г/л	—	293
»	Винклер (Winkler, 1916)	1	13,407 г/л	63,81 мг/л	288,5
Ионическое море	Наттерер (1892)	8	2,1465%	$7,1 \cdot 10^{-3}\%$	300
Эгейское море	» (1894)	14	2,0611%	$6,1 \cdot 10^{-3}\%$	339
Мраморное море	» (1895)	12	1,632%	$5,6 \cdot 10^{-3}\%$	327
Красное море	» (1895)	7	2,227%	$6,1 \cdot 10^{-3}\%$	368
Черное море	Колотов (1892)	6	1,1829%	$3,8 \cdot 10^{-3}\%$	311
»	Шелле (1913)	1	9,940 г/л	28,4 мг/л	350
Черное море, Севастопольская бухта	Селиванов (1946)	1	0,825%	$2,30 \cdot 10^{-3}\%$	295
Черное море, глуб. 1000 м 43°10' N, 35°45' E	»	1	1,227%	$4,27 \cdot 10^{-3}\%$	288
Азовское море	»	1	0,347%	$1,48 \cdot 10^{-4}\%$	2344
Кара-Богаз-Гол	Селиванов (1932)	2	10,73%	$1,54 \cdot 10^{-2}\%$	697
Каспийское море, Красноводский залив	»	1	0,629%	$8,80 \cdot 10^{-4}\%$	715
Азовское море	»	1	0,662%	$2,40 \cdot 10^{-3}\%$	279
Аральское море,	» 1938	1	0,376%	$1,72 \cdot 10^{-4}\%$	2187

рассчитать, сколько Вг получает человек с 20 г поваренной соли, содержащей 12,1 г Cl: $\frac{0,34 \cdot 12,1}{100} = 0,04$ г Вг.

Итак, в среднем человек ежедневно с поваренной солью получает 0,04 г Вг или в пересчете на NaBr — 0,05 г NaBr. Люди, любящие соленую пищу, получают соответственно больше бромидов. Согласно Уильямсу (1960, стр. 188), «ежедневное потребление хлористого натрия у людей варьирует от 2 до 30 г в день». При потреблении 2,0 г NaCl количество брома, поступающее ежедневно в организм человека, составит 0,004 г Вг, а при 30 г NaCl соответственно 0,06 г Вг.

Различные пищевые продукты содержат различное количество брома. Так, согласно определениям Дамьянса и Блэньона (Damiens et Blainpau, 1931), хлеб содержит брома 0,09—0,61 мг% (в зависимости от солености и характера выпечки); картофель — 0,27—1,42 мг%, чечевица — 1,02 мг%, дыни — 9,4—26,2 мг%.

Беллуччи и Де-Гори (Bellucci a. De-Gori, 1948) произвели ряд анализов на содержание хлора и брома в семенах злаков, в овощах и фруктах. Согласно их данным, следы брома присутствуют в рисе, яблоках, грушах и сливах. Наибольшее количество брома авторы нашли в дынях (9,11 мг на 10 г сухого вещества) и в томатах (4,15 мг на 10 г сухого вещества). В моркови в 10 г сухого вещества содержится 0,158 г хлора и 0,49 мг брома. Некоторые данные о содержании брома в пищевых продуктах приводятся у Шарера (Scharer, 1944), а также у Монье-Вильямса (Monier-Williams, 1949).

О содержании брома в мясной пище можно судить по данным анализов различных органов и тканей животных организмов (см. главу VIII).

Особый интерес представляют данные о содержании хлора, брома и йода в различных средах и о соотношении в них хлора и брома. Они приведены в табл. 12.

Таблица 12

Содержание хлора, брома и йода в различных средах (в %) (по Виноградову, 1944)

Среда	Cl	Br	J	Отношение Cl/Br
Кристаллические породы . . .	$3 \cdot 10^{-2}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-5}$	270
Осадочные (глины)	$5 \cdot 10^{-2}$	—	$1,5 \cdot 10^{-4}$	—
Море	1,90	$6,6 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-6}$	300
Атмосфера	$n \cdot 10^{-6}$	$n \cdot 10^{-7}$	$n \cdot 10^{-7}$	10
Атмосферные осадки	$9 \cdot 10^{-5}$	$4,5 \cdot 10^{-7}$	$8,5 \cdot 10^{-8}$	200—300
Реки	$2 \cdot 10^{-3}$	$2,0 \cdot 10^{-6}$	$n \cdot 10^{-7}$	около 1000
Растения суши	$3 \cdot 10^{-1}$	$3,0 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-6}$	—

3. Содержание брома в морских организмах

Некоторые виды растений и животных, извлекая бром из окружающей среды и накапливая его в своем теле, являются специфическими концентраторами брома. Однако по данным А. П. Виноградова (1935¹, 2, 1937, 1938, 1944, 1950), этот процесс для брома происходит в значительно меньшей степени, чем для йода, что видно из табл. 13, в которой приведены данные о содержании брома и йода в некоторых морских организмах.

При сопоставлении данных табл. 12 и 13 можно видеть, что, хотя концентрация йода в морской воде ($5 \cdot 10^{-6}\%$) в 1000 раз меньше, чем

концентрация в ней брома ($6,6 \cdot 10^{-3}\%$), указанные организмы содержат йода в 10 раз больше, чем брома. Это говорит о том, что эти организмы концентрируют йод значительно интенсивнее, чем бром.

Таблица 13

Содержание брома и йода (в % от их живого веса)
в некоторых морских организмах
(по Виноградову, 1944)

Организм	Br	I
Фукус (<i>Fucus vesiculosus</i>)	$3 \cdot 10^{-3}$	$3 \cdot 10^{-2}$
Ламинария (<i>Laminaria digitata</i>)	$4 \cdot 10^{-2}$	$1 \cdot 10^{-1}$
Губка (<i>Suberites domuncula</i>)	$1 \cdot 10^{-2}$	$1 \cdot 10^{-1}$

Здесь же уместно отметить, что в некоторых морских водорослях бром, согласно Кулину (Кулин, 1930), входит в состав органического, не растворимого в воде, комплекса. Природа этого комплекса автором не определялась, он просто отметил, что никакие промывания растительного субстрата водой не позволяли в ней обнаружить бром. Если же субстрат озолелся, то бром становился доступным для определения.

Среди морских ракообразных встречаются виды, которые концентрируют бром из морской воды в своем теле. Так, согласно А. П. Виноградову (1935), содержание брома в *Gammarus locusta* равно $5,62 \cdot 10^{-2}\%$, в *Pandalus borealis* — $1,07 \cdot 10^{-2}\%$ (содержание брома в морской воде равно $6,6 \cdot 10^{-3}\%$). Другие же ракообразные из этого же водоема не обладают этой способностью. Таковы *Calanus finmarchicus* ($7,41 \cdot 10^{-3}\%$ Br) и *Euryparus rubescens* ($1,8 \cdot 10^{-3}\%$ Br).

Таблица 14

Содержание галондов в морской воде (в %) и в Anthozoa (в % от веса
сухого вещества)
(по Виноградову, 1944)

Объект исследования	I	Br	Cl
Морская вода	$5 \cdot 10^{-6}\%$ 0,0008	$6,6 \cdot 10^{-3}\%$ 1,0	1,90% 288
Сем. Gorgonidae			
<i>Gorgonia Savolini</i>	5,40—7,79	1,98	0,16
» <i>verrucosa</i>	6,92	1,62	0,17
» <i>graminea</i>	5,58	1,3	0,12
» <i>acerosa</i>	0,79—1,7	0,61—0,82	0,04
» <i>setosa</i>	0,70—0,77	0,89	0,18
Другие виды <i>Gorgonia</i> (12 видов)	0,02—0,62	0,37—2,61	0,1
<i>Xiphogorgia anceps</i>	0,96—1,58	0,23	0,17
Сем. Antipathidae			
<i>Cirripathes spirallis</i> Bl.	5,45	Нет	0,43
<i>Arachnopathes ericoides</i> Esp.	6,14	—	0,68
Другие виды Antipathidae (6 видов)	0,02—2,43	0,38—1,53	0,42—0,73
Сем. Gorgonellidae (2 вида)			
» Plexauridae (27 видов)	0,11—2,63	0,96—4,2	0,09—0,86
» Isidae (2 вида)	1,58—2,03	0,74	0,1
» Pennatulidae (11 видов)	Следы—0,2	0,09—1,89	0,08—0,13
» Alcyoniidae (2 вида)	0,05—0,15	—	—
» Primnoidea (2 вида)	0,05—0,62	2,94—3,76	0,07—0,08

Среднее содержание Cl, Br и J (в $\gamma/\mu\text{г}^2$) и соотношение Cl/Br в воздухе Москвы, Болшева (по данным Селиванова, 1946) и Одессы (по данным Е. и В. Бурксер, 1936)

Станция	Период наблюдений	Cl			Br			J			Cl/Br		
		максим.	миним.	средн.									
Москва (91 определение)	с 15.IX 1938 г. по 1.V 1940 г.	314	13	65	15,1	0,0	2,3	4,0	0,0	0,41	317	2	44
Болшево (114 определений)	с 21.IX 1938 г. по 1.V 1940 г.	398	0	52	8,6	0,0	2,1	5,2	0,0	0,42	415	2	45
Вблизи Одессы (23 определения)		—	—	—	54,0	8,4	23,4						

Некоторые моллюски также накапливают бром. Так, *Murex boeiris* накапливает бром и синтезирует из него краску пурпур (6,6-броминдиго), которая широко применялась древними римлянами для окраски мантий и tog.

Морские рыбы, как правило, содержат брома больше, чем пресноводные. В этой связи А. П. Виноградов считает, что изучение содержания брома в крови проходных рыб на различных стадиях их существования (в море и в пресных водах) позволило бы по-новому осветить вопрос о формировании солевого состава плазмы крови животных.

У представителей ряда семейств кораллов из отряда Anthozoa имеет место избирательное поглощение йода и брома (табл. 14).

Из табл. 14 видно, что у большинства кораллов содержание $J > Br > Cl$, т. е. имеет место совершенно обратное тому, что наблюдается в морской воде, где $J < Br < Cl = 0,0008 < 1 < 288$. Следует отметить, что бром находится здесь в виде 3,5-дибромтирозина (рацемическое соединение с одной молекулой кристаллизационной воды).

4. Содержание брома в воздухе, атмосферных осадках, пресных водах, илах и торфах

При изучении биогеохимии брома особый интерес представляют данные Л. С. Селиванова, опубликованные в ряде статей 1935—1940 гг., а также посмертно в статьях 1944 и 1946 гг.

В его обширных и методически тщательно проведенных исследованиях имеются данные о содержании брома и, частично, хлора и йода в субстратах различного происхождения: в воздухе, в атмосферных осадках, в водах рек и озер, в различных почвах, илах и торфах, в пресноводных и наземных растениях, т. е. в объектах, среди которых протекает жизнь животных организмов.

К сожалению, Л. С. Селиванов, безвременно погибший на фронте в 1942 г., не успел завершить свою работу. В частности, у него нет соб-

ственных данных о содержании брома в животном организме. Также незавершенной осталась глава, касающаяся вопросов миграции бром-атомов в биосфере.

Селиванов (1946) в предисловии к своей работе, обобщающей исследования по бромю, опубликованной посмертно, писал: «Как будет видно из дальнейшего, геохимия брома часто отождествлялась с геохимией хлора. Наше убеждение таково, что этот вывод в значительной мере является следствием недостаточности данных по истории брома в земной коре. Ближайшее исследование показало, что бром обладает в своей геохимической истории рядом специфических, часто только ему присущих свойств. В своей работе мы постоянно стремились выявить и оттенить их, так как именно в них следует искать особенности геохимии брома, отличающие его от его соседей по периодической системе. Вместе с тем мы постоянно стремились изучать геохимию брома в тесной связи с геохимией других элементов, в особенности хлора и йода, с каждым из которых бром, несомненно, имеет также и общие свойства. Мы надеялись, таким образом, получить более ясную картину геохимии всей этой подгруппы периодической системы, чем это было до сих пор, чему в значительной степени способствовало обобщение материала, имеющегося для брома».

Для характеристики среды в отношении содержания галондов целесообразно привести некоторые данные Селиванова по геохимии и биогеохимии брома.

Содержание брома в воздухе невелико. Как и для других галондов, оно подвержено значительным колебаниям. Это можно видеть из табл. 15.

Сопоставив все имеющиеся материалы, Селиванов получил данные о содержании галондов в воздухе приморских и континентальных областей, которые приведены в табл. 16.

Таблица 16

Среднее содержание галондов (в %) и их соотношения в воздухе приморских и континентальных областей (по Селиванову, 1946)

Характеристика воздуха	Cl	Br	I	Cl/Br	Br/I
Воздух приморских областей	$5 \cdot 10^{-5}$	$3 \cdot 10^{-6}$	$2 \cdot 10^{-7}$	17	15
Воздух континентальных областей	$4 \cdot 10^{-6}$	$2 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-8}$	20	10

Из табл. 16 видно, что в приморских областях содержание галондов в воздухе в среднем в 10 раз выше, чем в воздухе континента. Это обусловлено тем, что галонды попадают в атмосферу при разбрызгивании морской воды. Келер (Köhler, 1937) считает, что количество воды, разбрызгиваемое ежегодно морем, равно $5,628 \cdot 10^{16}$ см³. Полагая, что морская вода содержит в среднем 2,0% Cl, $6,6 \cdot 10^{-3}\%$ Br и $5 \cdot 10^{-6}\%$ I, можно рассчитать, что из морей в атмосферу ежегодно переходит $1,12 \cdot 10^9$ т хлора, $3,77 \cdot 10^6$ т брома и $2,8 \cdot 10^3$ т йода. Аналогичные данные приводятся Доброклонским и Вавиловым (1938).

Галонды поступают в воздух и из вулканических выделений, в среднем $n \cdot 10^6$ — $n \cdot 10^7$ т хлора и $n \cdot 10^4$ — $n \cdot 10^5$ т брома ежегодно.

По мере увеличения высоты над уровнем моря, количество брома, а также и йода в атмосфере быстро убывает.

Галонды, попавшие в воздух, долго в нем не задерживаются — они вымываются атмосферными осадками, для которых взвешенные части-

ны соли, согласно Келеру, служат центрами конденсации. Кроме того, галоиды из воздуха могут захватываться атмосферными осадками чисто механически, в результате процесса адсорбции. Оказалось, что хлор из воздуха удаляется с атмосферными осадками в относительно меньших количествах, чем бром. В ряде случаев в связи с этим наблюдается уменьшение отношения Cl/Br, которое для атмосферных осадков в среднем равно 246 (для вод мирового океана оно равно 293).

На основании многолетних анализов содержания хлора, брома и йода в атмосферных осадках Селиванов получил следующие данные (табл. 17).

Таблица 17

Содержание Cl, Br и J в дождевых и снеговых водах Болшева Московской области (в %) (по Селиванову, 1946)

Cl		Br		J	
миним.	максим.	миним.	максим.	миним.	максим.
$1,75 \cdot 10^{-5}$	$4,2 \cdot 10^{-3}$	$8,8 \cdot 10^{-8}$	$1,2 \cdot 10^{-6}$	$4,8 \cdot 10^{-8}$	$1,4 \cdot 10^{-7}$

Приведенные цифры следует рассматривать как характерные для континентальных областей; в приморских районах они выше.

Данные о количестве годовых осадков и о содержании в них галоидов позволяют рассчитать привнос галоидов в почву. Принимая, что в атмосферных осадках содержание хлора в среднем равно $9 \cdot 10^{-5}\%$, а брома — $4,5 \cdot 10^{-7}\%$ (см. табл. 12), Селиванов (1946) вычислил, что количество галоидов, вносимых в почву Московской области с атмосферными осадками (536 мм/см^2), равно для хлора $4,90 \text{ кг/га}$, а для брома — $2,40 \text{ г/га}$.

Особый интерес представляют данные о содержании брома в пресных водах. На основании анализов воды 21 реки Советского Союза Селиванов получил данные, приведенные в табл. 18.

Из табл. 18 видно, что в различных реках СССР содержание брома сильно варьирует: от $3,3 \cdot 10^{-3}$ до $1,40 \cdot 10^{-5}\%$, т. е. в 168 раз. Различное содержание брома в речной воде зависит в первую очередь от того, по каким грунтам протекает река.

Принимая во внимание, что суточный рацион воды для человека в среднем равен 2 л, житель Москвы получает с водой ежедневно $17,6 \text{ г}$ брома, а житель Новочеркасска — 280 г брома. Далее видно, что в 69% исследованных случаев коэффициент Cl/Br в реках выше, чем таковой в атмосферных осадках, где это отношение равно 246. В некоторых случаях увеличение отношения Cl/Br в реках может быть объяснено увеличением числителя — приходом хлора извне. Так, например, в водах реки Камы и ее притоков хлор добавляется вследствие вымывания его из древних (пермских) отложений. Иногда увеличение отношения Cl/Br обуславливается уменьшением знаменателя — уводом брома из сферы действия. Происходит это потому, что бром атмосферных вод удерживается субстратом в относительно большем количестве, чем хлор. Особую роль в этом отношении играют растительные остатки: из галоидов, прижизненно содержащихся в растениях, прочнее удерживается бром, тогда как хлор легко вымывается.

В колодезных водах из 23 колодцев Марийской АССР содержание брома колебалось от $5,6 \cdot 10^{-7}$ до $5,17 \cdot 10^{-6}\%$, т. е. в 9 раз.

В литературе имеются данные о содержании брома в ряде пресноводных водоемов: в озере Итер (Николаев и Лепешковская, 1937);

Содержание Сl и Br в речных водах (в ‰)

Река	Место сбора	Дата	Сl	Br	Сl/Br
Обь	Томск	X.1935	—	$1,05 \cdot 10^{-6}$	—
Дон	Ростов	X.1935	—	$8,15 \cdot 10^{-6}$	—
»	Новочеркасск	Лето 1940	$8,58 \cdot 10^{-3}$	$1,40 \cdot 10^{-6}$	613
Днепр	Киев	—	—	$8,8 \cdot 10^{-7}$	—
»	Днепропетровск	X.1935	—	$1,96 \cdot 10^{-6}$	—
Уров	Падь Проходная (Вост. Забайкалье)	VI	—	$1,7 \cdot 10^{-7}$	—
Газимур	Выше впадения реки Золы (Вост. Забайкалье)	VII	$4,89 \cdot 10^{-5}$	$1,77 \cdot 10^{-6}$	27,6
Зола	Пос. Каробзол (Вост. Забайкалье)	VII	—	$1,74 \cdot 10^{-6}$	—
Нева	с. Ивановское	XI.1940	$3,74 \cdot 10^{-4}$	$2,26 \cdot 10^{-6}$	152
Волга (ср. проба из 10 образцов)	Калинин	VIII.1939	—	$1,05 \cdot 10^{-6}$	—
То же	Козьмодемьянск	VII.1936	$8,26 \cdot 10^{-6}$	$2,45 \cdot 10^{-6}$	337
Кама	Пермь	IX.1939	$5,30 \cdot 10^{-3}$	$4,03 \cdot 10^{-6}$	1320
Чусовая	500 м выше устья	VIII	$2,14 \cdot 10^{-3}$	$2,28 \cdot 10^{-6}$	939
Сылва	У ст. Сылва	IX	$1,68 \cdot 10^{-3}$	$2,11 \cdot 10^{-6}$	797
Сызва	100 м выше устья	—	$3,3 \cdot 10^{-4}$	$1,6 \cdot 10^{-7}$	2060
Чайва	100 м выше устья	VIII	$2,1 \cdot 10^{-4}$	$8,3 \cdot 10^{-8}$	2410
Москва-река	Рублево	IX.1935	—	$8,8 \cdot 10^{-7}$	—
»	Москва (водопр.)	III.1936	—	$6,9 \cdot 10^{-7}$	—
Клязьма	Болшево	IV.1935	—	$1,05 \cdot 10^{-6}$	—
»	Болшево	Осень 1936	$1,64 \cdot 10^{-3}$	$2,53 \cdot 10^{-6}$	648
Ветлуга	Мелковка	VII	$5,16 \cdot 10^{-4}$	$1,67 \cdot 10^{-6}$	309
Илеть	Степанкино	VII	$2,28 \cdot 10^{-4}$	$1,10 \cdot 10^{-6}$	226
Рутка	Рутка	VII	$5,42 \cdot 10^{-4}$	$1,99 \cdot 10^{-6}$	273
Большая Кокшага	Козьмодем. тракт	VII	—	$1,85 \cdot 10^{-6}$	—
Малая Кокшага	3 км выше д. Лопсола	1939	$2,80 \cdot 10^{-3}$	$4,78 \cdot 10^{-6}$	586
»	Ст. Куяр	1939	$4,22 \cdot 10^{-4}$	$2,06 \cdot 10^{-6}$	205
Войвож	Дер. Войжеполь	VII.1936	$1,60 \cdot 10^{-4}$	$1,45 \cdot 10^{-6}$	110

в озерах Туркмении — Северное, Южное и Порсу (Косыгин, 1935); в реках и озерах Белоруссии (Коган, 1939), в минеральных водах Грузии (Хухия, 1953); в подземных водах Туркмении (Абаева, 1944).

Турецкая (1956), произведя анализ проб колодезной воды из Львовской области, нашла, что содержание йода в них колеблется от 0,0 до 10,0 γ/l , брома — от 5,0 до 50,0 γ/l и фтора — от 0,1 до 0,3 mg/l . Автор считает, что наблюдающийся в этих местах эндемический зоб связан с низким содержанием йода в воде и не зависит от довольно большого содержания в ней фтора.

При исследовании воды из 14 пресных озер Селиванов (1946) нашел, что содержание брома в них колебалось от $1,3 \cdot 10^{-7}$ (Плещеево озеро) до $1,01 \cdot 10^{-5}\%$ (Бисерово озеро). Среднее содержание брома в водах пресноводных озер ($4,5 \cdot 10^{-7}\%$) оказалось почти в 10 раз ниже, чем в реках. Для объяснения этого факта естественно было предположить, что гумус, которым озера богаче, чем реки, поглощает бром из воды. Однако проведенные исследования показали, что присутствие гумусовых

веществ в воде не влияет на содержание в ней брома. В табл. 19 приведены данные о содержании брома и хлора в реках и озерах различного типа.

Таблица 19

Среднее содержание Cl и Br (в %) в пресноводных водоемах
(по Селиванову, 1946)

Типы водоемов	Br			Cl	Cl/Br
	максим.	миним.	средн.		
Все реки	$1,40 \cdot 10^{-5}$	$5,3 \cdot 10^{-8}$	$2,10 \cdot 10^{-6}$	$1,61 \cdot 10^{-3}$	709
Гумусовые реки	—	—	$1,73 \cdot 10^{-6}$	—	—
Все озера	$1,01 \cdot 10^{-6}$	$1,27 \cdot 10^{-7}$	$4,50 \cdot 10^{-7}$	$3,58 \cdot 10^{-4}$	1061
Гумусовые озера	—	—	$4,90 \cdot 10^{-7}$	—	—

Из приведенных данных видно, что присутствие гумусовых веществ в водах рек и озер не влияет на содержание в них брома. Это же было доказано и прямыми опытами, при проведении которых производилась коагуляция сильно гумусовой воды из озера «Булыгино Болото». Для этого к воде добавлялось небольшое количество алюмо-аммиачных квасцов и едкого кали. Затем через воду пропускался CO_2 до максимального выпадения осадка гидроокиси алюминия вместе с увлеченными ею органическими соединениями. Полученная по отделении осадка почти бесцветная вода содержала практически то же количество брома ($8,27 \cdot 10^{-7}\%$, вместо $8,04 \cdot 10^{-7}\%$), как и до опыта. Этими опытами было доказано, что в гумусовых водах бром не связан химически с растворенными органическими веществами.

Иловые воды почти во всех случаях содержат больше брома (а также хлора и йода), чем соответствующие поверхностные воды.

Сушественно, что накопление каждого из галоидов идет по-разному. Так, иловые речные воды содержат в среднем хлора в 1,8, — брома в 2,1 и йода в 4,9 раза больше, чем соответствующие поверхностные воды (Селиванов, 1946).

5. Содержание брома в пресноводных растениях

Рядом анализов было показано, что пресноводные растения гораздо богаче бромом, чем окружающая их вода. Так, среднее из 12 определений оказалось равным $3,89 \cdot 10^{-4}\%$ на живое вещество с колебаниями от $4,7 \cdot 10^{-5}$ до $n \cdot 10^{-2}\%$ (Селиванов, 1939₁). Следовательно, водные растения концентрируют в себе бром из окружающей их среды. Именно этим объясняется тот факт, что в озерах, которые богаче рек растительностью, наблюдается уменьшение содержания брома в воде.

Особенно богаты бромом растения-торфообразователи. После отмирания растений бром задерживается в них, вследствие чего содержание брома в торфе очень высоко — $n \cdot 10^{-3}\%$, поднимаясь иногда до $1 \cdot 10^{-2}\%$.

Содержание брома в торфе зависит от возраста торфяных слоев. С течением времени бром частично вымывается из торфа, при этом абсолютное количество брома уменьшается, а процентное содержание его возрастает, так как по мере разложения органических остатков количество торфа уменьшается. Учитывая высокую адсорбционную способность торфов, с одной стороны, и высокое содержание в них брома — с другой, можно ожидать два рода взаимодействия торфа со связанными и соприкасающимися с ними водами: 1) торф обогащает их бромом и 2) торф задерживает бром, всегда имеющийся в воде.

Как показали прямые исследования, бром в торфе связан с растительными остатками. Если свежий торф, содержащий бром в большом количестве (порядка $n \cdot 10^{-3}\%$), подвергнуть сильному давлению, то практически весь бром остается в твердом субстрате; в отжатую воду переходит ничтожная часть его — порядка $n \cdot 10^{-6}\%$ — $n \cdot 10^{-7}\%$, т. е. в количествах, характерных для окружающей пресной воды.

Особый интерес представляют данные о содержании брома в пресноводной водоросли *Cladophora Sauteri* Kütz. В этой редко встречающейся водоросли содержание брома исключительно высоко и во много раз (в 80 000 раз!) превосходит содержание его в окружающей воде. Так например, в воде озера Васильевского Московской области содержание брома было $6,7 \cdot 10^{-7}\%$, а в живущей в нем водоросли — $5,35 \cdot 10^{-2}\%$.

Водоросли рода *Cladophora*, взятые из других озер, имели несколько иное, но тоже очень высокое содержание брома: из озера Заболотского Московской области — $8,49 \cdot 10^{-2}\%$ и из озера Верестово Калининской области — $3,17 \cdot 10^{-2}\%$.

Для решения вопроса, с чем связан бром в *Cladophora*, Селиванов произвел следующий опыт. Образец живой водоросли, грубо отжатый от смачивающей его воды маленьким ручным прессом, подвергался затем сильному (до 300 кг/см^2) давлению на гидравлическом прессе. Первая порция выжатой жидкости содержала наряду с клеточным соком некоторое количество воды, смачивающей водоросль. Вторая порция выжатой жидкости содержала чистый клеточный сок. Полученные данные представлены в табл. 20.

Таблица 20

Распределение Br в тканях *Cladophora Sauteri* Kütz
(по Селиванову, 1946)

Материал	Вес, г	Содержание Br		
		%	мг на весо- извеску	% от об- щего со- держания
Живая <i>Cladophora Sauteri</i> (отжатая на ручном прессе)	443	$2,42 \cdot 10^{-2}$	151,138	100,0
Выжимки: 1 фракция	169	$1,60 \cdot 10^{-5}$	0,027	0,018
» 2 фракция (клеточный сок)	15	$7,14 \cdot 10^{-5}$	0,011	0,007
Остаток водоросли после отжима . .	259	$5,84 \cdot 10^{-2}$	151,100	99,975

Из табл. 20 видно, что практически весь бром (99,98%) связан с нерастворимыми частями растения. К сожалению, вопрос о характере этой связи — химической или чисто адсорбционной — до сих пор не установлен. Что касается исключительно высокого содержания брома в этой водоросли, то А. П. Виноградов (1950) считает, что это связано с тем, что некогда эта водоросль была морской, затем ледником она была перенесена на континент и сохранилась в пресноводных озерах (Заболотское, Верестово, Васильевское и др.) в качестве реликтовой формы.

Для более глубокого понимания вопросов, касающихся обмена галоидов в растениях, существенно отметить, что соотношение галоидов, в частности хлора и брома, в различных пресноводных водорослях может быть очень различным. Некоторые данные по этому поводу приведены в табл. 21.

Из этой таблицы видим, что соотношение хлора с бромом у разных водорослей варьирует в очень большой степени — от 15,8 до 2670. Это указывает на большую независимость поведения брома и хлора в этих

растениях. Согласно данным ряда авторов (Zenger, 1875; Guareschi, 1913; Damiens и Blaignan, 1931, 1932; Damiens, 1938; Newfield, 1936 и др.) содержание брома в некоторых частях наземных растений и грибах

Таблица 21

Содержание Cl и Br в различных водорослях, в % на воздушносухой материал
(по Селиванову, 1939)

Название водоросли	Cl	Br	Cl/Br
<i>Elodea canadensis</i>	1,07	$8,3 \cdot 10^{-4}$	1290
<i>Ceratophyllum demersum</i>	12,66	$1,92 \cdot 10^{-3}$	1390
<i>Equisetum limosum</i>	0,83	$1,33 \cdot 10^{-3}$	630
<i>Cladophora Sauteri</i> Kütz	1,22	$7,93 \cdot 10^{-2}$	15,8
Лепна (смесь видов)	1,67	$6,3 \cdot 10^{-4}$	2670

колеблется от $1,6 \cdot 10^{-4}$ до $4,7 \cdot 10^{-3}\%$ на сухое вещество. По данным Селиванова, в наземных растениях, собранных по инструкции А. П. Виноградова (1927) с корнями и в стадии цветения, содержание брома колебалось почти в тех же пределах от $8,56 \cdot 10^{-5}$ до $1,09 \cdot 10^{-3}\%$ на сухое вещество. Исследование опада хвойных и лиственных лесов показало, что бром атмосферных осадков в значительной мере задерживается этим субстратом и лишь по мере его разложения попадает в грунтовые, а затем и в речные воды.

Содержание брома в различных почвах сильно колеблется. В 18 образцах наблюдались величины от $9,8 \cdot 10^{-5}$ до $2,52 \cdot 10^{-3}\%$ Br (на абсолютно сухое вещество), составляя в среднем $3-5 \cdot 10^{-4}\%$ Br.

В 9 образцах илов содержание брома колебалось от $1,5 \cdot 10^{-4}\%$ до $2,91 \cdot 10^{-3}\%$ (на абс. сухое вещество), составляя в среднем $9,59 \cdot 10^{-4}\%$ Br.

Очень интересно, что содержание брома в илах пропорционально содержанию в них органического вещества (углерода).

Что касается растений, собранных на солончаках, то содержание в них как хлора, так и брома очень высоко. Некоторые из имеющихся данных представлены в табл. 22.

Таблица 22

Содержание хлора и брома (в % от сухого вещества) в некоторых солончаковых растениях
(по Селиванову, 1939)

Вид растения	Содержание		
	Cl	Br	Cl/Br
<i>Salicornia herbacea</i>	17,12	$4,12 \cdot 10^{-2}$	415
<i>Salsola soda</i> L.	3,70	$8,58 \cdot 10^{-3}$	431
<i>Artemisia maritima</i>	0,169	$8,6 \cdot 10^{-4}$	197

Данные о высоком содержании хлора в растениях солончаков были получены и Ковда (1937).

Так как значительное количество брома сосредоточено в наземной, пресноводной и морской растительности, которые в совокупности составляют наибольшее количество живого вещества, изучение поведения брома в этих объектах представляет наибольший интерес для биогеохимии. На основании многочисленных исследований Селиванов (1946) так описывает поведение брома в растениях: «Попадая в растения, бром резко

изменяет свое поведение в биосфере, так как из растворов, где он находится в виде подвижного и реакционноспособного иона Br^- , он переходит в организм, прочно удерживающий его в своем составе, иногда, по-видимому, в виде нерастворимых органических соединений. После отмирания растения, его остатки, образующие органическое вещество почвы и отложений водоемов, торфа и т. п., продолжают удерживать захваченный еще при жизни растения бром, который вместе с ними часто образует значительные скопления, рассеивающиеся лишь по мере разрушения органического вещества. Концентрация брома в подобных образованиях часто в десятки раз превышает концентрацию его в окружающей среде, чему отчасти способствует адсорбционная способность растительных органических остатков, выраженная, впрочем, для брома значительно слабее, чем для йода.

Среди наземных и в особенности пресноводных растений мы находим также наибольших, среди прочих представителей населения земли, концентраторов брома... Геохимическая роль растений в отношении брома сводится, таким образом, в основном, во-первых, к переводу брома почвы и атмосферных осадков в сравнительно неподвижную форму, сохраняющую вместе с другими элементами тело растения и, во-вторых, к сохранению и отчасти к дальнейшему накоплению брома в виде органических остатков. В последней части бром до некоторой степени сходен с йодом и, напротив, резко отличается от хлора». Автор отмечает, что в литературе он не нашел данных о природе связи брома (химической или чисто адсорбционной) с тканями растений или с субстратом растительного происхождения. Также он не нашел указаний на роль реакции среды в отношении проявления большей или меньшей способности субстрата растительного происхождения (например, торфа) адсорбировать бром из раствора.

Приведенный выше материал о встречаемости брома в различных субстратах и водах с неизбежностью заставляет сделать вывод о том, что бром имеется везде. В этой связи становится понятной невероятная трудность, вернее невозможность, постановки опытов, в которых животные были бы полностью лишены брома.

6. Классификация природных вод

В аспекте интересующих нас вопросов особое значение имеют исследования по изучению поведения галоидов и, в частности, брома в различных водоемах.

Согласно В. И. Вернадскому (1922, 1933—1936) и М. Г. Валяшко (1935, 1939, 1952), природные воды могут быть классифицированы по ряду признаков: по концентрации солей, по химическому составу раствора, по насыщенности раствора (рапы) и по наличию донных соляных отложений. Для физиологов особый интерес представляют первые два признака, которые мы и разберем более подробно.

1. Классификация вод по концентрации солей

Природные воды, а вместе с ними и воды соляных озер по концентрации солей можно разделить на три группы:

1. Группа пресных вод с суммой растворенных веществ меньше или равной 0,1% (весовых).
2. Группа солоноватых вод с суммой растворенных веществ 0,1—3,5%.
3. Группа соляных вод с суммой растворенных веществ свыше 3,5%.

Принимая во внимание, что концентрация солей в крови и плазме животных для холоднокровных $\approx 0,65\%$ NaCl, а для теплокровных $\approx 0,95\%$ NaCl, кровь и тканевые жидкости следует отнести к группе солоноватых вод.

II. Классификация вод по химическому составу раствора

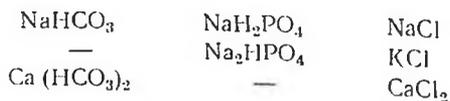
По химическому составу воды соляных озер вместе со всеми минерализованными водами Земли можно разделить на три основных химических типа: карбонатный (бикарбонатный), сульфатный и хлоридный (Валяшко, 1935, 1939, 1952). Эти группы определяются взаимной комбинацией главных анионов ($\text{CO}_3^{''}$, HCO_3' , $\text{SO}_4^{''}$ и Cl') с главными катионами (Na^+ , Mg^{++} и Ca^{++}). Для каждого из названных типов характерно наличие определенного солевого состава (табл. 23).

Таблица 23

Карбонаты	Бикарбонаты	Сульфаты	Хлориды
<i>Воды карбонатного типа</i>			
Na_2CO_3	NaHCO_3	Na_2SO_4	NaCl
MgCO_3	—	—	—
CaCO_3	—	—	—
<i>Воды сульфатного типа (распадаются на два подтипа)</i>			
сульфатно-натриевый			
—	—	Na_2SO_4	NaCl
—	$\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$	MgSO_4	—
—	$\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$	CaSO_4	—
сульфатно-магниевый (хлор-магниевый)			
—	—	—	NaCl
—	$\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$	MgSO_4	MgCl_2
—	$\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$	CaSO_4	—
<i>Воды хлоридного типа</i>			
—	—	—	NaCl
—	—	—	MgCl_2
—	$\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$	CaSO_4	CaCl_2

Вода каждого водоема помимо принадлежности ее к одному из основных типов по наличию главных ионов может характеризоваться наличием ионов и других элементов, таких как K, Br, B и другие.

Что касается химического состава крови и плазмы, то, развивая дальше предложенную классификацию, мы должны отнести тканевые жидкости к бикарбонатно-хлоридно-фосфатному типу. Действительно, в крови и плазме находятся следующие анионы: HCO_3' , $\text{H}_2\text{PO}_4'$ и HPO_4'' и катионы: Na^+ , K^+ и Ca^{++} , которые встречаются в виде соединений



7. Использование брома при установлении генезиса соляных отложений

Многочисленные исследования, посвященные изучению распределения брома в солях различных месторождений (Морачевский и Федорова, 1928, 1932; Чирков, 1937; Морачевский, 1939), позволили установить ряд закономерностей, которые были положены Валяшко и Мандрыкиной (1952) в основу использования брома, присутствующего в соляных отложениях, в качестве генетического и зонского признака. Следует отметить, что среди элементов, составляющих соляную массу океанической воды, бром занимает особое место. В отличие от других компонентов, порой содержащихся даже в меньших количествах (например, бор), бром при испарении морской воды не образует собственных минералов, а выделяется в твердую фазу вместе с хлоридами в виде изоморфной примеси к ним.

Согласно Бекке (Becke, 1908) изоморфная примесь брома к хлоридам составляет для галита (NaCl) и сильвина (KCl) 0,1%, а для карналлита ($MgCl_2 \cdot KCl \cdot 6H_2O$) — 0,2%.

Первым из хлоридов выделяется галит (NaCl). Затем, при дальнейшем концентрировании к нему присоединяется сильвин (KCl), который в последующем переходит в карналлит ($MgCl_2 \cdot KCl \cdot 6H_2O$) или каннит ($MgSO_4 \cdot KCl \cdot 3H_2O$). В эвтектической точке к этим минералам присоединяется бишофит ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$). Все эти хлориды увлекают с собой в твердую фазу бром.

Чирков (1939) установил характер закономерности, управляющей распределением бром-иона между растворами и кристаллами, и отметил факт постоянства величины коэффициента распределения бром-иона между растворами и кристаллами.

Обширные материалы, полученные рядом исследователей, позволили сделать следующие важные обобщения и выводы.

1. Бром изоморфно смешивается с твердыми хлоридами.

2. Содержание брома в твердом хлориде определяется содержанием брома в растворе, из которого происходит кристаллизация.

3. Для каждого данного хлорида характерен свой коэффициент распределения брома:

$$I = \frac{C_{тв.}}{C_{с.о.}}$$

где I — коэффициент распределения брома, $C_{тв.}$ — концентрация брома в твердых кристаллах (в весовых %), $C_{с.о.}$ — концентрация брома в сухом (солевом) остатке жидкой фазы (в весовых процентах).

4. В результате многочисленных определений были получены следующие значения коэффициента I для разных хлорсодержащих минералов (табл. 24).

Как показывает опыт, для всех хлоридов, кристаллизующихся из морской воды, $I < 1$. Следствием этого является то, что при кристаллизации из раствора хлорида — носителя брома, несмотря на увлечение им части брома в твердую фазу, концентрация брома в растворе растет.

Таблица 24

Значение коэффициента распределения брома в различных хлоридах (по Чиркову, 1939)

Минерал	$I = \frac{C_{тв.}}{C_{с.о.}}$
Галит (NaCl)	0,037
Сильвин (KCl)	0,20
Карналлит ($MgCl_2 \cdot KCl \cdot 6H_2O$)	0,32
Бишофит ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$)	0,42

5. Если из раствора кристаллизуются одновременно два хлорида, с которыми бром образует изоморфные смеси, распределение брома происходит так, как будто другого хлорида нет. Иными словами, содержание брома в каждом хлориде будет определяться только коэффициентом распределения и содержанием брома в растворе.

На основании изложенного М. В. Валяшко и Т. В. Мандрыкина (1952) считают возможным сделать следующие важные в практическом отношении выводы:

1. При концентрировании (испарении) морской воды содержание брома в ней будет постоянно возрастать, и каждой определенной концентрации морской воды будет соответствовать определенное содержание брома.

2. При кристаллизации какого-либо хлорида, происходящей всегда на определенном интервале концентрации морской воды, содержание брома в первых порциях выделенного хлорида будет более низким и по мере дальнейшей кристаллизации должно постоянно возрастать, поскольку растет концентрация брома в морской воде, а коэффициент распределения остается постоянным.

Таблица 25

Поляризуемость различных элементов
(по Бокню, 1954)

Элемент	F	Cl	Br	J
Поляризуемость . . .	0,99	3,05	4,17	6,28

3. При одновременной кристаллизации двух хлоридов из морской воды, содержание брома в каждом из них будет определяться свойственным ему коэффициентом распределения и концентрацией брома в растворе.

4. Последующая перекристаллизация хлорида в случае потери маточных растворов будет вести к обеднению хлорида бромом, поскольку $I < 1$.

Таким образом, содержание брома в соляных породах и минералах определяется их историей и, следовательно, может явиться индикатором, указывающим на условия их образования.

После рассмотрения вопроса о сокристаллизации брома с хлоридами целесообразно рассмотреть аналогичный вопрос в отношении йода. Йод, так же как и бром, не дает чистых соединений при выпаривании морской воды. Но вскрыть имеющиеся здесь закономерности труднее, чем для брома, так как процентное содержание йода в океанической воде ($5 \cdot 10^{-6}$) в 1000 раз меньше содержания в ней брома ($6,6 \cdot 10^{-3}$). Однако есть основание думать, что для йода процесс сокристаллизации будет проходить еще более интенсивно, чем для брома. В самом деле, из рассмотрения величины поляризуемости ионов различных галоидов (см. табл. 25), которая, как известно, характеризует собой вероятность изоморфных сочетаний макро- и микроэлементов, можно видеть, что она мала у F^- , значительно больше у Cl^- и Br^- и очень велика у J^- .

8. Выводы

На основании данных, приведенных в этой главе, можно сделать следующие выводы.

1. Бром, принадлежащий к группе рассеянных элементов, встречается во всех субстратах живой и неживой природы.

2. Содержание брома в водах различного происхождения (морская — из океанов и изолированных морских бассейнов, озерная, речная, колодезная, из атмосферных осадков и т. д.) колеблется в очень широких пределах.

3. Содержание брома в поваренной соли различного происхождения бывает различным, что связано с генезисом соляных отложений.

4. Содержание брома в воздухе приморских районов (так же как и хлора и йода) на один порядок выше, чем в воздухе континентальных областей.

5. Некоторые животные и растительные организмы являются специфическими концентраторами брома из окружающей среды. Однако для брома этот процесс происходит в меньшей степени, чем для йода.

6. Содержание брома в пищевых продуктах очень различно.

Нам кажется, что освещение затронутых здесь вопросов представляет несомненный интерес для биологов и клиницистов. Сведения о свойствах галоидов и их соединений, а также данные о поведении их в биосфере, приведенные в сравнительном аспекте, позволяют с новой точки зрения подойти к рассмотрению вопросов, касающихся содержания брома в организме, его обмена, условий сосуществования с хлором и йодом, в частности факторов, влияющих на величину $Cl/Bг$ коэффициента в крови и других жидкостях организма.

При оценке значений содержания брома в организме особое внимание должно быть уделено анализу пищевых продуктов на содержание в них брома. Еще большее внимание должно быть уделено учету количества потребляемой людьми поваренной соли, так как в норме она является главным источником брома в организме. Не следует упускать из виду географический фактор, определяющий собой, из какого водоема берется вода для питья, а также из какого месторождения преимущественно поступает поваренная соль.

БРОМ В КЛИНИКЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Глава III

ПРИМЕНЕНИЕ БРОМА В КЛИНИКЕ И В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ

1. Некоторые данные из истории брома в клинике и физиологических экспериментах в допавловский период (до 1907 г.)

Элемент бром был открыт в золе морских водорослей в 1825 г. французским химиком Баларом (Balard, 1826; Gmelins Handbuch der anorganisch. Chemie, 1931).

Начиная с тридцатых годов прошлого столетия, бром стали применять в медицине. Вначале бром, по аналогии с йодом, применяли для лечения таких заболеваний, как сифилис, туберкулез (бугорчатка), золотуха, ревматизм, рак и др. (Памятная книжка врача на 1864 г.). Вскоре, однако, убедились в том, что бром, примененный в жидком и газообразном состоянии, понижает умственную деятельность, рефлекторную возбудимость и чувствительность, а также вызывает сонливость. Эти свойства брома, являющиеся очень желательными при лечении некоторых заболеваний, в значительной мере обесценивались теми побочными явлениями, которые наблюдались при его использовании. Оказалось, что бром, обладающий дурным запахом (Bromos — зловонный) и очень противным вкусом, действует на кожу и слизистые оболочки раздражающим образом, вызывая различные кожные сыпи, воспаление желудочно-кишечного тракта, конъюнктивит, спазмы голосовой щели, бронхит и т. д. Все это привело к тому, что бром, как таковой, быстро перестал применяться в качестве лечебного средства.

Что касается солей брома — бромидов, то они получили широкое распространение в лечебной практике. Особенно широко применялся бромистый калий, при испытании которого в качестве терапевтического агента было установлено, что он оказывает специфическое действие на нервную систему.

В начале шестидесятых годов прошлого века бромистый калий был впервые с успехом применен для лечения эпилепсии. В дальнейшем было найдено, что при продолжительном применении бромида калия (в дозах 5,0—10,0 г в день) эпилептические припадки ослабевают или совершенно прекращаются. Однако, как было установлено, это излечение не является радикальным, так как после прекращения введения бромидов приступы в ряде случаев возобновлялись и притом в очень сильной степени. Лечение эпилепсии бромидами неизменно рекомендовалось и рекомендуется в ряде руководств по фармакологии (Нотнагель и Россбах, 1883; Кравков, 1905; Вершинин, 1940; Терапевтический справочник, 1951; Аничков и Беленький, 1955; Машковский, 1958).

В 1864 г. бромид калия был впервые с успехом применен для лечения больного, находившегося в состоянии чрезвычайного возбуждения. Начиная с этого же времени бромистый калий стал широко применяться для лечения бессонницы. Дозы назначались от 2,0 до 5,0 г в день.

В дальнейшем список заболеваний, при лечении которых стали применяться бромиды, очень расширился. Кроме бессонницы и эпилепсии, бромидами стали лечить истерию, неврастению, нимфоманию, приапизм, мигрени, невралгические боли, сердцебиения, недержание мочи, алкоголизм, белую горячку, острый бред, а также судорожные приступы различного происхождения: коклюш, неукротимую рвоту беременных, эклампсию у рожениц, хорею и т. п. Кроме того, бромистый калий в виде 5—20%-ного водного или глицеринового раствора использовался в качестве анестезирующего средства при операциях на зеве, на слизистой оболочке мочеполовых путей и даже на роговице и соединительной оболочке глаза.

В лабораторных исследованиях также неизменно отмечалось специфическое отношение бромида калия к нервной системе. Так, Маев (1868) нашел, что бромид калия значительно понижает рефлекторную возбудимость спинного мозга животного. Но Маев, так же как и Эуленбург и Гутман (Eulenburg и. Guttman, 1867), приписывал главную роль в действии бромистого калия — калию, а не бром, считая последний физиологически недействительным. По данным Эуленбурга и Гутмана, чистый бром, растворенный в воде, будучи впрыснут под кожу в количестве 4—5 капель, не оказывал никакого влияния на сердце и центральную нервную систему. Согласно этим авторам, бромистый натрий действовал значительно слабее, чем бромистый калий: для получения токсического эффекта бромида натрия надо было брать в 4—5 раз больше, чем бромида калия. Позднее Левицкому (Lewitzky, 1869) рядом точных опытов удалось показать, что специфическое действие бромида калия на нервную систему обусловлено именно бромом, так как бромид натрия оказывает такое же действие. Это же показал и Кросс (Krosz, 1876), наблюдавший у лягушки резкое понижение рефлекторной возбудимости, испытываемой по методу Тюрка. Лягушка, которая в норме выдергивала лапку из кислоты через 8 ударов метронома, через 35—40 мин. после введения 0,2 г бромистого натрия под кожу делала это только через 48 ударов. Рабуто (1878) также наблюдал у животных значительное понижение чувствительности и рефлекторной возбудимости после введения бромистого натрия: собака после внутривенного введения 5,0 г бромистого натрия не реагировала на щипки, уколы и сдавливание самых чувствительных мест.

В некоторых работах отмечалось, что бромид натрия менее действенен, чем бромид калия. Так, Мейхизен (Meihuizen, 1873) нашел, что бромид калия в дозе 0,015 г заметно влияет на рефлекторную возбудимость лягушки (определялась по методу Тюрка), тогда как бромид натрия в равных и даже значительно больших дозах (0,03—0,045—0,06 г) не оказывал подобного действия. То же позднее наблюдал и Штринлинг (Strilling, 1892), установивший, что бромид калия в дозе 0,03 г вызывает значительное понижение рефлекторной возбудимости лягушки, тогда как бромид натрия в диапазоне доз 0,005—0,14 г оказывает значительно меньшее влияние.* Опытами Бинца (Binz, 1891) было доказано, что специфическое действие препарата бромистого калия обусловлено именно бромом, а не калием. У лягушек, помещенных в атмосферу, насыщенную парами брома, Бинц наблюдал полную или частичную потерю рефлекторной возбудимости в зависимости от длительности пребывания животных в атмосфере брома.

Штейнауэр (Steinauer, 1874) в опытах на теплокровных (кролики, морские свинки) и холоднокровных животных (лягушки) показал, что

аналогичное действие оказывает бромистоводородная кислота, а также моно-, ди- и трибромуксусные кислоты. Согласно Штейнауэру, во всех изученных им соединениях действие брома проявлялось постольку, поскольку в них было возможно отщепление свободного брома или бром-иона.

Интересные наблюдения были сделаны Альбертони (Albertoni, 1882) о влиянии бромида калия на возбудимость коры головного мозга собак и обезьян. Альбертони нашел, что если через трепанационное отверстие в черепе раздражать двигательную область коры большого мозга электрическим током, у животных наступает эпилептоидный припадок. Если же животному предварительно дать бромистый калий, то электрическая возбудимость мозга значительно понижается и вызвать припадок не удастся. Альбертони указал, что это явление обратимо и степень потери возбудимости мозга зависит от количества введенного бромида. При проведении этих опытов Альбертони в ряде случаев наблюдал изменения в степени кровенаполнения сосудов мозга и его мягкой оболочки.

Изучая механизм действия бромидов на мозг, Розенбах (1883) нашел, что если собаке ввести в желудок 4—5%-ный раствор бромида калия из расчета 0,6—0,7 г на 1 кг живого веса, то наступает такое понижение возбудимости «психомоторных» центров коры, что даже значительные раздражения током не вызывают видимого эффекта или обуславливают ничтожные по сравнению с нормой сокращения. При введении больших доз бромида даже при сильном раздражении мозговой коры не удается вызвать у собак эпилептоидных припадков. Розенбах отмечает, что в первые минуты после введения бромидов наблюдается расширение сосудов мягкой мозговой оболочки с одновременным повышением возбудимости «психомоторных» центров мозговой коры, которое спустя 10—20 мин. сменяется явлениями общей вялости, потерей чувствительности и исчезновением возбудимости коры большого мозга. Автор находит, что понижение возбудимости «психомоторных» центров обусловлено прямым действием бромистого калия на серое вещество мозга, так как у собак, отравленных бромом, после удаления коры раздражение белого вещества электрическим током вызывало, как и в норме, судорожный эффект.

Изучая действие бромистого калия на людях, Кремер (Kremer, 1884) нашел, что через 40 мин. после приема 4,0 г KBr наступает значительное снижение чувствительности кожи. Так, наименьшее расстояние, при котором два раздражителя (ножки циркуля Вебера) воспринимались испытуемым как отдельные, увеличилось на коже бедра с 42 до 70 мм, на коже икр — с 32 до 58 мм и т. д.

При приеме более высоких доз (8,5 г NaBr) Кросс (1876) наблюдал у людей полную потерю рефлекторной возбудимости мягкого неба, зева и корня языка: щекотание этих образований не вызывало ни рвотных, ни кашлевых движений. По мнению Кросса, бромистый калий действует на мозг человека следующим образом: «Наступает не сонливость, не вынужденный сон, как после наркотических средств, например морфия, а своеобразный, располагающий ко сну покой, какая-то невосприимчивость по отношению ко всем внешним впечатлениям, понижение рефлекторных возбуждений мозга, так что события и явления, которые при иных условиях вызвали бы сильное возбуждение и реакцию, теперь проходят совершенно незамеченными».

В восьмидесятых годах прошлого века в клинике и в физиологических лабораториях накопилось значительное число фактов о действии бромидов, главным образом бромистого калия, на различные системы животного организма. Так как полученные факты и сделанные на их основании обобщения и выводы представляют большой интерес не только в историческом аспекте, но и по существу, приведем некоторые из них.

О судьбе бромистого калия в организме животных и человека у клиницистов и фармакологов того времени (Нотнагель и Россбах, 1883) сложились следующие представления: в отличие от свободного брома бромистый калий не раздражает животные ткани; на неповрежденную кожу бромистый калий не действует и ею не всасывается. Растворы этого препарата, будучи введены *per os*, весьма быстро всасываются всеми слизистыми оболочками и притом, вероятно, в неразложившем виде. В организме при взаимодействии бромида калия с хлористым натрием образуется хлористый калий и бромистый натрий. Хлористый калий быстро выделяется с мочой, тогда как бромистый натрий надолго задерживается в организме, медленно выделяясь с мочой и, частично, со слюной, молоком и потом. В условиях систематического введения бромидов с терапевтическими целями замедленное выведение бромидов из организма способствует аккумуляции в нем брома.

Было установлено, что потовыми железами бром выделяется в виде солей — бромидов. Возможно, что в дальнейшем здесь происходит частичное окисление, в результате чего образуется свободный бром, под воздействием которого появляются разные кожные болезни: или в форме сыпи (*aspe*) на всей коже, в особенности же на лице и груди, или в форме, сходной с *erythema nodosum*, переходящей затем путем распада в трудно заживающие, часто зловонные кожные язвы, или же, наконец, в форме крапивницы или экземы.

Согласно Нотнагелю и Россбаху (1883, стр. 361), «при введении очень разведенных доз (бромидов.— *H. V.*), какие следовало бы постоянно давать с терапевтической целью, помимо остро соленого вкуса, никаких дальнейших местных ощущений, кроме теплоты в желудке, не замечается; желудочные катары или нарушения аппетита встречаются редко, даже при продолжительном употреблении, при более сильной концентрации наступает интенсивное жжение во рту и надчревной области, сильная отрыжка и даже рвота и понос. Эти действия сказываются при тощем желудке сильнее, чем при наполненном, и точно так же, как и при применении поваренной соли, должны рассматриваться как выражение местного раздражения и воспаления слизистых оболочек. Усиленное в начале выделение слюны, во всяком случае, бывает рефлекторного происхождения и обуславливается раздражением слизистой оболочки рта, как при всех веществах с резким вкусом. Наоборот, впоследствии наступает уменьшение отделения слюны и сухость зева. Слизистая оболочка рта, зева и гортани оказывалась то бледной, то покрасневшей, а в некоторых случаях даже отекающей (охриплость)».

Что касается общего действия бромистого калия, то, согласно Нотнагелю и Россбаху (1883, стр. 362), «вскоре после приема средних доз (5,0—10,0 г) наступает (однако не всегда) головная боль, сосредоточивающаяся во лбу, и тупое, давящее ощущение, как бы от сдавления содержимого черепа... Головная боль вскоре исчезает, но умственная угнетенность обыкновенно продолжается весь день. Дальнейшими мозговыми симптомами служат: ослабление памяти, неспособность мыслить ясно и логично и находить для мыслей подходящие слова. Речь становится затрудненной, растянутой, медленной». Все эти симптомы, согласно авторам, свидетельствуют об угнетении «общего чувствительности» и о «потере власти над центрами речи».

Было установлено, что эти мозговые явления вызываются бромом, потому что они вызываются также и бромистым натрием, тогда как при употреблении хлористого калия они не наблюдаются. В качестве возможного объяснения наблюдавшихся фактов была высказана гипотеза о том, что применение бромидов влечет за собой некоторую анемию мозга; рядом авторов наблюдалось, что бромиды вызывают сужение сосудов мозга и его мягкой оболочки.

Согласно Нотнагелю и Россбаху (1883, стр. 363): «После приемов средних доз в 5,0—10,0 г (КВг. — И. В.) у взрослых людей наблюдаются следующие явления. 1. Раздражительность корня языка, небной занавески, зева и надгортанника ослабляется и уничтожается окончательно так, что от щекотания этих образований ни рвотных, ни кашлевых движений не происходит. Возражения против этого наблюдения объясняются только применением слишком малых доз. С тех пор, как мы лично при оперативном лечении полипов гортани начали применять бромистый калий, нам редко приходится прибегать к подготовительным процедурам, обыкновенно же мы можем прямо брать за нож. 2. При увеличении вышеназванной дозы до 15,0 г подобно упомянутому делается совершенно нечувствительными и все остальные слизистые оболочки, как напр., слизистая оболочка мочеиспускательного канала, влагалища и даже роговица и соединительная оболочка глаз. 3. Равным образом после очень больших доз, и все внешние покровы становятся нечувствительными как к щекотанию, так и к болезненным вмешательствам (уколы, жжение)».

Наряду с этим было установлено, что периферические, как чувствительные, так и двигательные нервы парализуются бромом слабее и гораздо позже нервных центров.

Что касается поперечнополосатых мышц, то в растворах бромистого калия (в опытах *in vitro*) они парализуются довольно быстро. Для получения такого же эффекта в неповрежденном организме (в опытах *in vivo*) требуются громадные дозы (Нотнагель и Россбах, 1883, стр. 364).

«Дыхание, как у холоднокровных, так и теплокровных (животных. — И. В.) и у людей постепенно замедляется до окончательной остановки (при смертельных дозах). Наблюдаемые у теплокровных животных при отравлении очень большими количествами диспноэтические явления (одышка, цианоз, выпячивание глазных яблок) находятся в связи со слабостью сердца, неудовлетворительным кровообращением и последующим отравлением угольной кислотой... От больших доз у людей и крупных животных сердечная деятельность замедляется и слабеет, кровяное давление понижается... Температура постоянно от больших доз понижается, как у людей, так и у животных — после 10,0 г на 0,5—0,8°, а после 15,0 г — на 1,2°С» (Нотнагель и Россбах, 1883, стр. 365).

Рядом авторов было отмечено, что под влиянием бромидов половая возбудимость резко падает. Менструальный цикл иногда нарушается.

Представления о механизме действия бромидов менялись с течением времени. Так, в начале нашего века мнение физиологов, врачей и фармакологов, которое довольно полно изложено у Н. П. Кравкова (1905), сводилось к следующему: «Бромистые соли, всасываясь в кровь, производят ослабление возбудимости центральной нервной системы, результатом чего являются особое притупление мыслительной деятельности, памяти, затрудненность речи, склонность ко сну, утомление, ослабление и исчезновение чувствительности и рефлексов. Таким образом, по своему действию на центральную нервную систему бромистые соли до известной степени напоминают снотворные вещества жирного ряда. Успокаивающее действие бромистых солей проявляется наиболее резко у людей с болезненно повышенной возбудимостью, например, у эпилептиков; у людей же нормальных указанные явления выступают заметно только от больших доз, например, от 4,0 до 5,0 г и более».

Представление о том, что бромистые соли ослабляют возбудимость центральной нервной системы, разделялось и зарубежными фармакологами того времени (Brunton, 1893; Heinz, 1907, и др.).

2. Применение брома при исследовании условнорефлекторной деятельности животных в лабораториях И. П. Павлова

Впервые в 1907—1910 гг. Никифоровским (1909, 1910, переизд. 1952 г.), работавшим в лаборатории Павлова и изучавшим действие фармакологических веществ на условнорефлекторную деятельность собак, были получены данные, говорившие о том, что бромиды не понижают возбудимость, а усиливают процессы торможения в центральной нервной системе.

При постановке опытов автор воспользовался препаратом бромистого натрия, который, несмотря на меньшую активность, имеет ряд преимуществ перед препаратом бромистого калия¹.

На основании своих опытов, Никифоровский пришел к выводу, что под влиянием бромистого натрия у собак сразу вырабатываются условные тормоза (1952, стр. 36). Он же установил, что введение бромида натрия (в дозах 1—2 г) ускоряет выработку дифференцировок (1952, стр. 94), а также содействует угасанию неподкрепленных условных рефлексов (1952, стр. 113).

Эти данные чрезвычайно существенны, так как они позволили поновому и глубже подойти к изучению вопроса о механизме действия брома на центральную нервную систему.

Наряду с этим данные Никифоровского о действии кофенина и алкоголя на условнорефлекторную деятельность собак позволили пересмотреть ряд положений, касающихся взаимоотношения процессов возбуждения и торможения. Автор пришел к выводу, что торможение есть самостоятельный процесс, так как он нашел, что при применении бромистого натрия величина условного рефлекса оставалась на прежней высоте, между тем как процессы торможения значительно усиливались. Это позволило Никифоровскому сделать следующий вывод: «Бромистый натрий оказался агентом, специально действующим на процессы торможения, и оставался без всякого видимого влияния на процессы противоположного характера» (1952, стр. 180—181).

Позднее П. Н. Николаев (1910), Сатуринов (1911) и Кураев (1912) подтвердили результаты, полученные Никифоровским. Что касается Дерябина (1916), то он, используя в своей работе однократные или очень небольшие дозы бромистого натрия, получил иные результаты.

После проведения указанных работ в физиологической лаборатории И. П. Павлова к бромиду снова вернулись только с 1923 г. Начиная с этого года, бром стал широко применяться при работах, посвященных исследованиям условнорефлекторной деятельности животных в норме и патологии. Соединенными усилиями большого числа исследователей, работавших под руководством И. П. Павлова, было добыто много интересных фактов, касающихся действия бромидов на центральную нервную систему, детальное обсуждение которых производилось на «Павловских средах» в 1929—1936 гг. (Павловские среды, т. I, II и III, 1949). Указания о бромиде, как о важном терапевтическом агенте, применяемом при лечении или просто для регулирования высшей нервной деятельности животных, встречаются в ряде докладов и статей, объединенных И. П. Павловым в книге «Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных — условных рефлексов» (И. П. Павлов. Полное собрание трудов, т. III, 1949), а также в лекциях, опубликованных в книге «Лекции о работе больших полушарий головного мозга» (Павлов, 1927). Следует отметить, что почти

¹ Согласно данным Щербака (1890), бромид натрия не вызывает гиперемии мозга, как это делает бромид калия, а согласно данным Бюржи (Bürgi, 1908), бромистый натрий меньше раздражает желудочно-кишечный тракт, чем бромид калия, что, конечно, очень существенно при изучении условных рефлексов.

все работы И. П. Павлова, касающиеся вопросов психопатологии, вошли в сборник: И. П. Павлов. Психопатология и психиатрия, вышедший под редакцией Л. А. Орбели в 1949 г., а также в сборник: И. П. Павлов. О типах высшей нервной деятельности и экспериментальных неврозах, вышедший под редакцией П. С. Купалова (1954).

В целой серии работ было показано, что бромиды, примененные в соответствующей дозе, снимают гипнотическое состояние, которое нередко наблюдается у подопытных животных в экспериментальной обстановке.

Впервые благотворное влияние брома на ликвидацию гипнотического состояния было установлено И. П. Павловым и М. К. Петровой в 1932 г. (Павлов, 1949, т. III, стр. 412) на собаке-сангвинике Беке, у которой длительно наблюдавшееся гипнотическое состояние и отказ от еды были ликвидированы после применения NaBr per rectum в дозе 3,0 г. После дачи бромида за 25 мин. до начала опыта, у собаки появились слюнные рефлексы, причем только на слабые раздражители (парадоксальная фаза гипнотического состояния). При повторном введении брома появились условные рефлексы и на сильные раздражители. В дальнейшем, при длительном применении бромидов, условнорефлекторная деятельность полностью восстановилась. При постановке аналогичных опытов у другой собаки Джона, также постоянно гипнотизировавшейся в экспериментальных условиях, авторы нашли, что только бром выводил ее из этого состояния.

Аналогичные данные были получены Майоровым (1933_{1,2}) в опытах на двух собаках (Мурза и Черномордая), у которых с помощью NaBr было устранено гипнотическое состояние, которое до этого не могло быть ликвидировано никакими другими способами¹ в течение двух с половиной лет. Наряду с этим было замечено, что для успеха воздействия были необходимы: определенный промежуток времени (45—60 мин.) от момента введения брома per os до начала опыта. Промежутки времени в 9, 10 и 11 мин. были слишком малы, а в несколько часов слишком велики, так как дача бромидов накануне также оказывалась недействительной. Кроме того, была нужна определенная доза — 3,0 г NaBr (100 мл 3%-ного раствора). Следует отметить, что при этих условиях переход от гипнотического, заторможенного состояния к нормальному происходил через ряд гипнотических фаз — наркотическую и уравнительную — к нормальной. Таким способом собаки были возвращены к нормальному бодрому состоянию: у собак исчезла прежняя оцепенелость в станке, условная пищевая двигательная реакция сделалась оживленной, повысились все условные пищевые рефлексы, отношения между ними стали нормальными. Действие брома было чрезвычайно резким. При отмене брома собаки снова быстро впадали в гипнотическое состояние. Для поддержания условных рефлексов на их нормальной высоте автор применял бром ежедневно, но в дальнейшем это привело к отравлению бромом — у обеих собак начали наблюдаться нарастающие симптомы расстройства походки, слабость в ногах и, наконец, парез задних конечностей.

¹ Для борьбы с гипнотическим состоянием подопытных животных автор пользовался различными методами, а именно: 1. Производилась «раскачка» собак во время опыта, что давало кратковременный эффект «побудки». 2. Производился переход на коротко отставленные и совпадающие условные рефлексы, что не давало сколько-нибудь значительного эффекта. 3. Применялось голодание, острое и хроническое. Эта мера незначительно повышала условные рефлексы, но подчас не устраняла отказа собаки от еды к концу опыта. 4. Производилось добавление кусочков мяса к мясо-сахарному порошку. Это временно улучшало условнорефлекторную деятельность. 5. Производилось концентрирование торможения особым расположением деятельности. 6. Производилось применение сильного раздражителя, но и это не давало нужного эффекта.

Анализируя данные о гипнотическом состоянии собак, М. К. Петрова и М. А. Усевич (1934, 1936) и М. К. Петрова (1936) нашли, что это состояние у собак возникает, во-первых, при выработке шаблонной дифференцировки, во-вторых, при решении различных трудных задач и, в-третьих, при невротических состояниях животного.

При работе со старой собакой Усевич (1938) нашел, что хроническое бромирование (2,0 г NaBr ежедневно) уничтожает гипнотическое состояние животного и позволяет собаке решать трудные задачи, возникающие или при изменении системы раздражителей, или же при изменении интервалов между ними, без «срыва» высшей нервной деятельности.

Ликвидацию гипнотического состояния под влиянием бромидов (в дозе 2,5—3,0 г NaBr) также наблюдали на своих собаках Яковлева (1933, 1940_{1,2}), Ярославцева (1938) и Гальперин (1940). Во всех случаях бром, примененный в соответствующей дозе, оказался действенным агентом для исправления этого дефекта нервной деятельности.

Согласно И. П. Павлову, развитие у животных гипнотического состояния обусловлено особым видом разлитого торможения, которое бромом концентрируется в определенных пунктах (Павлов, 1921, 1927; Павлов и Петрова, 1932).

Большой фактический материал о гипнотизации животных во время опытов приводится Петровой в ее диссертационной работе (1914), а данные о действии брома на собак, находящиеся в гипнотическом состоянии, — в более поздней работе (1935а).

Подробное изложение истории исследований в физиологических лабораториях И. П. Павлова гипнотического состояния, его фаз, связи со сном и торможением можно найти у Майорова, много работавшего над этим вопросом (Майоров, 1947, 1948, 1954).

Рядом исследований было показано, что бромиды, применяемые в соответствующей дозе, содействуют выработке дифференцировочного торможения.

Как указывалось выше, впервые это было показано Никифоровским на собаках (1910). Позднее Гальперин (1934), работая с собаками, испытал влияние различных доз NaBr на дифференцировочное торможение. Оказалось, что у собаки возбудимого типа введение 0,025—0,05 г NaBr на 1 кг веса (что составляет 1,75—3,5 г для человека весом 70 кг) благоприятствовало скорейшей выработке дифференцировки. Такие дозы обеспечивали полную концентрацию торможения. Очень маленькие дозы от 0,001 г и меньше при наличии легко иррадирующего торможения никак не действовали. Большие дозы — 0,16—0,21 г/кг, согласно данным автора, «чрезмерно усиливая тормозной процесс, вызывают иррадиацию торможения», что в конечном счете вело к растормаживанию. Это же наблюдала и Яковлева (1933, 1938, 1940): применение NaBr в малых дозах способствовало укреплению дифференцировки. Применение NaBr в больших дозах (4,0—5,0 г) оказывало растормаживающее, возбуждающее действие.

Аналогичные данные были получены Каминским и Майоровым (1935, 1939) на обезьянах. Авторы исследовали влияние различных доз NaBr на высшую нервную деятельность обезьян сильного возбудимого типа. Опыты проводились в изолированной камере по пищевой двигательной методике. Адекватная доза брома, укреплявшая дифференцировочное торможение, колебалась в пределах 0,1—0,5 г. Применение больших доз брома (2—5 г) обуславливало растормаживание дифференцировок: в дальнейшем у обезьян наблюдались явления бромного отравления, которое выражалось следующими симптомами: отвислая челюсть, шатающаяся походка, вялость движений. Положительное влияние брома при выработке дифференцировочного и запаздывающего тор-

можения (И. П. Павлов, Павловские среды, 1949, том II, стр. 400) было также отмечено в работах Ярославцевой (1938), Соловейчика (1940) и Бама (1937). Позднейшие исследования Гальперина (1947, 1949), Линдберга (1935, 1936, 2) и Розенталя (1933, 1948) еще более уточнили количественную сторону вопроса, касающуюся промежутков времени между условными раздражителями и применяемыми дозами брома.

В большой серии исследований было показано, что бромиды позволяют излечить «срывы» высшей нервной деятельности, которые нередко наблюдаются в лабораторных условиях в результате перенапряжения либо тормозного, либо раздражительного процессов, либо в результате «сшибки» противоположных процессов — возбуждения и торможения. Так, Крепс (1924) излечил у своей собаки «срыв» применением брома (100 мл 2%-ного раствора NaBr per rectum).

При дальнейшем изучении оказалось, что бром излечивает «срывы», иначе говоря, экспериментальные неврозы, только в том случае, если при заболевании пострадал тормозной процесс. Петрова (1925), производя в экспериментальных условиях «сшибку» противоположных процессов — возбуждения и торможения, получила у двух собак — Милорда и Пострела — экспериментальные неврозы. У спокойного, малоподвижного Милорда пострадал главным образом раздражительный процесс. У собаки отсутствовали условные рефлексы и тормозы. Полуторамесячное лечение бромидом калия не оказало никакого эффекта. Все средства, примененные в дальнейшем для поднятия нервного тонуса этой собаки, — введение новых раздражителей, применение в качестве условного раздражителя сильного электрического тока, равно как и повышение пищевой возбудимости при помощи кормления сырым мясом и т. д. — не оказали никакого действия. Собака осталась инвалидом.

Иные результаты были получены у Пострела — собаки возбудимого типа, у которой в результате невроза пострадал тормозной процесс. Невроз был радикально излечен бромистым калием, который давали в течение 11 дней в дозе 2,0 г. При проведении лечения Петрова, начав с более легкой задачи дифференцировки, применила затем более трудную — условный тормоз и, наконец, самую трудную для собак — запаздывание. Следует отметить, что после семимесячной нормальной работы у Пострела «сшибкой» снова был получен экспериментальный невроз. Его также излечили бромом, но на этот раз излечение не было радикальным, так как при отмене брома равновесное состояние снова нарушилось в сторону возбуждения. Радикальное излечение этого (второго) невроза у Пострела, продолжавшееся более года, было получено после шестнадцатикратного применения CaBr_2 (100 мл 2%-ного CaBr_2).

Л. Н. Федоров (1926), производя многократные «сшибки», получил у своей собаки Байкал, возбудимого типа, невроз — отклонение от нормы в сторону возбуждения с резким ослаблением тормозного процесса. Такое нарушение баланса нервных процессов в сторону возбуждения продолжалось несколько месяцев. Применение CaBr_2 урегулировало состояние нервной системы собаки. В дальнейшем Федоров (1927) произвел сравнение эффективности действия различных препаратов при излечении неврозов. Были испытаны KBr , CaCl_2 и CaBr_2 . Наилучший результат получился при применении CaBr_2 . Позднее автор (1928) для урегулирования нервной деятельности собаки с успехом пользовался также и препаратом NaBr .

Интересные данные были получены Яковлевой (1933) на собаке возбудимого типа. Под влиянием «сшибки» раздражительного и тормозного процессов у собаки был получен «срыв» высшей нервной деятельности. Появилось гипнотическое состояние. В борьбе с гипнотизацией был применен NaBr (по 3,0 г ежедневно). Бромирование продолжалось

полтора месяца и оно, согласно данным автора, урегулировало нервную деятельность животного, сконцентрировало тормозной процесс и, благодаря положительной индукции активизировало процесс возбуждения. Положительное действие брома проявилось прежде всего на сильных раздражителях, затем на средних и, наконец, на слабых. При получении второго и третьего срывов бром действовал быстрее и сильнее, что дало автору основание высказать положение о том, что под влиянием тренировки сила торможения могла быть значительно увеличена (Яковлева, 1940). Было отмечено, что при длительном бромировании сравнительно большими дозами наблюдалось растормаживание дифференцировок, а в дальнейшем — отравление животных, при котором происходило понижение всех условных рефлексов и нарушение двигательных функций.

В работе Майорова (1938) бромистый натрий (в дозе 5,0 г) оказал благоприятное действие при излечении экспериментального невроза, возникшего от перенапряжения процесса торможения.

Следует отметить, что для ликвидации последствий «срывов» у собак с помощью NaBr необходимо соблюдать временные интервалы и правильно назначать дозировки препаратов. Несоблюдение этих моментов обрекло ранние опыты Попова (1926) на неудачу.

В ряде исследований оказалось, что бром, примененный в соответствующей дозе, содействует устранению ультрапарадоксальной фазы (Линдберг, 1936, Петрова, 1937₈), а также способствует излечению животных от фобий, полученных в результате перенапряжения тормозного процесса (Петрова, 1953₂).

Материалы «собачьей клиники» позволили И. П. Павлову установить, что бром не только помогает нормализации деятельности центральной нервной системы животных, у которых имеется недостаток тормозной функции («Павловские среды», 1949, т. II, стр. 133), но только излечивает экспериментально полученные неврозы («Павловские среды», 1949, том II, стр. 144, 351), но излечивает и циркулярные неврозы («Павловские среды», 1949, т. I, стр. 302; Петрова, 1935₂).

Совокупность изложенных данных, говорящих о том, что бром расценивает гипнотическое состояние, уточняет дифференцировку и излечивает экспериментально полученные неврозы, позволили И. П. Павлову сделать следующее обобщение: «Относительно брома мы твердо установили, — это не подлежит ни малейшему сомнению, — что действие брома вовсе не такое, как думалось раньше и как, может быть, понимается и сейчас фармакологами. Его физиологическое действие состоит не в понижении возбудимости, в ослаблении раздражительного процесса, а в усилении тормозного процесса» (Павлов, 1949, т. III, стр. 545).

Как известно, при проведении работ по изучению условных рефлексов И. П. Павлов решал кардинальные вопросы, касающиеся деятельности центральной нервной системы: — о взаимоотношении процессов возбуждения и торможения, об установлении основных критериев, характеризующих типы нервной деятельности, а также о причинах вызывающих патологию высшей нервной деятельности у животных и человека. В этом плане работы, проведенные с бромом, — этим специфическим «приводом» к тормозному процессу — помогли отдифференцировать относящиеся сюда явления. Еще большего уточнения ряда вопросов удалось достигнуть при совместном применении брома и кофеина, из которых последний оказался «приводом» к раздражительному процессу. Впервые благоприятное действие смеси брома с кофеином было обнаружено Петровой (1934) при излечении ею больного изолированного пункта и связанного с этим циркулярного невроза у собаки Мирты. Анализируя данные этого опыта, Павлов сказал: «Результат поразни-

тельный. Конечно, перед нами остается пока вопрос, есть ли данное лечение симптоматическое, паллиативное или радикальное» («Павловские среды», 1949, т. II, стр. 405). В дальнейшем было установлено (Петрова, 1937^{2,9,10}; 1945; Павлова, 1936, 1938; Зевальд, 1938), что бром и кофеин, примененные в соответствующих абсолютных дозах и, что существенно, в соответствующей пропорции, оказывают благоприятный эффект на центральную нервную систему, нормализуя ее деятельность.

Наблюдаемые факты позволили И. П. Павлову сделать следующее обобщение: «Итак, мы имеем привод к тормозному процессу через бром и к возбуждению — через кофеин; бром — ассимиляционный агент, кофеин — диссимиляционный. Если их соединить, то бром накапливает то, что надобно для положительного эффекта от кофеина» («Павловские среды», 1949, т. I, стр. 248).

К идее о том, что бром имеет непосредственное отношение к восстановительному процессу, И. П. Павлов возвращался много раз («Павловские среды», 1949, т. I, стр. 88, 159, 166, 200, 237, 245, 248, 253, 258, 274, 289; т. II, стр. 210, 285, 287; т. III, стр. 15, 28), при этом он ставил знак равенства между восстановительным и ассимиляционным процессами.

В свете высказываний И. П. Павлова интересны данные, полученные Ризи (Risi, 1939), который нашел, что у собак, ежедневно получавших по 1 г NaBr, *per os* наблюдались следующие изменения в физико-химических свойствах крови: имело место незначительное приращение осмотического давления и электропроводности плазмы наряду с понижением ее вязкости и индекса рефракции. Кроме того, у собак наблюдалась умеренная гиперглобулия и временный лейкоцитоз. Лейкоцитарный индекс, определяемый по Арнету, обнаруживал сдвиг влево, что указывает на повышение кроветворения.

В ряде случаев неврозы или изолированные больные пункты у собак (Мампус) излечивались бромом в сочетании с отдыхом. Согласно И. П. Павлову, «Оба эти способа... один другого покрывают, так как они способствуют ассимиляционному процессу: отдых, давая достаточное время для восстановления клетки после расхождения ее, а бром ускоряет его» («Павловские среды», 1949, том I, стр. 289).

И. П. Павлов отмечал, что «должна быть определенная связь между разрушением как раздражением и восстановлением как покоем» («Павловские среды», 1949, т. II, стр. 285).

Необходимо особо подчеркнуть, что И. П. Павлов все эти вопросы считал еще нерешенными до конца, требующими очень большой работы. Он говорил: «Что касается до теоретических представлений, то как я не раз говорил и как это выходит из массы нашего экспериментального материала, надо держать в голове, что торможение, конечно, само не есть восстановление или может не быть восстановлением, но что оно связано с ним» («Павловские среды», т. II, стр. 285). И. П. Павлов отдавал себе ясный отчет в том, что «мы не видим физико-химических процессов, и ни один физиолог их не видит. Мы видим какое-то поверхностное отражение того, что происходит в коре. Следовательно, у нас могут быть только догадки и притом временные, с тем, чтобы систематизировать материал, чтобы ставить на этом основании дальнейшие опыты, пробы, испытания и т. д.» («Павловские среды», т. III, стр. 373).

При изучении условнорефлекторной деятельности было найдено, что скорость выработки условных рефлексов, их величина, способность к выработке дифференцировок, подвижность тормозного и раздражительного процессов определяются типом нервной системы животного. Что касается частоты и характера патологических нарушений высшей нервной деятельности, то они также зависят от типа нервной системы, а кроме того, от общего состояния животного. Болезни, старость, кастрация,

ослабляя животное, вызывают ослабление нервной системы, тем самым содействуя появлению различных невротических состояний.

Особенно много ценных данных о благоприятном действии брома, а также смеси брома с кофенном было получено Петровой (1934, 1935, 1937¹⁻¹⁰) в «собачьей клинике» при изучении условнорефлекторной деятельности и лечении заболеваний у собак-кастратов. Оказалось, что у большинства кастрированных животных условнорефлекторная деятельность резко падает, делается хаотической, а у некоторых собак, особенно у слабых, совсем исчезает. Кроме того, было отмечено, что почти все кастрированные животные быстро гипнотизируются в экспериментальной обстановке. Всех этих собак бром неизменно возвращал в прежнее нормальное, бодрое состояние, как бы совершенно заменяя недостающий им половой гормон.

Однако реакция нервной системы на бром после кастрации значительно изменяется; большие дозы для кастратов делаются непереносимыми и вызывают отравление.

Полученные данные позволили И. П. Павлову высказать следующую мысль: «...бром на наших собак-кастратов действует чрезвычайно. Следовательно, вы видите, что устанавливается постоянная связь между нервнопсихическими заболеваниями и бромом и железами внутренней секреции» («Павловские среды», 1949, т. II, стр. 48).

Зависимость эффективности действия брома от состояния эндокринных желез отмечалась также Петровой и Усневичем (1936) и рядом других авторов.

При изучении действия брома на высшую нервную деятельность собак-кастратов неоднократно отмечалось сходство брома и полового гормона в их действии на нервную систему («Павловские среды», 1949, т. I, стр. 72, 78, 88, 93, 108, 143, 161, 187, т. II, стр. 48). Особенно интересным в этом отношении был опыт, проведенный на собаке Бек, с перемычкой семенного канатика, показавший, что эта операция оказывает на нервную систему старой собаки восстанавливающее действие, аналогичное брому («Павловские среды», 1949, т. I, стр. 78).

Изложенные выше факты дали И. П. Павлову основание предположить на «среде» 8 октября 1930 г., что бром, так же, как половой гормон и йод, имеется в организме и является столь же необходимым для него. Быть может, имеется специальный орган, откуда он выделяется в организм. С целью установить это Иван Петрович предложил химикам серьезно заняться поисками брома в организме, причем прежде всего искать его отдельно в *testes* и в *plexus rampliniformis*, так как надо думать, что именно там имеется его источник. На «среде» 3/II 1932 г. Павлов сообщил, что исследование Кривского (Kriwsky, 1932) не оправдало его ожиданий: содержание брома в половых органах оказалось ниже, чем в других тканях. Отрицательный результат этого химического исследования ни в коем случае не отвергает эмпирически установленного факта — сходного действия брома и половых гормонов; он только указывает на то, что бром просто не содержится там, где образуется половой гормон, но что он действует на какую-то систему точно так же, как половой гормон.

Что касается благоприятного действия брома на нервную деятельность старых животных, отмечавшегося рядом авторов (Петрова и Усневич, 1936; Усневич, 1938; Павлова, 1938; Яковлева, 1938), то И. П. Павлов считал, что в этом случае бром заменяет половой гормон, отсутствующий из-за старости животного.

Параллельно с этим в ряде работ было показано, что в зависимости от физиологического состояния организма условнорефлекторная деятельность животного значительно меняется. В этом направлении были изучены влияния голодания, утомления, а также течи (Крепс, 1923),

беременности и лактации (Розенталь, 1922; Фурсиков, 1922), климактерического периода (Бирман и Зигель, 1934), старости (Соловейчик, 1938; Яковлева, 1938). В этом плане особый интерес представляют работы Азимова (1928) и Валькова (1934), показавших, что условнорефлекторной деятельности тиреоидэктомированных щенков присущи различные серьезные дефекты.

Несмотря на чрезвычайно интересные данные, свидетельствующие о теснейшей связи между эндокринными железами и работой больших полушарий головного мозга, этот раздел работ не получил развития в физиологических лабораториях И. П. Павлова. Как указывает Савич (1934), И. П. Павлов придавал большое значение гуморальным факторам, но не имел возможности ближе ими заняться, всецело увлеченный идеей «нервизма». Дальнейшие исследования (Баранов, 1955) показали, что у взрослых животных при гипо- и гиперфункции щитовидной железы наблюдаются значительные нарушения условнорефлекторной деятельности, причем особенно страдает тормозный процесс.

При использовании брома в «собачьей клинике» был установлен весьма широкий диапазон доз, дающих благоприятный эффект при лечении дефектов нервной деятельности, — от 0,001 г на прием для собаки со слабой нервной системой (Дикарь) до 7,0 г на прием для собаки с сильной нервной системой (Премьер) (Петрова и Усевич, 1934, 1936). Вопросу подбора соответствующей дозировки брома И. П. Павлов придавал исключительно большое значение и постоянно к нему возвращался (Павлов, 1927, 1933, 1949; «Павловские среды», 1949, т. I, II и III).

Наряду с этим было установлено, что отравляющее действие брома у разных собак начинает проявляться при очень различных уровнях содержания брома в крови, причем этот уровень не зависит от типа нервной системы. Анализируя данные одного из опытов, И. П. Павлов сказал: «Видите, какая огромная разница у разных собак, независимо от силы. ...Премьера и Джона надо отнести к сильным, а не хотите ли — один отравляется 2 г, а у другого громадные количества брома (7,0 г ежедневно в течение долгого времени! — И. В.) оказывают положительный эффект. С чем это связано? Очевидно, в данном случае с нервной системой это прямо не связано». И дальше: «Я говорю, что судьбы брома мы хорошо не знаем. Мы должны констатировать только факт, который нужно практически учитывать: разные животные чрезвычайно отлично к нему относятся» («Павловские среды», 1949, т. II, стр. 407).

Эта мысль была высказана Павловым и в другом месте: «Отношение к бромю в смысле его отравляющего действия очень индивидуально и, кажется, с силой нервной системы не связано. Это уже напоминает индивидуальность к бромю» («Павловские среды», т. II, стр. 405).

Необходимость индивидуального подхода при выборе дозировок и использования преимущественно малых доз бромидов для нормализации нервной деятельности или лечения неврозов была установлена и для обезьян (Каминский и Майоров, 1935, 1939; Бам, 1937, 1939) и для людей (Бирман и Зигель, 1934; Вайнберг и Бирман, 1935; Шварц, 1937; Шейкин, 1937; Андреев, 1938; Бут, 1939, 1940; Рубинштейн, 1939), что указывает на наличие общей закономерности в этом отношении. На обезьянах и на людях, как и на собаках, было показано, что «чем слабее нервный тип и данное нервное состояние, тем доза брома должна быть меньше» (Павлов, 1949, т. III, стр. 546). Этим обстоятельством, так называемым бромным тестом, стали пользоваться наряду с прочими для определения типа нервной системы (Петрова, 1933; Зевальд, 1938; Майоров, 1938).

Изучение условных рефлексов, осветившее деятельность коры больших полушарий головного мозга в нормальных и патологически изме-

ненных условиях, очень много дало психиатрической и неврологической клиникам. Оценивая значение работ И. П. Павлова в области психиатрии, Попов (1949) пишет: «Разработанные И. П. Павловым методы исследования высшей нервной деятельности позволили изучить влияние на мозг ряда лекарственных веществ с такой тонкостью и глубиной, которые до этого были нам недоступны. Многочисленные исследования осветили механизм действия брома, кофенна, люминала, хлоралгидрата, алкоголя и других веществ»... В отношении брома говорится следующее: «Соли брома применяются в клинике для лечения невротических состояний на протяжении уже нескольких десятков лет. Это лекарство оказалось весьма эффективным и при лечении экспериментальных неврозов. И здесь в лабораториях, руководимых И. П. Павловым, и благодаря уточненным методам, им предложенным, были получены данные, которые показали, как мало мы — клиницисты — в действительности знали о механизме действия этого популярного медикамента. Оказалось, что для получения желаемого эффекта дозу солей брома необходимо варьировать от нескольких миллиграммов до нескольких граммов на прием. Выяснилось, что бром совсем не понижает возбудимости, не ослабляет раздражительный процесс, как принято было думать, а усиливает тормозный. Тормозный же процесс благоприятствует восстановлению сил клетки. Вот почему иногда после назначения брома наряду с усилением тормозных рефлексов увеличиваются и положительные — факт совершенно непонятный со старой точки зрения. Это благоприятствующее восстановлению работоспособности клетки действие брома выступало в некоторых случаях с очень большой отчетливостью» (стр. 232).

3. Выводы

В использовании брома в качестве терапевтического агента и при изучении его действия на животный организм можно выделить несколько периодов, отличавшихся как методами исследования, так и теоретическими представлениями о механизме действия брома на животный организм.

В первый период (1828—1853) бром пытались применять для лечения рака, сифилиса, ревматизма и туберкулеза, т. е. тех заболеваний, для лечения которых в то время использовался йод.

Во второй период (1853—1907) изучалось действие брома, вводимого в организм извне с терапевтическими или исследовательскими целями. О наличии брома у наземных животных в норме не высказывалось даже догадок. В работах этого периода был накоплен большой фактический материал описательного характера о действии бромидов (преимущественно в больших дозах — 5, 10, 15 и больше граммов в день) на различные системы животного организма и главным образом человеческого. Подробно была изучена симптомология как бромного оглушения, вызванного однократным приемом большой дозы бромидов, так и хронического бромного отравления — бромизма. В этот период довольно часто приходилось встречаться с явлениями бромного отравления в связи с применением больших доз брома. Тогда же было установлено, что наилучшим противоядием против бромного отравления является раствор поваренной соли (Гурин, 1896). В ряде работ было отмечено особое действие бромидов на центральную нервную систему, которое, согласно общепринятому тогда мнению, заключалось в понижении ее возбудимости.

В третий период в лабораториях И. П. Павлова при использовании брома для лечения нарушений деятельности центральной нервной системы и для изучения условнорефлекторной деятельности животных было установлено, что бром, примененный в соответствующей дозировке,

снимает гипнотическое состояние, содействует выработке дифференцировочного торможения, излечивает «срывы» высшей нервной деятельности, содействует восстановлению нервной системы, пострадавшей в результате перенапряжения тормозного процесса. Эти и многие другие факты с несомненностью указывали на то, что бром имеет специфическое отношение к тормозящему процессу в коре больших полушарий. При проведении исследований оказалось, что дозировке брома принадлежит решающая роль в успехе лечения. При этом было показано, что имеется теснейшая связь между эффективными дозами брома и типом высшей нервной деятельности. Чем слабее тип нервной системы животного, тем меньшие дозы брома следует применять. Что касается отравления бромом, то выяснилось, что этот эффект не связан с типом нервной деятельности: собаки, обладающие одинаково сильным типом нервной системы, отравлялись самыми различными дозами брома. Наряду с этим было отмечено большое сходство в действии брома и половых гормонов на деятельность центральной нервной системы. Этот факт и ряд других привели И. П. Павлова к заключению о наличии постоянной связи между нервно-психической деятельностью и деятельностью желез внутренней секреции. Как будет видно из дальнейшего, последнее обстоятельство имеет очень существенное значение.

Многие закономерности, касающиеся действия брома на центральную нервную систему, установленные на собаках, были проверены, а затем использованы И. П. Павловым в психиатрической и неврологической клиниках.

При объяснении действия какого-либо агента на ту или иную систему в живом организме необходимо допускать два возможных пути воздействия на эту систему — прямое и непрямое. И. П. Павлов склонялся к представлению о прямом действии бромидов на клетки коры больших полушарий, хотя и отмечал, что «судьбы брома мы хорошо не знаем», «Среда», 30 мая 1934; «Павловские среды», 1949, том II, стр. 407).

Глава IV

БРОМНАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ

1. Бромная интоксикация человека

При широком применении бромидов в лечебной практике иногда приходится иметь дело с бромной интоксикацией. В этой связи целесообразно рассмотреть данные о симптомокомплексе, наблюдающемся, во-первых, при бромном оглушении после однократного приема больших доз бромидов и, во-вторых, при бромном отравлении — бромизме, наступающем при систематическом применении бромидов.

Согласно Вершинину (1940, стр. 48—49), бромиды, принятые однократно в дозе 4,0—10,0 г, «вызывают у всех людей бромистое оглушение или опьянение, а именно: ослабление внимания, восприятия внешних впечатлений, способности ассоциирования, торможение реакции выбора, нежелание работать умственно и физически, апатию, безучастность к внешним событиям, затрудненность речи, шаткую походку, склонность ко сну, ослабление чувствительности и исчезновение рефлексов со стороны нёба, зева и задней стенки глотки, так что при дотрагивании к ним не получается глотательных движений». При дозе 10,0—15,0 г, кроме того, появляются ощущение давления и теплоты в подложечной области, слюнотечение, тошнота, боль во лбу, тяжелая психическая подавленность, медленная речь и перепутывание слов и слогов. Настоящего сна

у человека не наблюдается. У морских свинок и кроликов это состояние оглушения переходит затем в глубокий сон и коллапс.

Длительное ежедневное употребление бромидов даже в терапевтических, небольших дозах, вызывает явления хронического отравления, или бромизма. В качестве первого симптома отравления выступает пустулезная (угревидная) сыпь на коже (*аспе vulgaris*), которая обычно сопровождается опуханием слизистой оболочки носа, глотки и верхних дыхательных путей (насморк и кашель). Втом-аспе наблюдаются на волосистой части головы, на лбу, носу, шее, верхних и нижних конечностях. В большинстве случаев эти угревидные узелки исчезают через 1—3 недели после того, как прекращается прием лекарства, но если бром продолжают принимать, то узелки могут собираться в группы, причем основания их сливаются, образуются, таким образом, пустулы в виде более или менее значительной величины узлов (*bromoderma pustulotuberosum*). Одновременно с этим могут развиваться более или менее заметные психические или двигательные расстройства; ослабление умственных способностей, главным образом памяти, апатия, безучастие к событиям, сонливость, слабость зрения и слуха, понижение кожной чувствительности, шаткая походка, психическая подавленность, иногда бред и даже маниакальные приступы. Далее, как результат местного раздражающего действия бромидов, наблюдаются расстройства со стороны желудка и кишок, особенно понижение пищеварительной способности, и как следствие этого упадок питания».

Приведенное описание симптомокомплекса бромного отравления, данное в 1940 г., мало отличается от сформулированного в конце прошлого века в руководстве по фармакологии Нотнагеля и Россбаха (1883).

Бромной интоксикации посвящена довольно большая литература. Интересно привести некоторые количественные данные.

В монографии Левина «Побочное действие лекарств» (Lewin, 1895), собран довольно большой материал о токсическом действии брома и его соединений. В частности, приводятся данные о шести случаях смерти, происшедших вследствие отравления бромистым калием. Больные погибли от наступившего коматозного состояния. В первом случае больной принял 75 г бромистого калия в течение двух дней (Kussner, 1884); во втором случае больная за 30 дней приняла 90 г KBr (Jacquet, 1889), в третьем случае мальчик 12 лет — эпилептик — длительно принимал бромистый калий по 3,0—7,0 г ежедневно; в трех остальных случаях погибли эпилептики, принимавшие ежедневно по 8,0—11,0 г KBr (Nathau, 1868).

Ярко выраженная картина бромизма наблюдается не очень часто. Так, согласно данным Пэркинса (Perkins, 1950), на протяжении 17 лет (1931—1948) в одном из госпиталей Бостона под наблюдением было всего 78 пациентов, страдавших этим заболеванием. Содержание брома в плазме их крови было очень высоким — в среднем 200 мг%; в двух случаях оно было равно 300 мг%. У всех пациентов наблюдались признаки бромного отравления: подавленность, заторможенные рефлексы и атаксия. Наряду с этим у 21 пациента наблюдались ярко выраженные признаки перевозбуждения, а у 12 — галлюцинации. Двое больных, поступивших в госпиталь в коматозном состоянии, скончались. остальные были вылечены путем введения им поваренной соли по 4,0 г ежедневно.

У больных Пилкингтона (Pilkington, 1941) содержание брома в крови было также очень высоким — порядка 300—400 мг%. Интересно отметить, что у одной 64-летней больной после курса лечения бромистым аммонием, получившей в общей сложности 166 г NH_4Br , содержание брома в крови было выше 400 мг%. В конце лечения у больной

было сильное отравление, выразившееся в наступлении коматозного состояния. Она была вылечена внутривенным введением поваренной соли. Во время болезни автор наблюдал у этой больной альбуминурию и глюкозурию, что, по всей вероятности, было связано с повреждающим действием бромидов на ткань почек. Автор отметил, что скорость выделения брома из организма очень варьирует у разных индивидуумов. Вообще у людей, страдающих болезнями сердца, атеросклерозом и болезнями почек, выведение брома происходит медленнее, чем у здоровых.

Согласно ряду литературных источников, первые признаки бромного отравления наступают при содержании брома в крови, равном 225—250 мг%. Однако Барбур (Barbour, 1936) наблюдал явления бромизма при меньшем содержании брома в сыворотке крови — порядка 150 мг%. Он же отметил, что при сердечно-сосудистых или почечных заболеваниях признаки бромизма наступают при значительно меньшем содержании брома. Наряду с этим Барбур наблюдал отсутствие явлений бромизма при содержании брома в сыворотке крови, равном 380 мг%. Согласно этому автору, степень интоксикации зависит от многих факторов: величины одновременно вводимой дозы бромидов, количества потребляемой жидкости, количества поваренной соли, вводимой в организм с пищей. Кроме того, особое значение имеют индивидуальные особенности, связанные в первую очередь с общим состоянием здоровья.

Интересны данные Баумана, Спринсона и Мэрина (Baumann, Sprinson a. Marine, 1941) о снижении содержания брома в крови кроликов при добавлении к их стандартной диете NaCl или KCl. Авторы особо подчеркивают, что снижение содержания брома обусловлено хлоридами, так как при добавлении Na-цитрата никакого снижения не наблюдается. Данные нескольких опытов приведены в табл. 26.

Таблица 26

Влияние кормления кроликов различными солями на содержание брома в их крови (по Бауману, Спринсону и Мэрину, 1941)

Номер кролика и пол	82 м	83 ж	84 м	85 ж	75 м	78 ж	80 м
Ежедневная добавка соли, мг	100 NaCl	100 NaCl	250 NaCl	500 NaCl	170 Na-цитрат	500 KCl	500 KCl
Содержание брома, мг%							
Контроль (исходное значение)	2,34	2,56	3,43	3,88	2,80	2,66	2,96
2 недели спустя	1,37	1,86	2,37	2,07	2,88	1,27	1,30
3 недели спустя	—	—	1,31	1,48	—	—	—
4 недели спустя	1,34	1,77	—	—	3,06	—	—

Следует отметить, что за рубежом в связи с довольно широким, по бесконтрольным применением (лекарства отпускаются без рецептов) ряда патентованных «безвредных» седативных средств, главным образом против бессонницы (Nervophyll, Eusedon, Adalin, Bromural, Sedebrol и др.), содержащих бромистые соединения, участились случаи отравления бромом, что нашло отражение в обширной литературе по этому вопросу: (Gildea, 1941; Gray a. Moore, 1942; Detweiler, 1943; Angual, 1943; Cornbleet, 1951; Tillim, 1952; Задорожная, 1956; Seeberg, 1956). В связи с этим многие авторы единодушно требуют введения регламентации отпуска этих средств.

Описаны случаи острого бромного отравления у детей 2-х лет (Scott a. Kessler, 1950), 3½ лет (Rohwedder u. Pribilla, 1956) и у ребенка.

4-х лет (Harris, 1940). Патентованные средства применялись для улучшения сна малышей, которые затем попадали в больницу с подозрением на энцефалит, и лишь после долгих ошибочных назначений у них диагностировали бромизм.

В ряде статей приводятся данные о психозах, развившихся в результате бромного отравления (M. Lewin, 1933, 1948; Pohlisch, 1938; Cuggan, 1938; Kitching, 1942; Olivarius, 1954; Geiger, 1955; Узюнов, Боженков, Йоцов и Георгиев, 1957), а также об изменениях, наблюдаемых в центральной нервной системе под влиянием бромного отравления (Вронская, 1955).

Значительное число исследований было посвящено изучению кожных заболеваний, связанных с бромной интоксикацией всевозможных бромодерм (Сорока, 1931; Крапивинцев, 1935; Löllmann, 1937; Kimberly, 1939; Tolmach a. Frank, 1949; Forster a. Travis, 1951; Kramar, 1951; Chick a. Lenan, 1957).

В некоторых случаях типичные для бромного отравления сыпи были обнаружены у грудных детей, питавшихся молоком матерей, принимавших бром (Yeung, 1950).

Большое число исследований было посвящено изучению вопроса о соответствии клинической картины заболевания и содержания брома в организме (Casey, 1955; Natelson a. Clark, 1955; Olsen, 1955, 1957; Tillim, 1957 и др.). Во всех случаях было с несомненностью установлено, что при явлениях бромизма, в какой бы форме он ни проявлялся, всегда наблюдается высокое содержание брома в крови больного. Не всегда имеет место обратное: содержание брома в крови может быть очень высоким, однако явления бромной интоксикации могут отсутствовать. По мнению большинства авторов, при содержании брома в крови выше 225 мг% обычно наблюдаются явления отравления. В некоторых же случаях, особенно у эпилептиков, постепенно привыкавших к брому, симптомы отравления могут отсутствовать даже при чрезвычайно высоком содержании его в крови — вплоть до 350—400 мг%.

Каценельbogen, Гольдсмит и Уайт (Katzenelbogen, Goldsmith a. White, 1933) и др. нашли, что клиническая картина заболевания не всегда связана с уровнем брома в крови.

Особый интерес представляют данные Мэсона (Masone, 1936) о распределении хлора и брома в сыворотке, форменных элементов крови, спинномозговой жидкости, желудочном соке и в слюне в условиях хронической бромной интоксикации (см. табл. 75).

Кюрран (Cuggan, 1938) нашел, что если в крови галогены на 25—35% представлены бромом, то имеет место отравление. Если же бром составляет 40% от общего числа галоидов, то это ведет к смертельному исходу.

Рубин и Коен (Rubin и Cohen, 1938) нашли, что повышение содержания брома в крови больше определенной величины может обусловить понижение α -ритма в электроэнцефалограмме. Так, например, если содержание брома в крови равно 36,4 мг%, то частота α -волн равна 10,9 в 1 сек., если же содержание брома в крови повышается до 59,6 мг% — частота α -волн понижается до 8,3 в 1 сек. Этот процесс обратим. Авторы считают, что при бромной интоксикации падает метаболизм корковых нейронов, что и отражается на электроэнцефалограмме.

2. Содержание брома в лечебных препаратах

О свойствах препаратов брома, используемых в терапии, дают представления следующие данные.

До семидесятых годов прошлого столетия больше всего применялся бромистый калий. Затем права гражданства в терапии получили бро-

мистый натрий и аммоний (и даже бромистый цинк). Из органических препаратов брома применялись бромистый хинин и однобромная камфара (Нотнагель и Россбах, 1883).

Позднее список неорганических соединений брома, применяемых в клинике, пополнился бромистым кальцием, литием и стронцием. Была подмечена разница в действии различных солей бромистоводородной кислоты, которая частично зависит как от свойств катионов, так и, главным образом, от процентного содержания в них брома. Данные о содержании брома в различных солях, а также о их растворимости приведены в табл. 27.

Таблица 27

Содержание брома в различных бромидах и их растворимость в воде

Формула и название	Молекулярный вес	% содержания брома	Растворимость в воде при	
			20°C	100°C
CaBr_2 (бромистый кальций)	199,91	80,0	143	312 (105°)
$\text{CaBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (бромистый кальций, гидрат)	308,01	51,9	594 (0°)	1360 (25°)
KBr (бромистый калий)	119,02	67,2	65,8	105
LiBr (бромистый литий)	86,86	92,1	177	266
NH_4Br (бромистый аммоний)	97,96	81,6	75,5	145,6
NaBr (бромистый натрий)	102,90	77,7	90,5	121
$\text{NaBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (бромистый натрий, гидрат)	138,94	57,5	Хорошая	Хорошая
SrBr_2 (бромистый стронций)	247,46	64,6	87,9 (0°)	175 (80°)
$\text{SrBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (бромистый стронций, гидрат)	355,56	44,9	Хорошая	Хорошая

В терапии используется преимущественно бромид натрия, затем бромиды кальция и калия.

В связи с тем, что при длительном приеме бромидов наблюдаются явления интоксикации, было предложено большое число органических и неорганических соединений брома, использование которых не сопровождается явлениями бромизма. (Это в первую очередь связано с относительно меньшим содержанием в них брома). Сюда относятся бром урал—уреид α -бромизовалериановой кислоты — $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CHBr}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, который содержит брома около 35% (его назначают по 0,2—0,3 г 2—3 раза в день); адалин — уреид α -бромдиэтилуксусной кислоты — $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}-\text{CHBr}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, который содержит брома около 38% (назначают по 0,2—0,5 г 2—3 раза в день); однобромистая камфара ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrO}$) — содержит брома около 35% (назначают по 0,15—0,25 г 2—3 раза в день); бромипин — содержит 10% брома; бромалин — содержит 32% брома; бромейгон — содержит 11% брома; бромоколл — содержит 20% брома и др. соединения брома с жирами, белковыми веществами, уротропином.

В связи с особым интересом к бромидам, в литературе, даже в сравнительно новой, неоднократно обсуждался вопрос о случаях использования раствора бромистого калия в качестве средства для местной анестезии (Дмитриев, 1924, 1928, 1930, 1939; Прутовых, 1931; Выренков, 1934, 1939; Бржовский, 1935, Снигирев и Белау, 1935; Храмелашвили, 1936; Рупасов, 1951, 1954).

3. Бромная интоксикация животных

Вопрос о бромной интоксикации собак и обезьян уже разбирался нами в третьей главе, при рассмотрении работ, проводившихся в «собачьей клинике» под руководством И. П. Павлова.

При исследовании результатов бромного отравления у крыс и мышей, вызванного хроническим введением бромидов Peg os , Раубичек (Raubitschek, 1954) нашел, что у живогных наблюдается настолько сильное увеличение щитовидных желез, что в ряде случаев оно сопровождается разрывом клеточных перегородок. В гипофизе автор наблюдал уменьшение числа ацидофильных клеток. В печени и селезенке были обнаружены некрозы. В почках и надпочечниках изменений не наблюдалось.

Любопытно отметить, что для крыс полуметальной дозой бромистого натрия, вызывающей гибель половины животных через 7 дней, является доза 1,7 г/кг (Smith a. Hambourger, 1936).

Согласно данным Бернулли (Bernoulli, 1913), летальной дозой для кроликов является доза в 2,5—3,0 г NaBr на кг живого веса.

Леб и Уэстенеиз (Loeb a. Wasteneys, 1913) наблюдали интересный случай бромного отравления рыбок *Fundulus* и излечение его хлоридами. При добавлении NaBr в воду (достаточно концентрации 0,005 M NaBr) у рыбок наблюдаются типичные симптомы бромного отравления — угнетение центральной нервной системы. Рыбы лежат на воде боком или брюшком вверх, делая слабые плавательные движения. Однако, согласно авторам, даже в 20 раз более крепкий раствор (0,1 M NaBr) полностью обезвреживается в присутствии равной концентрации NaCl. Другие натриевые соли не обладают таким обезвреживающим действием. Оно присуще исключительно хлоридам. Авторы рассматривают указанное явление как пример антагонистического действия между анионами.

Нам кажется, что правильнее говорить не об антагонизме анионов (хлора и брома) — его между одновалентными анионами нет, — а о том, что хлор, обладающий большим сродством к электрону, вытесняет бром из его натриевой соли, т. е. о своеобразной конкуренции анионов.

4. Бактерицидное действие брома и его препаратов

В старой литературе неоднократно поднимался вопрос о возможности применения брома (наряду с хлором) для дезинфекции воды (Новицкий, 1897). При изучении действия брома на микроорганизмы было показано его токсическое действие. Так, Шепилевским (1904) было найдено, что бром в определенной концентрации губительно действует на тифозные палочки и холерные вибрионы.

Таннер и Питнер (Tapner a. Pitner, 1939), исследуя бактерицидное действие брома на ряд микроорганизмов при разных рН питательной среды, нашли, что различные организмы по-разному относятся к бромю. Особенно велико было различие между *Escherichia coli* и *Eberthella typhosa*.

Висс и Стоктон (Wyss a. Stockton, 1947) нашли, что раствор брома, подобно другим галоидам, оказывает повреждающее действие на культуры бактерий *Bac. subtilis* и *Bac. metiens*, причем споры, являясь более резистентными, выдерживают концентрации брома в 500 раз больше, чем вегетативные клетки.

В опытах Фаркаса (Farkas, 1947) было найдено, что бром тормозит способность лейкоцитов к фагоцитозу в гораздо большей степени, чем йод. В более поздней работе Фаркас (1950) нашел, что элементарный бром очень тормозит развитие экспериментальной стафилококковой инфекции.

Марлинова (1955), изучая влияние брома на активность фагоцитов в организме кроликов, нашла, что при однократном введении NaBr в дозе 0,2 г/кг число фагоцитов и их индекс не меняется по сравнению с исходным уровнем этих величин. У этих же кроликов после многократ-

ного введения бромидов (10 дней по 0,2 г NaBr на 1 кг) наблюдалось как увеличение среднего числа фагоцитов, так и их индекса.

Михаленко (1954), наблюдая действие ряда фармакологических агентов (кофенна, фенамина и брома) на активность фагоцитоза, пришел к выводу, что активность фагоцитоза регулируется центральной нервной системой, так как примененные агенты действуют на активность фагоцитоза в соответствии с их обычным действием на центральную нервную систему.

Германов (1953, 1954) изучал действие брома на продукцию антител, а Манолов и Садовская (1955) — на выработку столбнячного антитоксина. Кучак (1955) изучал влияние брома на реакцию иммунитета, а Иоффе и Хай (1954) — на течение инфекционного процесса. Волохова (1953) изучала влияние брома и ряда других агентов на течение экспериментальной дифтерийной интоксикации, а Чебакова (1955, 1956) использовала бром наряду с пенициллином и аскорбиновой кислотой при лечении гнойно-септических больных.

5. Выводы

Изложенное позволяет сделать следующие выводы:

1. При длительном введении бромидов (с терапевтическими целями) в ряде случаев наступает бромная интоксикация — бромизм, характеризующийся комплексом признаков. Бромное отравление может наступить и в результате приема однократных больших доз брома. При очень сильном бромном отравлении наступает коматозное состояние и смерть.

2. Содержание брома в крови при бромном отравлении бывает очень высоким, обычно более 200 мг%. Однако иногда бромное отравление не происходит даже при очень высоком содержании брома в крови (до 400 мг%). Это зависит от общего состояния организма, интенсивности диуреза и от количества одновременно вводимых хлоридов.

3. Наилучшим и специфическим противоядием против бромного отравления являются хлориды, которые способствуют удалению брома из организма.

Глава V

КРИТИЧЕСКИЙ РАЗБОР ГИПОТЕЗ ЦОНДЕКА И БИРА О БРОМНОМ ОБМЕНЕ В ЧЕЛОВЕЧЕСКОМ ОРГАНИЗМЕ

1. Введение

После того как Дамьянс (Damiens, 1920) нашел, что бром является элементом, постоянно присутствующим в животном организме, большое число исследований было посвящено количественному определению содержания брома в различных органах и тканях животных. Особенно много исследований было посвящено определению брома в крови людей как в норме и патологии, так и при различных физиологических состояниях организма.

Хотя количественные определения брома в работах раннего периода и содержат ошибки, обусловленные несовершенством применявшихся колориметрических методов, необходимо их проанализировать, так как именно они послужили отправным пунктом для серии исследований, касающихся роли гипофиза в бромном обмене, а также исследования изменений содержания брома в крови при некоторых психических заболеваниях. Мы имеем в виду работы Бернгардта и Укко (Bernhardt и

Уско, 1925, 1926) и Цондека и Бира (Zondek и Bier, 1931, 1932, 1933).

Бернгардт и Укко (1926), определяя содержание брома в различных органах и тканях собак и человека, нашли, что почти во всех исследованных органах и тканях содержание брома близко к таковому в крови. Более высокие значения были найдены в аорте, надпочечниках и щитовидной железе. Исключительно высоким оказалось содержание брома в гипофизе, на основании чего авторы предположили, что гипофиз является железой, регулирующей бромный обмен в организме (см. табл. 28).

В последней графе табл. 28 мы даем оценку данных о содержании брома в различных органах и тканях в свете современных более точных исследований.

Таблица 28

Содержание брома в органах и тканях собаки и человека
(по данным Бернгардта и Укко, 1926)

Орган	Бром, мг % на сырой вес		Оценка данных в свете современных более точных исследований
	у собаки	у человека	
Кровь (цельная)	0,55—0,71	0,8—1,4	Норма
Кровь (плазма)	0,71—0,88	1,0—1,6	»
Кровяной сгусток	0,48—0,53	—	»
Гипофиз	12,5	15,0—30,0	Чрезвычайно завышено
Надпочечники	3,30—5,00	1,4—1,8	Очень завышено
Аорта	1,66—2,50	—	Нет новых данных
Щитовидная железа	0,84—1,45	—	Норма
Хрящ	0,77	—	Нет новых данных
Почки	0,59—0,83	—	Норма
Желудок	0,60—0,77	—	»
Кишечник	0,50—0,55	—	»
Селезенка	0,63—0,71	0,90—1,50	»
Семенники	0,63—0,71	—	»
Сердце	0,55—0,63	—	»
Печень	0,40—0,63	—	»
Поджелудочная железа	0,55—0,63	—	»
Мозжечок	0,55—0,90	—	Завышено
Большие полушария	0,53—1,25	—	Очень завышено
Мышцы	0,50	—	Завышено
Кожа	0,37—0,43	—	Норма

Цондек и Бир (1932), уделив особое внимание гипофизу, нашли, что содержание брома в гипофизе людей и животных очень велико, особенно в передней доле. На основании анализа гипофизов людей авторы указывают, что содержание брома в них колеблется от 15 до 30 мг%, в остальных органах оно равно 1—2 мг%, а в крови — 0,8—1,0 мг%.

Наряду с этим авторы отмечают, что содержание брома в гипофизе мужчин в возрасте 44—62 лет выше, чем в гипофизе у женщин того же возраста. Согласно Цондеку и Бире, в старческом возрасте половое различие отпадает — в гипофизах мужчин и женщин содержится одинаково небольшое количество брома — 5—6 мг%. У одного старика в возрасте 75 лет (в табл. 29 не приведен) авторы нашли лишь следы брома в гипофизе, на основании чего они пришли к заключению, что с возрастом содержание брома в гипофизе падает и что это связано с понижением «аффертивной жизни» в старости.

Используя весь цифровой материал, приводимый авторами, мы расположили его в табл. 29 в порядке увеличения возраста обследованных людей.

Таблица 29

Содержание брома в гипофизе мужчин и женщин в возрасте 44—64 лет
(по данным Цондека и Бира, 1932)

№ опыта	Возраст мужчин	Содержание брома, мг %	№ опыта	Возраст женщин	Содержание брома, мг %
28	49	11,7	4	44	0
15	50	11,9	17	51	4,1
23	51	25,5	20	53	8,0
21	54	6,8	40	55	5,1
18	56	16,6	14	56	7,3
11	59	21,3	12	60	0
36	60	17,0	34	64	11,4
Среднее		15,8	Среднее		5,13

Из табл. 29 можно видеть, что не все положения авторов подтверждаются их собственным фактическим материалом. Так, совершенно очевидно, что положение авторов о том, что с возрастом содержание брома в гипофизе падает, неправомерно. Действительно, у мужчин в возрасте 56, 59 и 60 лет содержание брома в гипофизе было значительно выше, а не ниже, чем у мужчин 49, 50 и 54 лет. У самой пожилой 64-летней женщины содержание брома в гипофизе (11,4 мг%) было выше, чем у всех остальных.

Вообще следует сказать, что как очень высокие значения содержания брома в гипофизе (17,0—25,5 мг%), так и очень низкие (0) вызывают сомнения в связи с тем, что авторы пользовались колориметрической методикой Роман—Пинкуссена, подвергшейся жестокой критике со стороны ряда авторов в связи с ее малой точностью.

Исследовав различные части нервной системы и гипофиз на содержание брома, Цондек и Бир нашли, что под влиянием спотворного (somniphren) у животных, находившихся в состоянии сна в течение 48 час., происходит перемещение брома: в гипофизе содержание брома резко уменьшается, а в продолговатом мозге — увеличивается. В других отделах мозга наблюдалось небольшое уменьшение содержания брома.

На основании изложенного, Цондек и Бир выдвинули гипотезу о специфическом отношении гипофиза к сонному состоянию. Для обоснования этой гипотезы авторы провели ряд экспериментов. Они нашли, что водный экстракт гипофиза, введенный в цистерну в количестве, соответствующем 250 γ брома, вызывал сонливость у собак на протяжении 24—36 час.

Цондек и Бир предположили, что действующим началом является бромсодержащий гормон, подобный по структуре йодсодержащему гормону щитовидной железы. Воспользовавшись готовым препаратом тетрабромдийодотироксина, авторы провели с ним ряд опытов. Оказалось, что и после внутривенного введения 1 мг этого вещества авторы наблюдали на себе появление сонливости и усталости. У собак после инъекции в цистерну 3—5 мг этого вещества развивались апатия, акинезия, потеря аппетита на протяжении 10 час., в то же время инъекция 20 мг NaBr в этих же условиях эффекта не давала.

Предположив наличие бромсодержащего гормона в гипофизе, а также существование специфического отношения этого гормона к сонному состоянию, Цондек и Бир (1932) занялись изучением содержания брома в крови у людей, страдающих маниакально-депрессивным психозом, так как бессонница является постоянным симптомом этого заболевания. Данные авторов о 23 больных представлены нами в табл. 30 в виде вариационного ряда.

Из табл. 30 можно видеть, что весь материал хорошо укладывается в один вариационный ряд. Кроме того, из табл. 30 можно видеть, что никакой разницы в содержании брома у больных в состоянии депрессии, возбуждения, а также в смешанном состоянии не имеется.

Таблица 30

Содержание брома в крови 23-х человек, страдающих маниакально-депрессивным психозом
(по данным Цондека и Бира, 1932)

Состояние обследованных больных	Содержание брома, мг %								
	0,301 0,400	0,401 0,500	0,501 0,600	0,601 0,700	0,701 0,800	0,801 0,900	0,901 1,000	1,001 1,100	1,101 1,200
Депрессивное	1	1	8	2	1	—	—	—	1
Маниакальное		1	2	3					
Маниакально-депрессивное (смешанное) . . .			1	2					
Всего	1	2	11	7	1	—	—	—	1

Найденные у больных величины содержания брома, колеблющиеся в пределах 0,356—0,794 мг% (один случай 1,143 мг%), авторы оценили как очень пониженные, так как, по их данным, содержание брома в крови в норме равно 0,8—1,0 мг%. Авторы считают, что при маниакально-депрессивном психозе бывает понижение содержания брома в крови на 40—60% по сравнению с нормой. Исходя из этого, они предложили использовать тест «низкое содержание брома в крови» в качестве диагностического признака заболевания маниакально-депрессивным психозом.

Цондек и Бир нашли (было исследовано 150 больных, бывших в больнице), что при других заболеваниях содержание брома в крови остается неизменным и что оно не зависит от времени года (как это, например, бывает для йода), а также от характера питания, от количества поваренной соли в пище и от половых циклов.

Сообщения Цондека и Бира привлекли к бромгу всеобщее внимание. Этот интерес к бромгу не был поколеблен тем, что метод Пинкуссена и Романа (Pincussen u. Roman, 1929), которым пользовались Цондек и Бир для определения содержания брома в крови, гипофизе и других тканях, подвергся очень основательной критике со стороны Флейшхаккера и Шнейдерера (Fleischhacker u. Schneiderer, 1933) и Хана (E. Hanp, 1933).

Рядом авторов было проведено большое число исследований, давших, однако, противоречивые результаты. Одни подтверждали полностью или частично данные Цондека и Бира, другие полностью или частично их отвергали. Целесообразно рассмотреть порознь работы по каждому из затронутых вопросов, разбив работы на две группы, в зависимости от того, к какому выводу пришли авторы на основании своих исследований.

2. Содержание брома в крови здоровых людей

Анализируя относительное содержание брома в различных органах и тканях, а также характер сдвигов в бромном обмене организма под влиянием разных причин, целесообразно сопоставить данные о содержании брома в крови здоровых людей, полученные разными исследователями. В табл. 31 нами приведены все имеющиеся данные по этому вопросу, объединенные, по возможности, по применявшимся методам.

Не вдаваясь здесь в характеристику и оценку различных методов определения брома (этот вопрос рассматривается нами в главе VIII), необходимо отметить, что наиболее точным из них является метод Лейперта — Вацлавека, основанный на хорошо изученных реакциях.

Из табл. 31 можно видеть, что данные, полученные различными исследователями с помощью разных методов, несколько отличаются друг от друга как по уровню содержания брома в крови, так и по размаху отмеченных колебаний. Отбросив крайние, как очень большие, так и очень малые значения, можно принять, что содержание брома в крови здоровых людей колеблется в пределах от 0,11 до 2,00 мг%. Это все — норма, но наиболее обычные величины от 0,15 до 1,0 мг%.

Таблица 31

Содержание брома в крови здоровых людей

Содержание брома в крови, мг%	Метод определения брома	Примечания	Автор, год
1,0—1,6 (плазма)	Гуарешн		Бернгардт и Укко (1925, 1926)
0,8—1,4 (цельная кровь)	»		
0,51—1,87	Гуарешн (модиф. Бернгардта и Укко)		Попек (Рорек, 1935)
0,8—1,4	Романа и Пинкус-сена		Пинкуссен и Романа (1929)
0,8—1,0	То же		Цондек и Бир (1931, 1932)
0,727—1,907	Романа		Сакристан и Перайта (Sakristan u. Peraita, 1933)
0,51—0,66	Кураноме		Кураноме (Kuranome 1932)
0,493	Ятса		Ятс (Jates, 1933)
0,83—1,46	»		Куастель и Ятс (Quastel a. Jates, 1934)
0,6—2,0	Ятса и Хеннели	Мужчины	Хеннели и Ятс (Henneli a. Jates, 1935)
0,6—2,5		Женщины	
0,8—1,0	Вальтера		Урехия и Ретечеану (Urechia et Retezeanu, 1933)
0,11—0,98	»	20 чел.	Те же 1934
0,86—1,25	»	10 мужчин	Боназера-Виццини (Bonasera-Vizzini, 1937)
6,0—7,0*	»	Дети	Виншевский и Кобранова (1955)
0,14—0,22	Бабиньн		
0,15—0,30	»		Укко (1934)
0,025—0,425	Бертранда		Укко (1936) Бертранд (Bertrand, 1936)

Т а б л и ц а 31 (продолжение)

Содержание брома в крови, мг%	Метод определения брома	Примечание	Автор, год
55—65*	Бертранда		Югенбург и Гуревич, (1936)
0,65—0,75	»		Те же (1938)
0,2—0,4	Карнуса		Дёрниг (Doering, 1937)
0,235—0,341	Сжигание в бомбе (по Карнусу)		
0,50—0,78	Индовина		Индовина (Indovina, 1935)
0,400	Индовина (модиф. Штери)		Кульков и Какузина (1937)
0,646 (кровь из пуповины)	Индовина (модиф. Киргофа)	8 новорожденных	Леоне и Кадеду (Leone et Cadeddu, 1940)
0,439—0,951	То же	45 детей (1—2 лет)	
0,39—1,35	Диксона	10 чел.	Диксон (Dixon, 1935)
0,20—2,00	не указан		Гюльямин и Мережковский (Guillaumin u. Meregkowsky, 1935)
0,20—0,50	Штоля и Бренкена		Массаца и Чнатти (Massazza ed Ciatti, 1935)
0,60—0,80	?		Карп и Вольфсон (Karp u. Wolfson, 1939)
0,61—1,71	?		Михайлов (1957)
0,33—1,73	Викова	170 чел.	Виков, Бруннер и Аллисон (Wikoff, Brunner u. Allison, 1940)
0,500—0,915	Титаева и Кулябко	17 чел.	Титаев и Кулябко (1955)
0,50—1,00	» »		Кутявина (1957, 1958)
0,100—0,500 (дефибрированная кровь)	Моруцци и Гуарешчи	55 чел.	Моруцци и Гуарешчи (Moruzzi ed Guareschi, 1936)
0,7—3,8	Дениже и Шелли		П. и К. Шатаньон (P. et C. Chatignon, 1936)
0,26—0,92	Белуччи	Молодые женщины	Нутти и Ници (Nutti ed Nizi, 1938)
0,20—0,80		Старые женщины	
0,23—0,76	Киргофа	Молодые мужчины	Лейперт (1935)
0,22—0,64		Старые мужчины	
0,160—0,400 (цельная кровь)	Лейперт—Вацлавека	34 чел. (10 ж. + 24 м.)	
0,180—0,450 (плазма)	» »		Нагий и Штрауб (Nagy u. Straub, 1936)
0,115—0,828	» »		Штрауб (Straub, 1940)
0,30—0,54	» »		Грюнингер (Grüninger, 1955)
0,20—0,30	» »	Взрослые	Бирюкович и Штутман (1955)
0,25—1,01	» »	Дети	
0,166—0,500	» »	13 чел.	
0,17—0,43	» »	19 ж. + 6 м.	Верховская (1957, 1958)
0,0007—0,0010 **	?		Уильямс (1960)

* Необычно высокое содержание брома в крови. ** Чрезвычайно низкое содержание брома в крови.

Следует отметить, что наличие довольно широкого диапазона в норме вполне понятно, если учесть, что содержание брома в организме и в первую очередь в крови определяется поступлением брома извне, в составе питья и пищи. Как было показано выше (см. главу II), количество брома, поступающего в организм человека, варьирует в зависимости от условий жизни человека: далеко или близко он живет от моря, какую пищу он предпочитает — мясную или растительную и, наконец, сколько соли он потребляет в день — ест ли он малосоленную, нормальную или очень соленную пищу. Не следует забывать, что поваренная соль различного происхождения — самосадочная из озер, из соляных копей Соль-Илецка, Солотвина и др. — отличаются друг от друга по содержанию брома. Что касается очень низких цифр содержания брома в крови 0,0007—0,0010 (Уильямс, 1960) — 0,025 мг% (Бертранд, 1936) или очень высоких — 6,0—7,0 мг% (Вишневский и Кобранова, 1955), а тем более 65—75 мг% (Югенбург и Гуревич, 1936), то вряд ли они являются достоверными.

Из табл. 31 можно также видеть, что установленный Цондеком и Биром размах колебаний для нормы (0,8—1,0 мг%) гораздо уже диапазона колебаний, обнаруженного другими авторами, и обусловлен, видимо, относительно небольшим числом определений. В дальнейшем, проводя работу с больными, они ошибочно оценили такие величины как 0,356—0,794, как заниженные против нормы. В этом кроется основная ошибка их представлений о специфичности бромного обмена при маниакально-депрессивном психозе.

3. Содержание брома в гипофизе и формы его существования

Многие авторы, отмечая высокое содержание брома в гипофизе, считают, что бром в гипофизе существует в виде органического соединения. Другие авторы, напротив, указывают на то, что гипофиз не отличается от других тканей ни содержанием брома, ни формой его химического существования. Необходимо рассмотреть порознь эти группы работ.

А. Обзор работ, в которых отмечается особое отношение гипофиза к брому

Бернгардт и Укко (1925, 1926) нашли, что в гипофизе содержание брома очень велико: у собак в цельной крови было 0,55—0,71 мг%, а в гипофизе — 12,5 мг%; у людей в цельной крови было 0,8—1,4 мг%, а в гипофизе — 15—30 мг%. Для определения брома авторы пользовались колориметрическим методом Гуарешчи (Guareschi, 1913).

Ульман (Uhlman, 1931, 1932) также нашел, что содержание брома в гипофизе очень высоко, особенно в его передней доле. Автор предположил, что бром в гипофизе находится в виде органического соединения и что гипофиз является железой, регулирующей бромный обмен, подобно тому, как щитовидная железа регулирует йодный обмен.

Цондек и Бир (1932, 1933) нашли, что в гипофизе человека содержится от 4,1 до 25,5 мг% брома, в крови — 0,8—1,0 мг%, а в других органах — 1—2 мг%. По мнению авторов, бром в гипофизе находится в виде бромсодержащего гормона, близкого по структуре к тироксину.

Джекобсон и Черняк (Jacobson et Cherniak, 1934) нашли следующее содержание брома в железах внутренней секреции у только что убитого быка (табл. 32).

Из таблицы видно, что авторы нашли высокое содержание брома в передней доле гипофиза, щитовидной железе и в парашитовидных желе-

зах. Хотя содержание брома в передней доле гипофиза было выше, чем в других железах, авторы уделяют основное внимание щитовидной железе, считая, что бром активно участвует в ее обмене. В более поздней работе Джекобсон (1935) установил, что между содержанием йода и брома в щитовидной железе существует определенное соотношение, причем хорошо определяемое. Джекобсон нашел, что в 1 г высушенной ткани щитовидной железы коровы содержится 857 μ йода и 238 μ брома (соотношение = 3,6 : 1). В других случаях это соотношение было такого же порядка (3 : 1). Согласно Танино (Taniino, 1931), в патологических случаях это соотношение может варьировать.

Таблица 32

Содержание брома в железах внутренней секреции быка

(По данным Джекобсона и Черняка, 1934)

Железы	Вес органа, г	Содержание брома, мг%
Гипофиз (задняя часть)	0,35	0,079
Гипофиз (передняя часть)	1,1	8,716
Щитовидная	17,0	6,691
Парашитовидная	0,16	5,887
Семенники	9,2	0,836
Печень (кусочек)	3,0	0,559

Додель, Апельгот и Бун-Хой (Daudel, Apelgot et Bui-Hoi, 1950) нашли, что содержание радиоброма в гипофизе в 344 раза больше, чем в крови. Авторы пользовались методом сжигания проб в микробомбе, который был разработан в их лаборатории (Daudel, Flon et Herczeg, 1949).

Гёнес (1947) в обзорной статье о функциях гипофиза пишет:

1. В передней доле гипофиза образуется бромсодержащий гормон, влияющий на функциональные свойства центральной нервной системы.

2. Гипофиз регулирует обмен брома в животном организме (подобно тому, как щитовидная железа регулирует обмен йода).

3. Бромсодержащий гормон является гормоном сна. В более поздней работе (1955) Гёнес не упоминает о роли брома в гипофизе, оставляя тем самым в силе свои прежние высказывания.

В обзоре А. М. Шапиро (1952) некритически излагаются идеи Цондека и Бира о бrome и его обмене в своеобразном эклектическом сочетании с некоторыми положениями, установленными в физиологических лабораториях И. П. Павлова.

Некоторые авторы до сих пор допускают существование бромсодержащего гормона в гипофизе. Но ведь существование такого гормона до сих пор никем не было подтверждено экспериментально. Более того, как будет видно из следующего раздела, исследования ряда авторов, проведенные при помощи метода меченых атомов, показали, что содержание брома в гипофизе не только не больше, чем в крови, но гораздо меньше. Наши прямые исследования показали (см. главу XI), что в гипофизе нет органически связанного брома.

Б. Обзор работ, в которых не отмечается особого отношения гипофиза к бромю

Диксон (1935) определил содержание брома в органах и тканях свиньи. Эти данные представлены в табл. 33. Для удобства мы расположили органы и ткани в порядке убывающего содержания брома и вычислили процент содержания брома в них по отношению к плазме крови.

Из табл. 33 видно, что содержание брома в гипофизе свиньи меньше, чем в крови. На основании своих данных автор пришел к выводу,

что нет оснований для предположения о накоплении брома в гипофизе или о секретировании гипофизом бромсодержащего гормона.

Лейперт и Вацлавек (1935) нашли, что как содержание брома в гипофизе, так и формы его химического существования в нем не отличаются от таковых в других тканях. Согласно авторам, бром в гипофизе находится в ионной форме, в связи с чем нет основания предполагать наличие бромсодержащего гормона в гипофизе, а также рассматривать гипофиз как железу, регулирующую бромный обмен. Авторы допускают, что гипофиз может косвенным путем влиять на содержание брома в организме, путем регулирования водного обмена. Но ведь в этом нет ничего специфического, ибо таково же влияние гипофиза и на обмен хлора.

Таблица 33

Содержание брома в различных органах и тканях свиньи

(По данным Диксона, 1935)

Орган и ткань	Содержание брома, мг%	Относительное содержание брома, %
Плазма	1,25	100
Легкие	0,55	44
Почки	0,45	36
Надпочечник	0,37	30
Семенники	0,33	26
Печень	0,30	24
Гипофиз	0,27	22
Поджелудочная железа	0,26	21
Мозг	0,19	19

Следует отметить исключительную четкость, тщательность, а также разносторонность исследований, выполненных авторами. Предложенный ими микрометод определения брома (метод Лейперта — Вацлавека), как это будет показано ниже, является одним из лучших.

Все это заставляет с особым вниманием отнестись как к данным этих авторов, так и к их заключению, полностью опровергающему упомянутую гипотезу Цондека и Бира.

Укко (1936), проводя определения брома по методу Бобиньи (Baubigny), не обнаружил высокого содержания брома в гипофизе. Свои более ранние данные (Бернгардт и Укко, 1926) об исключительно высоком содержании брома в гипофизе автор считает ошибочными. По мнению Укко, причиной ошибки явилось использование в прежних работах метода Гуарешии, который, будучи недостаточно точным, при работе с очень малым объектом (гипофиз!) дал огромную ошибку.

Биазини (Biasini, 1936) считает, что нет оснований предполагать наличие бромсодержащего гормона в гипофизе.

Моруцци (1937) нашел, что содержание брома в гипофизе невелико: у человека 0,701 мг%, у коровы 0,883 мг% (в средней и задней доле — 1,673 мг%, а в передней — 0,4 мг%). Автор полагает, что в гипофизе 65—80% брома находится в недиализуемой форме. В других органах это содержание меньше. Автор считает, что бром в гипофизе находится в виде бромтирозина, однако химических определений он не проводил. Гипотезу о том, что гипофиз — депо брома, Моруцци отвергает, так как, согласно его определениям, бром содержится во всех органах без исключения. Наряду с этим Моруцци нашел, что содержание брома в гипофизе людей зависит от возраста и пола.

Нейфельд (Neufeld, 1937) исследовал содержание брома в органах и тканях 5 человек. По содержанию брома гипофиз не отличался от других тканей. Автор считает, что нет никаких оснований приписывать гипофизу какую-то особую роль в бромном обмене. В то же время автор отметил более высокое, чем в крови, содержание брома в цитовидной железе.

Принимая во внимание малые размеры гипофиза и связанную с этим трудность химического определения содержания в нем брома, особое

значение приобретают результаты, полученные с помощью метода меченых атомов. Данные различных авторов о радиоактивности тканей, характеризующие содержание в них радиоизотопа брома (Br^{82}), выражены нами в процентах к активности крови, принятой за 100%, и представлены в табл. 34.

Из табл. 34 видно, что значения относительной активности брома, полученные различными авторами, очень схожи между собой. Так как эти значения были получены при помощи очень точной и чувствительной изотопной методики, им можно вполне доверять, принимая, что именно таким является распределение бромидов в организме животных в норме. Это следует из того, что, как нами показано ниже, распределение брома-82 полностью повторяет распределение обычного брома. Имеющиеся данные о содержании брома в некоторых органах и тканях человека показывают, что в отношении распределения бромидов человек не является исключением среди позвоночных животных. Поэтому полученные данные о соотношениях, существующих в распределении брома-82 в организме животных, в частности в различных отделах центральной нервной системы, могут быть с известной осторожностью экстраполированы на человека.

Мы не имеем возможности анализировать в этой главе все данные, касающиеся распределения брома в организме. Здесь уместно лишь отметить, что содержание брома в гипофизе невелико. Оно составляет от 35 до 60% от содержания брома в крови. Наши исследования формы химического существования брома в организме (см. главу XI) показывают также, что в гипофизе нет органически связанного брома — весь бром здесь находится в ионной форме.

Резюмируя все изложенное, следует сказать, что данные о повышенном содержании брома в гипофизе (Бернгардт и Укко, 1925, 1926; Ульман, 1931, 1932; Цондек и Бир, 1932, 1933; Джекобсон и Черняк, 1934; Додель, Апельгот и Бун-Хой, 1950) были получены недостаточно точными методами, давшими огромную ошибку при определении брома в гипофизе. В работах, выполненных при помощи более точных микрохимических методов, а также с использованием метода меченых атомов (Диксон, 1935; Лейперт — Вацлавек, 1935; Укко, 1936; Биазини, 1936; Морущи, 1937; Нейфельд, 1937; Перльман, Мортон и Чайков, 1941; Верховская, 1950, 1952, 1957, 1958; Мак и Шиплей, 1952; Яги, Мишель и Роше, 1953; Апельгот, Цайдела, Мусташи и Потуро, 1955 и др.) было показано, что никакой концентрации брома в гипофизе не происходит — содержание брома в гипофизе всегда ниже, чем в крови, но выше, чем в других отделах мозга. Наряду с этим в некоторых работах (Лейперт—Вацлавек, 1935; Верховская, 1957, 1958) было экспериментально показано, что в гипофизе нет органически связанного брома и что в последнем бром существует только в ионной форме. Тем самым была опровергнута гипотеза Цондека и Бира и некоторых других о содержании в гипофизе бромсодержащего гормона.

В связи с этим отпадает и гипотеза Цондека и Бира об особой роли гипофиза как железы, прямо регулирующей бромный обмен и имеющей специальное отношение ко сну. Следует однако отметить, что гипофиз может влиять на обмен бромидов в организме иным образом. Во-первых, будучи железой, регулирующей водный обмен в организме, гипофиз тем самым влияет на бромный и хлорный обмен. Во-вторых, следует допустить возможность влияния гипофиза на йодный и бромный обмен в щитовидной железе, учитывая, что между деятельностью гипофиза и щитовидной железой имеются теснейшие взаимоотношения и что бром имеет специфическое отношение к щитовидной железе и ее йодному обмену (Верховская и Цофина, 1953, 1958; Верховская, 1957, 1958, 1960 и данные главы XII).

Содержание Br^{82} в различных органах и тканях животных (по данным ряда авторов). Радиоактивность тканей выражена в процентах к активности крови, принятой за 100 %

Таблица 34

Условия опыта	Авторы, год		Верховская, 1950		Верховская, 1952		Мак и Шиплей (Mack и Shipley, 1952)		Жиги, Мишель, Роме (Jagi, Michel et Roche, 1953)		Верховская, 1953			
	Перльман, Мортон и Чапков (Perلمان, Morton и Chaikov, 1941)	Верховская, 1950	Верховская, 1950	Верховская, 1952	Мак и Шиплей (Mack и Shipley, 1952)	Мак и Шиплей (Mack и Shipley, 1952)	Жиги, Мишель, Роме (Jagi, Michel et Roche, 1953)	Жиги, Мишель, Роме (Jagi, Michel et Roche, 1953)	Верховская, 1953					
Вводился раствор:	KBr^{82}	NaBr^{82}	NaBr^{82}	NaBr^{82}	KBr^{82}	NaBr^{82}	NaBr^{82}	NaBr^{82}	NaBr^{82}	NaBr^{82}	NaBr^{82}	NaBr^{82}	NaBr^{82}	
Количество введенного Br^{82} , мккюри/мг	—	2	10—20	2—4,5	—	—	3,9—44,0	10—32	15—17	16—32				
Количество введенного обычного брома (носителя), мг	0,120	—	20—40	40—90	0,5	4	0,23—3,1	0,24—1,86	0,23—26,7	0,08—1,65				
Способ введения	Интраперитонеально	Подкожно	Подкожно	Интраперитонеально	Интраперитонеально	Интраперитонеально	Подкожно	Подкожно	Подкожно	Подкожно	Подкожно	Подкожно		
Животные	Крысы	Крысы	Собаки	Крысы	Кролики	Крысы	Крысы	Крысы	Морские свинки	Кролики	Собаки			
Число животных	7	19	4	11	10	24	10	72	15	5	2			
Пол	Самцы	9 самцов, 10 самок	Самцы	Самцы	Самки	Самцы		69 самцов, 3 самки	Самцы	Самцы	Самец 1			
Длительность пребывания брома в организме	3 час. 6 час.	от 30 мин. до 29 1/2 час.	от 22 до 25 час. от 45 до 48 час.	24 час.	24 час.	24 час.	15 час.	от 1 до 22 час.	16—18 час.	16—22 час.	17—18 час.			

Таблица 34 (продолжение)

Исследованные органы и ткани	Активность излучения (графа (1) — среднее значение, графа (2) — пределы колебаний)																	
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Кровь	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
Щитовидная железа	136	125	89	48	50	69	35	123	124	23—200	128±7	57—277	134±6	113—181	137±9	107—173	93	58—127
Гипофиз	44	42	58	32	30	48	36		42	22—85	55±2	34—74	64±5	46—101	37±10	26—57	50	50—
Нервы				20							60±2	45—77	63±3	43—82			70	55—86
Большие полушария (серое вещество)			20	20	20						20±1	13—30	24±1	22—28	31±4	17—26	26	22—31
(белое вещество)			23	17	17												22	17—28
Средний мозг	20	18	30	18	18	17	29	16	19	9—38	24±1	18—34	28±1	22—34	32±2	24—37	25	25—32
Гипоталамус				24	25	(весь мозг)	(весь мозг)	(весь мозг)							35±4	26—47	32	32—
Мозжечок			21	18	16						26±1	20—36	28±1	22—34	29±2	24—33	29	21—37
Продолговатый мозг			22	17							28±1	19—42	31±2	22—37	28±5	16—46	24	20—29
Спинальный мозг				21	21						38±4	25—54	27±5	18—43	19	17—20		
Печень	52	51	45	50		28	35	25	37	15—56	45±7	31—63			36±9	21—43	60	52—69
Селезенка	—	—	51	30							49±3	46—52			52±6	42—66	62	50—75
Почки (корковый слой)	59	58	52	22	17	59	65	55	62	39—110	57±5	53—62			52±5	35—63	96	92—101
Почки (мозговой слой)			94	89							118±7	112—125			80±14	43—122	163	130—197
Надпочечники	25	23	33	30		69	35	123	30	14—38	35±1	28—43	35±2	30—43			47	47—
Слизистая желудка			75	100											86±9	58—107	96	84—109

4. Влияние возраста и пола на содержание брома в различных органах и тканях животного

По этому вопросу также имеются противоречивые данные: одни авторы находят, что содержание брома в организме зависит от возраста и пола животного, другие такой зависимости не находят.

Первую группу составляют работы Цондека и Бира (1932), Нути и Ници (1938), Васильева (1948), Крылова (1955, 1958), Вишневецкого и Кабрановой (1955) и Ледо-Дунипе (1955).

Цондек и Бир (1932) нашли, что у людей содержание брома в гипофизе с возрастом убывает. Кроме того, они нашли, что в гипофизе у мужчин брома содержится больше, чем у женщин. Авторы приводят данные, представленные нами в табл. 29. обстоятельный разбор приведенных данных показывает, что выводы авторов о существовании различий, зависящих от возраста, являются ошибочными.

Нути и Ници (1938), определяя содержание брома в крови женщин и мужчин разного возраста, нашли: у молодых женщин содержание брома в крови, определенное по методу Белуччи (Belucci), колебалось от 0,26 до 0,92 мг% (среднее 0,57 мг%), у старых — от 0,20 до 0,80 мг% (среднее 0,50 мг%). У молодых мужчин содержание брома в крови, определенное по методу Киргофа (Kirchof), колебалось от 0,23 до 0,76 мг% (среднее 0,49 мг%), у старых — от 0,22 до 0,64 мг% (среднее 0,43 мг%). Авторы отмечают, что с увеличением возраста имеется тенденция к уменьшению содержания брома в крови. Однако из приведенных данных видно, что эти различия невелики (0,57 и 0,50 мг% для женщин; 0,49 и 0,43 мг% для мужчин) и вряд ли статистически достоверны. По данным Нути и Ници, содержание брома в крови у женщин выше, чем у мужчин (обратное тому, что указывается другими авторами). Но на этих различиях нельзя настаивать, во-первых, потому что они невелики, и, во-вторых, потому что содержание брома в крови женщин и мужчин определялось разными методами.

М. Ф. Васильев (1948) нашел, что среднее содержание брома в крови у 12 собак, обладавших слабым типом нервной системы, разбитых на группы по возрасту, оказалось равным: у собак в возрасте от 1 года до 2 лет — 0,25 мг%, от 3 до 6 лет — 0,24, от 7 лет и выше — 0,22 мг%.

У 28 собак, обладавших сильным типом нервной системы и разбитых на группы по возрасту, эти величины оказались равными: у собак в возрасте от 1 года до 2 лет — 0,45 мг%, от 3 до 6 лет — 0,35, от 7 лет и выше — 0,32 мг%.

Васильев считает, что содержание брома в крови у собак уменьшается с возрастом. Это заключение неверно, так как различия между 0,25, 0,24 и 0,22 мг%, а также 0,35 и 0,32 мг% лежат в пределах ошибки метода. Что касается величины 0,45 мг% и реальности ее отличия от 0,35 мг%, то о ней ничего нельзя сказать, так как нет сведений о числе животных в каждой группе и о разбросе данных. При внимательном изучении работы (см. главу VIII, стр. 124) мы убедились в ошибочности и основного вывода М. Ф. Васильева, что содержание брома в крови зависит от типа нервной системы.

О. А. Крылов (1955, 1956), пользуясь методом Титаева и Кулябка, нашел, что содержание брома в крови у щенят меняется с возрастом. В возрасте до 30—35 дней оно, как правило, ниже, чем у взрослых животных. В возрасте от 1 до 2—2,5 месяца количество брома в крови резко возрастает, а затем понижается, достигая у щенят в возрасте 3,5—4 месяцев значений, характерных для взрослых животных. Автор связывает изменения в содержании брома в крови с динамикой изменения деятельности центральной нервной системы (появлением различных рефлексов, повышенной игровой деятельностью и т. д.). К сожалению,

автор не учел, что именно в возрасте 4—5 недель щенята переходят к смешанному питанию, более богатому бромом, чем материнское молоко. Аналогичную ошибку О. А. Крылов допустил и в более поздней работе (1958), проведенной на обезьянах. Он определял содержание брома в крови у 55 обезьян разного возраста, от 6 дней жизни до 18 лет. Всего было проведено 100 анализов, результаты которых изображены на рис. 2.

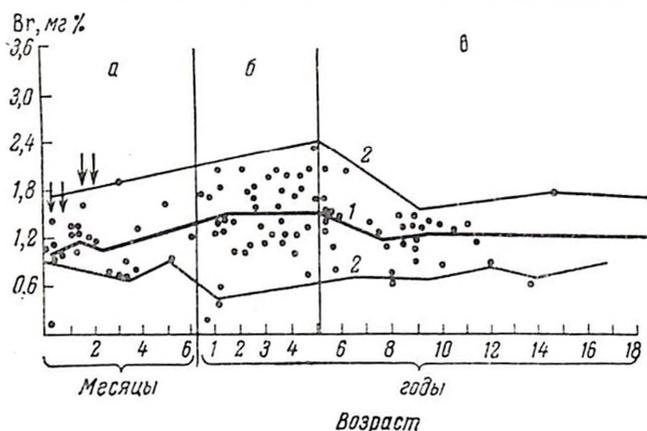


Рис. 2. Возрастные изменения содержания брома в крови в сопоставлении с развитием ориентировочно-исследовательского рефлекса и условно-рефлекторной деятельности у павианов-гамадрилов в онтогенезе.

Точки — отдельные измерения концентрации брома: 1 — среднее изменение; 2 — крайние колебания.

Первая стрелка — активная ориентировочная реакция, вторая — двигательная пищевая условная реакция, третья — исследовательская реакция, четвертая — сложные формы дифференцирования условных раздражителей: а — детеныши; б — подростки; в — взрослые (по Крылову, 1958)

Из рис. 2 видно, что хотя индивидуальные колебания очень велики, средние значения содержания брома (кривая 1) в процессе онтогенеза изменяются очень мало.

В другом опыте автор параллельно с определением брома изучал возрастные особенности высшей нервной деятельности у 11 обезьян разного возраста: у 3 взрослых, 3 подростков и 5 детенышей в возрасте от одного дня жизни до четырех месяцев. Стремясь установить связь между изменениями высшей нервной деятельности обезьян и содержанием брома в их крови, автор сопоставлял последнее с изменениями ориентировочно-исследовательского рефлекса и условно-рефлекторной деятельности вообще.

На основании своих данных автор приходит к следующим выводам:

1. Содержание брома в крови обезьян (павианов-гамадрилов) претерпевает определенные изменения. В возрасте от первых дней жизни до 2—2,5 мес. концентрация брома в крови колеблется в пределах 0,9—1,2 мг% (средний уровень 1,0 мг%). Начиная с 2—2,5 мес. содержание брома в крови и амплитуда его колебаний постепенно увеличиваются, достигая пределов 0,6—2,4 мг% (средний уровень 1,5 мг%). У взрослых животных концентрация брома в крови уменьшается до пределов 0,9—1,8 мг% (средний уровень 1,2 мг%).

2. При определенном повышении содержания брома в крови выраженность ориентировочно-исследовательской реакции и условно-рефлекторной деятельности в онтогенезе достигают развития, близкого к характеру высшей нервной деятельности взрослого животного.

3. В период более высокого содержания брома в крови (от 2,5 мес. до 5 лет) наблюдается повышенная двигательная активность животного, выражающаяся чаще всего в игровой деятельности. Начало этого периода совпадает с постепенным отходом детеныша от матери.

4. Сопоставление изменений содержания брома в крови с характером рефлекторной деятельности заставляет предположить наличие различных соединений брома (органический бром, входящий в состав гормонов, ферментов и т. п. и неорганический бром), играющих, по-видимому, различную роль в физиологических процессах».

Эти выводы автора нам представляются необоснованными и тенденциозными. Очень возможно, что содержание брома в крови у обезьян в возрасте после 2,5 мес. несколько возрастает в связи с изменением типа их питания — в этот период они помимо материнского молока начинают получать все более разнообразную пищу. Активация высшей нервной деятельности в этом возрасте, безусловно, связана с ростом и дальнейшей дифференцировкой центральной нервной системы в процессе постоянного взаимодействия животного с факторами внешней среды.

Для вывода о наличии различных соединений брома (органических и неорганических), играющих различную роль в физиологических процессах, у автора нет не только никаких экспериментальных данных, но даже и умозрительных представлений.

В этих работах О. А. Крылова сказывается то, что автор некритично отнесся к литературным данным, цитируя без оговорок Цондека и Бира. Так, в работе 1955 года он пишет: «На основании своих наблюдений (Цондек и Бир) пришли к выводу, что количество брома в крови, спинномозговой жидкости и гипофизе человека зависит от психического состояния, возраста и пола» (Крылов, 1955, стр. 255). В дальнейшем, проведя свои исследования на щенках и обезьянах, Крылов полностью солидаризируется с высказываниями этих авторов и пишет о том, что «содержание брома в крови, гипофизе, спинномозговой жидкости и других тканях у животных и человека с возрастом меняются, отражая в какой-то степени состояние центральной нервной системы на каждом этапе развития» (1958, стр. 338).

Ю. В. Вишневецкий и Кабранова (1955) нашли, что содержание брома в крови детей бывает различным в разные периоды детства. Авторы связывают эти колебания с различным функциональным состоянием коры больших полушарий мозга в эти периоды. Однако полученные ими цифры (6,0—7,0 мг%) неправдоподобно велики, во много раз превосходя данные всех известных измерений как для детей, так и для взрослых (см. табл. 31) и, несомненно, нуждаются в проверке, тем более, что они были получены с помощью не очень достоверного метода Вальтера.

Ледо-Дунипе (Ledo-Dunipe, 1955) обнаружил некоторые колебания в содержании брома в крови детей, которые он приписывает возрасту.

Рассматривая работы этой группы авторов, отметивших возрастные колебания в содержании брома в крови, приходим к выводу, что в действительности подобная зависимость между содержанием брома в крови и возрастом отсутствует. В самом деле, в одних из рассмотренных работ указанные различия в содержании брома статистически недостоверны (Цондек и Бир, 1932; Нутти и Ници, 1938; Васильев, 1948; Крылов, 1955, 1958). Другие работы неточны методически, либо по выбору материала (М. Ф. Васильев, 1948, см. главу VIII), либо по методике определения брома (Вишневецкий и Кабранова, 1955). В других причинная связь наблюдаемых изменений в содержании брома в крови была установлена произвольно и тенденциозно (Васильев, 1948; Крылов, 1955, 1958). Общим недостатком всех приведенных работ является то, что их авторы не уделяли должного внимания характеру питания подопытных животных и обследуемых людей.

Противоположные результаты, говорящие о независимости содержания брома в организме от возраста и пола, были получены рядом авторов — Бальдауфом и Пинкуссоном, Грюнгером, Верховской.

Бальдауф и Пинкуссен (Baldauf u. Pincussen, 1930), определяя содержание брома в крови людей в возрасте от 8 до 80 лет, нашли, что содержание брома не зависит от возраста.

Грюнинггер (Grüninger, 1938), пользуясь методом Лейперта—Вацлавека, определял содержание брома в крови и ликворе у детей различного возраста (включая грудных) и у взрослых. Содержание брома в крови у детей, по его данным, колебалось в пределах 0,25—1,01 мг%, в ликворе — 0,33—0,85 мг%. У взрослых содержание брома в крови было 0,20—0,30 мг%. Наблюдавшиеся различия автор не мог отнести за счет возраста. Он считал, что разброс значений связан с различным содержанием брома в пище.

Верховская (1957, 1958), пользуясь методом Лейперта—Вацлавека, нашла, что содержание брома в крови людей не зависит от пола. В крови 19 здоровых женщин (из них 16 были донорами), живущих в Москве, среднее содержание брома в крови составило $0,25 \pm 0,01$ мг% с колебаниями от 0,17 до 0,35 мг%. У 6 мужчин (из них 4 были донорами), живущих в Москве, среднее содержание брома в крови было $0,30 \pm 0,04$ мг% с колебаниями от 0,19 до 0,43 мг%. Различия в содержании брома в крови у мужчин и женщины отсутствуют, так как наблюдающаяся разница статистически недостоверна. В других исследованных органах, например в щитовидной железе, также не было обнаружено статистически достоверной разницы в содержании брома у мужчин и женщины. Никакой зависимости содержания брома в крови от возраста автору отметить не удалось: низкие и высокие значения содержания брома встречаются как у молодых, так и у пожилых людей. Все наблюдаемые различия могут быть объяснены неодинаковым содержанием брома в пище. Таким образом, следует считать установленным, что содержание брома в организме не зависит от возраста и пола животного. Представления Цондека и Бира о наличии половых и возрастных различий в содержании брома являются ошибочными.

Наряду с этим особо следует подчеркнуть зависимость содержания брома от характера питания. Это было отмечено в работах Витте и Хиллеке. Витте (Vitte, 1937), определяя содержание брома в слюне по методу Хелля и Витте (Chelle u. Vitte), нашел, что оно подвержено значительным колебаниям: в утренней слюне после завтрака (кофе с молоком без хлеба) оно составляло от 0,2 до 1,0 мг/л (от 0,02 до 0,1 мг%); в послеобеденной слюне (мясная пища) — от 1,5 до 7,1 мг/л (от 0,15 до 0,71 мг%). На основании этих данных автор пришел к выводу, что наблюдаемые колебания связаны с составом пищи. Хиллеке (Hillecke, 1952) нашел, пользуясь методом Лейперта—Вацлавека, что состав пищи крыс влияет на количество брома, выводимое с мочой. При кормлении крыс зерном с мочой выводилось в течение 5 дней вдвое меньше брома, чем за этот же срок у крыс, содержащихся на мясном рационе.

Автор связывает наблюдаемые изменения с тем, что в мясной диете присутствует поваренная соль, которая всегда содержит бром.

5. Содержание брома в крови людей, страдающих психическими заболеваниями

Вопросу изучения содержания брома в крови больных, страдающих различными психическими заболеваниями, посвящена очень большая литература. Обнаружение сдвигов в обмене брома (его содержания, скорости его поступления и выделения) при психических заболеваниях способствовало бы познанию роли и механизма действия брома в животном организме. Ведь у психически больных в ряде случаев имеет место предельное нарушение баланса между процессами возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Естественно было ожидать,

что эти нарушения отразятся, хотя бы косвенно, на обмене брома, имеющего, согласно И. П. Павлову, специальное отношение к тормозному процессу. В связи с этим мы очень внимательно изучили литературу по этому вопросу.— В части работ отмечаются изменения в содержании брома в крови при психических заболеваниях. В другой части указывается на отсутствие таковых.

Изменения в содержании брома при психических заболеваниях, обычно в сторону уменьшения, отмечались следующими авторами.

Цондек и Бир (1931, 1932) нашли, что содержание брома в крови у больных маниакально-депрессивным психозом колеблется от 0,356 до 0,794 мг% (в одном случае 1,148 мг%). По их мнению, содержание брома в крови при этом заболевании на 40—60% ниже нормы, величина которой принимается ими равной 0,8—1,0 мг%. При других психических заболеваниях они не отметили изменений в содержании брома. Однако заключение Цондека и Бира о снижении содержания брома в крови при маниакально-депрессивном психозе ошибочно, так как нормальное содержание брома в крови здоровых людей не ограничивается величинами 0,8—1,0 мг%, а колеблется в гораздо более широких пределах — от 0,11 до 2,0 мг% (см. табл. 31). Легко видеть, что полученные Цондеком и Биром цифры содержания брома в крови больных, страдающих маниакально-депрессивным психозом, приведенные в табл. 30, полностью укладываются в указанные пределы.

Сакристан и Перайта (1933) нашли, что у 13 женщин, страдавших маниакально-депрессивным психозом, содержание брома в крови колебалось от 0,161 до 0,635 мг%. У 10 человек, страдавших другими психическими заболеваниями (психоз после энцефалита, шизофрения, эпилепсия, кататония), содержание брома колебалось от 0,727 до 1,907 мг%. Эти авторы считают, что полученные ими данные подтверждают выводы Цондека и Бира о снижении содержания брома в крови при маниакально-депрессивном психозе и об отсутствии изменений уровня брома при других заболеваниях. На самом деле это не так: все полученные значения укладываются в пределы колебаний для нормы. Особенности питания больных и содержание брома в получаемой ими пище авторами не учитывались.

Климке и Хольтхаус (Klimke u. Holthaus, 1932) нашли, что у различных категорий психически больных с поражениями центральной нервной системы, при опухолях мозга, а также при психозах с моторным возбуждением содержание брома понижено. Для определения содержания брома в крови авторы пользовались методом Роман—Пинкуссена.

Трипи (Tiripì, 1933) установил понижение содержания брома в крови и моче у различных групп душевнобольных. Было обследовано 106 человек, страдающих маниакально-депрессивным психозом, меланхолией, а также находившихся в депрессивном состоянии. В более поздней работе Трипи (1936) определял содержание брома в крови и моче 93 больных, страдающих прогрессивным параличом, находившихся на разных стадиях заболевания. У большинства из них уровень брома в крови и моче не был изменен, что дало автору основание говорить о нормальном бромном обмене у этих больных. При гипоманиакальном и депрессивном состояниях, сопровождающихся бредовыми идеями, содержание брома было понижено, что автор объясняет дисфункцией гипофиза. Автор пользовался очень грубой методикой Вальтера в модификации Кондорелли (Condorelli), которая вряд ли применима для определения содержания брома в крови в норме и патологии.

Куастель и Ятс (1934) нашли, что содержание брома в крови у душевнобольных ниже, чем у здоровых людей. Наряду с этим авторы нашли, что при приеме NaBr содержание брома в крови у здоровых и душевнобольных повышается в одинаковой мере. Одинакова и скорость

выведения из крови бромидов, введенных внутривенно, т. е. интенсивность обмена брома в крови при психических заболеваниях не меняется.

Хеннелли и Ятс (1935) определяли содержание брома в крови, пользуясь собственной методикой. Содержание брома колебалось у здоровых мужчин от 0,6 до 2,0 мг%, у женщин — до 2,5 мг% (что авторы связывают с разными периодами менструального цикла). У психически больных средние величины содержания брома во всех случаях лежали ниже средних величин для нормы. Однако установить связь с характером психического заболевания авторам не удалось.

Штрауб (Straub, 1935) нашел, что при циркулярном неврозе содержание брома в крови ниже, чем в норме. Уменьшение содержания наблюдалось в 60—70% случаев и составляло 30—70%.

Нагий и Штрауб (1935, 1937) нашли, что в 12-ти случаях из 20 у больных, страдавших циркулярным неврозом, содержание брома в сыворотке было на 30—70% ниже нормы. Однако авторы отмечают, что снижение содержания брома в крови не играет никакой роли в патогенезе циркулярного психоза. Авторы определяли бром по методу Лейперта — Вацлавека. В 4 случаях паралича и в 5 случаях шизофрении, так же как и у 6 здоровых людей, содержание брома в крови было в пределах нормы.

Урехия и Ретцеану (1933), пользуясь методом Вальтера, нашли, что содержание брома в крови у больных, страдающих маниакально-депрессивным психозом, ниже нормы, принимаемой авторами, равной 0,8—1,0. В другой работе (1935) эти же авторы, обследовав 80 психически больных, нашли содержание брома в крови у 21 больного, страдавшего циркулярным психозом, равным 0,68—0,82 мг% (в среднем 0,72 мг%), а у 17 человек с другими психическими заболеваниями — 0,78—0,90 мг% (в среднем 0,81 мг%). Кроме того, авторы изучали 18 больных, страдавших маниакально-депрессивным психозом. У этих больных в меланхолической фазе наблюдалось снижение содержания брома. При выявлении симптомов шизофрении содержание брома возрастало. Изучение распределения брома в организмах больных с гемипараличами показало, что содержание брома в здоровой и парализованной половинах тела одинаково. В своей последней работе по бром у Урехия и Ретцеану (1940) привели обширный материал, неизменно указывающий на снижение уровня брома в крови при ряде психических заболеваний. Однако все цифры, приведенные авторами, укладываются в пределы колебаний содержания брома в крови для нормы (0,11—2,00 мг%). Они даже не находятся у нижней границы. Таким образом, вывод авторов о понижении содержания брома в крови при психических заболеваниях не является обоснованным.

Массаца и Чиатти (1934, 1935) определяли содержание брома в крови и спинномозговой жидкости у психически больных. Авторы пользовались методом Штоля и Бренкена (Stoll u. Brenken) в комбинации с методом Романа. Они нашли у 8 больных, страдавших маниакально-депрессивным психозом, содержание брома равным 0,144—0,579 мг%, у 11 больных с маниакальным или депрессивным синдромом — от 0,097 до 0,490 мг%; у 6 больных шизофренией — 0,270—0,428 мг%. У страдавших другими психическими заболеваниями содержание брома в крови колебалось в этих же пределах. Можно видеть, что все эти колебания находятся в пределах нормы (0,11—2,0 мг%). Авторы, однако, считали, что нормальное содержание брома в крови колеблется в пределах от 0,20 до 0,50 мг%, и следовательно, при маниакально-депрессивном психозе наблюдается понижение содержания брома в крови.

Цондек и Трипи (1938), отстаивая свою точку зрения об исключительном поведении брома при маниакально-депрессивном психозе, провели исследование бромного обмена при постоянной диете у людей

с нормальной психикой, у больных маниакально-депрессивным психозом, а также у страдающих психопатией в дистимической фазе. Авторами были получены следующие результаты: при введении в организм бромистого калия содержание брома в крови у здоровых людей повышается в течение 2—3 дней, тогда как у пациентов, страдающих маниакально-депрессивным психозом, содержание брома повышается в течение 6 час., а в последующие 2 часа возвращается к норме. Согласно авторам, в моче у здоровых людей содержание брома повышается при уменьшении его содержания в крови. У больных, страдающих маниакально-депрессивным психозом, содержание брома в моче остается без изменений. У дистимических психопатов содержание брома в крови достигает максимума через 8 час. после введения; в течение 16 час. оно остается высоким, после чего в течение 56 час. возвращается к норме. Повышение содержания брома в моче происходит в течение 48 час. (после введения); нормальное содержание устанавливается через 56 час. Эти данные представляются мало вероятными в свете известных ныне фактических материалов и современных представлений о динамике поступления брома в организм.

В заключение подробно рассмотрим работу Бирюкович и Штутман (1955) «Обмен брома при маниакально-депрессивном психозе», представляющую особый интерес, так как она выполнена при помощи очень точной методики и на относительно большом материале. Авторы определили содержание брома в крови у 13 здоровых людей и у 30 человек, страдавших маниакально-депрессивным психозом. В некоторых случаях авторам удалось получить исключительно ценный материал — данные о содержании брома в крови у одних и тех же больных, находящихся то в состоянии ремиссии (30 человек), то в маниакальном состоянии (у 13 человек из 30), то в состоянии депрессии (также у 13 человек из 30). Содержание брома определялось по микрометоду Лейперта—Вацлавека, которым один из авторов (Ц. М. Штутман) владеет в совершенстве (см. Штутман, 1954). Авторы пришли к следующему заключению: «Характерным для маниакально-депрессивных больных, находящихся как в состоянии ремиссии, так и в состоянии болезненного приступа (маниакального и депрессивного) является низкое содержание брома в крови. При этом, как правило, в период болезненного приступа количество брома в крови меньше, чем во время ремиссии. Только в единичных случаях и в болезненном приступе обнаружено относительно нормальное содержание брома. В период ремиссии может наступать временная нормализация количества брома в крови, однако это явление носит неустойчивый характер. При более длительных и стойких ремиссиях относительная нормализация содержания брома в крови выражена больше, чем при коротких ремиссиях. В ряде случаев отмечается особенно резкое снижение содержания брома в крови в период приближения приступа. В таких случаях содержание брома в крови у некоторых больных может быть очень малым». Однако детальное рассмотрение всего собранного этими авторами материала приводит нас к нескольким выводам.

Свои данные Бирюкович и Штутман представили в виде пяти таблиц. В первой из них приводятся данные о содержании брома в крови 13 здоровых людей (результаты 13 анализов), во второй — 30 больных, находящихся в состоянии ремиссии (результаты 122 анализов), в третьей — 13 больных, находящихся в маниакальном состоянии (результаты 21 анализа), в четвертой — 13 больных, находящихся в состоянии депрессии (результаты 32 анализов). В последней таблице авторы приводят данные, полученные при обследовании одних и тех же больных на разных стадиях заболевания.

Для удобства сравнения материала мы, разбив его на классы.

Содержание брома в крови здоровых людей и страдающих маниакально-депрессивным психозом в состоянии депрессии, ремиссии и маниакальном (По данным Бирюкович и Штутман, 1955).
В нижней строке приведены сведения о числе авторов, находивших содержание брома в крови у здоровых людей в этих же пределах

Состояние обследуемых	Содержание брома в крови, мг%									Общее число анализов (единичных и повторных)	Число обследованных людей
	0,015—0,050	0,051—0,100	0,101—0,150	0,151—0,200	0,201—0,250	0,251—0,300	0,301—0,350	0,351—0,400	0,401—0,450		
Норма (согласно Бирюкович и Штутман)	Число определений									13	13
Депрессия	3	17	9	3	5	2	1	1		32	13 (из 30)
Ремиссия	2	11	25	47	19	10	6	2		122	30
Маниакальное состояние	5	9	5	1	1					21	13 (из 30)
Норма (согласно литературным данным) число авторов	1	10			18	16	18			Всего: 13 анализов у 13 здоровых людей 175 анализов у 30 больных людей	

объединили данные первых четырех таблиц в табл. 35, из которой видно, что содержание брома в крови у больных, находящихся в разных состояниях (депрессии, ремиссии, маниакальном), колеблется в одних и тех же пределах. Несколько больший разброс значений для состояния ремиссии обусловлен большим числом измерений, произведенных у больных в этом состоянии по сравнению с другими (122 измерения по сравнению с 32 и 21 измерениями).

Большая часть значений содержания брома у больных во всех состояниях лежит выше нижней границы для нормы, отмеченной самими авторами (103 определения из 175, что составляет 59%). Если же за нижнюю границу нормы, в соответствии со всеми литературными данными (см. табл. 31), принять 0,110 мг%, то число таких значений будет еще больше (148 определений из 175, что составляет около 85%). Таким образом, очень низкие значения содержания брома у больных наблюдались в 27 случаях из 175, что составляет всего 15,4%. Правда, один автор (Бертранд, 1936) находил у людей в норме величины от 0,025 до 0,425 мг%, что уже полностью соответствует диапазону значений, наблюдавшихся Бирюкович и Штутман у больных.

Авторы, к сожалению, даже не упоминают о режиме питания обследованных больных. Между тем известно (Гиляровский, 1954), что у подобных больных часто наблюдается резкое снижение аппетита, а иногда и полный отказ от еды, чем и можно объяснить очень низкое содержание брома в крови, наблюдавшееся в 15% случаев.

Данные авторов о содержании брома в крови одних и тех же больных, находившихся в течение двух с половиной лет в разных состояниях, приведены в табл. 36.

На основании приведенных данных авторы делают вывод о том, что во время ремиссии содержание брома обычно бывает выше, чем во время приступов. Однако, когда мы дополнили табл. 36 данными авторов о размахе индивидуальных колебаний содержания брома в разных состояниях у каждого из обследованных больных (табл. 37), оказалось, что этот вывод авторов основан на недоразумении. Из табл. 37 видно, что содержание брома в крови у отдельных больных, находящихся в

Таблица 36

Содержание брома в крови больных, страдающих маниакально-депрессивным психозом, во время ремиссии, в маниакальной и депрессивной фазах (из Бирикович и Штутман, 1955)

№ п/п	Фамилия больного	Содержание брома в крови, мг %			Число определений		
		в состоянии ремиссии	в маниакальной фазе	в депрессивной фазе	в состоянии ремиссии	в маниакальной фазе	в депрессивной фазе
1	А-я	0,288	0,153	0,132	8	2	3
2	Р-ва	0,142	0,123	0,093	4	2	1
3	Б-ко	0,134	—	0,066	5	—	1
4	Ч-на	0,179	—	0,105	4	—	2
5	Г-н	0,233	—	0,183	4	—	2
6	Г-рг	0,204	0,133	0,106	2	1	1
7	Т-я	0,165	0,108	—	3	1	—
8	Д-ч	0,159	0,115	—	2	6	—
9	С-к	0,190	—	0,149	3	—	5
10	К-ко	0,153	—	0,143	3	—	11
11	К-кая	0,259	—	0,178	2	—	2
12	Ш-ц	0,139	0,273	—	1	1	—
13	Ф-н	0,192	—	0,226	2	—	1

Таблица 37

Границы колебаний содержания брома в крови больных, страдающих маниакально-депрессивным психозом, во время ремиссии, в маниакальной и депрессивной фазах (по данным Бирикович и Штутман, 1955)

№ п/п	Фамилия больного	Содержание брома в крови, мг %			Число определений		
		в состоянии ремиссии	в маниакальной фазе	в депрессивной фазе	в состоянии ремиссии	в маниакальной фазе	в депрессивной фазе
1	А-я	0,288 (0,166—0,400)	0,153 (0,148—0,159)	0,132 (0,126—0,140)	8	2	3
2	Р-ва	0,142 (0,080—0,246)	0,123	0,093	4	2	1
3	Б-ко	0,134 (0,086—0,212)	—	0,066	5	—	1
4	Ч-на	0,179 (0,045—0,314)	—	0,105 (0,102—0,108)	4	—	2
5	Г-н	0,233 (0,190—0,266)	—	0,183 (0,144—0,233)	4	—	2
6	Г-рг	0,204 (0,182—0,226)	0,133	0,106	2	1	1
7	Т-я	0,165 (0,146—0,200)	0,108	—	3	1	—
8	Д-ч	0,157 (0,154—0,160)	0,115 (0,080—0,151)	—	2	6	—
9	С-к	0,190 (0,133—0,239)	—	0,149 (0,106—0,173)	3	—	5
10	К-ко	0,153 (0,100—0,212)	—	0,143 (0,066—0,182)	3	—	11
11	К-кая	0,259 (0,133—0,386)	—	0,178 (0,172—0,184)	2	—	2
12	Ш-ц	0,139	0,273	—	1	1	—
13	Ф-н	0,192 (0,186—0,198)	—	0,226	2	—	1

состоянии ремиссии, колеблется в широких пределах, перекрывая в ряде случаев низкие значения, наблюдавшиеся в депрессивном или маниакальном состояниях. Вот почему нельзя безоговорочно согласиться с выводами авторов, что: «как правило, в период болезненного приступа количество брома в крови меньше, чем во время ремиссии». Особое внимание следует обратить на неодинаковую достоверность данных, полученных при однократном и многократном определении брома. Установленное в двух случаях ремиссии высокое содержание брома в крови (у б-ной № 11 — 0,386 мг% и у больной № 1 — 0,400 мг%) может быть результатом самовольного приема больными бромидов. По опыту работы в госпитале мы знаем, что такие случаи иногда бывают и уследить за ними нелегко.

Трудно согласиться с авторами и в том, что «в ряде случаев отмечается особенно резкое снижение содержания брома в крови в период приближения приступа».

Расположив данные 175 анализов для больных, находящихся в разных фазах заболевания, во времени, мы не смогли обнаружить понижения содержания брома в крови в период, предшествующий приступу. Но при таком расположении материала нам бросилось в глаза большее число низких цифр содержания брома в зимние месяцы, а также в апреле 1952 г., феврале-марте 1953 г. и в марте-апреле 1954 г., что, может быть, следует отнести за счет питания, бедного овощами в зимне-весенние месяцы.

Для наглядности данные о содержании брома в крови больных, страдающих маниакально-депрессивным психозом в стадии ремиссии в зависимости от времени года, представлены в табл. 38.

Таблица 38

Содержание брома в крови людей, страдающих маниакально-депрессивным психозом в стадии ремиссии в зависимости от времени года (по данным Бирюкович и Штутман, 1955)

Время года (месяцы)	Содержание брома в крови, в мг% (указано число анализов)				Число анализов	Значение «приведенного среднего арифметического» содержания брома, мг%
	0,000—0,100	0,101—0,200	0,201—0,300	0,301—0,400		
XII—II	5	19	6	1	31	0,127
III—V	5	25	8	1	39	0,163
VI—VIII	3	12	8	3	26	0,192
IX—XII	1	15	7	3	26	0,196
Число анализов . . .	14	71	29	8	122	

Из табл. 38 видно, что в Киеве в зимнее время (декабрь—февраль) у большого числа больных, обследованных в стадии ремиссии, наблюдаются более низкие значения содержания брома в крови (0,127 мг%), чем весной в марте—мае (0,163 мг%), и тем более летом (0,192 мг%) и осенью (0,196 мг%).

Таким образом, из рассмотрения данных, приведенных в работах данной группы авторов, следует, что хотя у людей, страдающих маниакально-депрессивным психозом, и наблюдается относительно низкое содержание брома в крови, оно все же находится в пределах колебаний, отмеченных для нормы (0,11—2,00 мг%).

Не меньшее число работ прямо свидетельствует об отсутствии изменений в содержании брома в крови при психических заболеваниях.

Так, Флейшхаккер и Шнейдерер (1932) не нашли никаких различий в содержании брома в крови людей в норме и при маниакально-депрессивном психозе. Убедившись в этом, они проанализировали методическую часть работы Цондека и Бира и нашли очень много недочетов в методике Романа — Пинкуссена, которой пользовались Цондек и Бир. Опубликование критической работы Флейшхаккера и Шнейдерера (1933) вызвало появление целой серии работ, посвященных методике определения малых количеств брома.

Бигони (Bigoni, 1934), определяя по методике Бернгардта и Укко содержание брома в крови у больных маниакально-депрессивным психозом, нашел, что количество брома у этих больных не отличается от нормы.

Понек (1935) исследовал по методу Бернгардта и Укко содержание брома в крови у здоровых, нервнобольных и психически больных людей (всего 310 человек). У нормальных людей эта величина колебалась от 0,51 до 1,87 мг%, причем повторные определения у одних и тех же людей обнаружили незначительные колебания. Особых различий, связанных с полом или возрастом, не было отмечено. У больных содержание брома колебалось в пределах от 0,38 до 1,8 мг% без каких бы то ни было закономерных отличий для отдельных заболеваний, в том числе и для маниакально-депрессивного психоза. Из приведенных цифр, полученных при помощи одной и той же методики, можно видеть, что содержание брома у больных колеблется в тех же пределах, что и у здоровых.

Боназера-Виццини (Bonasera-Vizzini, 1937; цит. по Кривскому, 1940) определял по методу Вальтера содержание брома в крови и моче у 10 здоровых и 110 больных мужчин, страдавших генуинной эпилепсией, в разные моменты заболевания: в светлые промежутки, непосредственно перед припадками и спустя определенное время после него (от 5 до 90 мин.). В крови здоровых мужчин содержалось от 0,86 до 1,25 мг%, а в моче — от 0,70 до 1,0 мг% брома.

Автор разделил всех больных на три группы, в зависимости от применявшейся терапии. Группа I (40 больных) получала люминал. Группа II (50 больных) не получала медикаментов. Группа III (20 больных) получала бром. У больных I группы в светлые промежутки в крови было обнаружено 0,88—1,2, а в моче 0,56—0,80 мг% брома. У больных II группы в светлые промежутки содержание брома в крови равнялось 0,68—0,92, в моче — 0,56—0,80 мг%. У больных III группы, получавших бром, содержание его в крови колебалось от 1,0 до 2,0 мг%. После приступов наблюдалось незначительное понижение содержания брома. Вывод автора, что изменение количества брома в крови у больных I и II групп свидетельствует о функциональной слабости передней доли гипофиза, вряд ли можно считать обоснованным. Содержание брома в крови у больных первой (0,88—1,2 мг%) и второй групп (0,68—0,92 мг%) колеблется почти в тех же пределах, что у здоровых людей (0,86—1,25 мг%). То же наблюдается и в отношении содержания брома в моче.

Лейперт и Вацлавек (1935) определяли при помощи предложенного ими метода содержание брома в крови больных, страдавших психическими заболеваниями. За полгода до исследования больные (21 человек) не получали медикаментозного брома. Одновременно контролировался обмен хлора. Наряду с кровью и мочой в ряде случаев исследовалась спинномозговая жидкость. Согласно этим авторам, содержание брома в крови больных колебалось от 0,122 до 2,285 мг%, т. е. в пределах нормы. Авторы установили, что бром в организме больных, страдающих психическими заболеваниями, не отличается ни химически, ни физически от брома, циркулирующего в крови здоровых людей. Он циркулирует в виде бром-иона, физико-химическое состояние которого

точно такое же, как и бром-ионов в водном растворе. Авторы считают, что наблюдающееся иногда уменьшение содержания брома в крови у больных ни с чем специфически не связано, а происходит чисто механически, вследствие меньшего поступления его в организм из-за упадка питания.

Диксон (1935) нашел, что содержание брома в крови 10 здоровых людей колебалось от 0,39 до 1,36 мг%. У 12 больных, страдавших маниакально-депрессивным психозом и не получавших терапевтического брома в течение 6 предшествующих месяцев, содержание брома колебалось от 0,28 до 1,76 мг%. Обработав данные Диксона статистически, мы нашли средние величины содержания брома: для нормы $0,73 \pm 0,09$ мг%, для больных $0,77 \pm 0,14$ мг%. Из этих цифр видно, что никакого сдвига в содержании брома в крови при маниакально-депрессивном психозе не происходит. Согласно Диксону, содержание брома в тканях зависит от содержания его в пище.

Укко (1936) определял содержание брома в крови у 10 больных, страдавших маниакально-депрессивным психозом. Количество брома, определенное по методике Бобиньи, несколько видоизмененной автором, оказалось как в крови, так и в моче у всех 10 больных в пределах нормы (в крови 0,15—0,35 мг%).

П. и К. Шатаньон (1936_{1,2}) определяли бром в крови по методике Дениже и Шелли. Количество брома в крови как у здоровых, так и у больных людей колебалось в пределах от 0,7 до 3,8 мг%; в частности, при маниакально-депрессивном психозе — от 0,3 до 3,7 мг%.

Бергонци (Bergonzi, 1936) определял бром в крови больных, страдавших маниакально-депрессивным психозом, йодометрическим методом — после озоления крови и извлечения брома хлороформом. Считая, что часть брома присутствует в виде органического соединения, автор производил определение как органического, так и неорганического брома в крови. При маниакально-депрессивном психозе количество брома в обеих фракциях крови не обнаружило отклонений от нормы.

Мейер и Шлиенц (Meier u. Schlientz, 1936) определяли содержание брома в крови у 2000 больных, страдавших различными психическими заболеваниями, в том числе и маниакально-депрессивным психозом. Авторы пришли к выводу, что никакой зависимости между количеством брома в крови и формой психического заболевания не имеется. Полученные у некоторых больных высокие цифры содержания брома объясняются или предшествовавшей бромной терапией или же повышенным содержанием брома в пище.

Ангрисани (Angrisani, 1938) на основании определения содержания брома в крови, ликворе и моче у 83 душевнобольных пришел к выводу, что количество нативного брома в организме не зависит ни от характера заболевания, ни от его этиологии.

При детальном обследовании больных, страдающих различными психическими заболеваниями, в большинстве случаев были найдены величины содержания брома, укладывающиеся в диапазон колебаний, свойственных норме. Так, Хартнер (Hartner, 1934) нашел, что содержание брома при прогрессивном параличе составляет 0,4—0,5 мг%, при шизофрении 1,2—1,3 мг%, при психозах 0,25—0,86 мг%, т. е. во всех случаях не выходит за пределы нормы. Штрауб (Straub, 1935) также нашел, что содержание брома в крови при прогрессивном параличе и шизофрении не отличается от нормы. Кульков и Какузина (1937) нашли, что содержание брома в крови колеблется при шизофрении от 0,100 до 0,400 (и выше) мг%, при эпилепсии — от 0,140 до 0,220 мг%; при энцефалите содержание брома было равно 0,83 мг%; эти колебания также укладываются в пределах нормы.

Николаев (V. Nicolajev, 1937) изучал проницаемость гемато-энцефалического барьера для брома у 400 шизофреников. Автор нашел по-

вышение проницаемости в 30 случаях (что составляет 7,5%), нормальное значение в 257 случаях (64,3%) и понижение в 113 случаях (28,2%). Можно видеть, что распределение случаев хорошо укладывается в нормальную гауссовскую кривую.

Кармикель, Рейнгольд и Линдер (Carmichael, Reingold a. Linder, 1935), обследовав 80 больных, страдающих шизофренией (в возрасте 17—74 лет), нашли, что проникновение бромидов в мозг сильно варьирует у отдельных больных, но что эти колебания не выходят за пределы нормы. Согласно их данным, значение коэффициента проницаемости и его сдвиги никак не связаны с состоянием больного.

Салинас (Salinas, 1946) изучал проницаемость мозга для бромидов при различных заболеваниях. Исследования были проведены на 215 пациентах, у которых определялось содержание брома в ликворе, полученном при субокципитальной и люмбальной пункциях. Разница определялась в процентах. При старческом слабоумии и маниакально-депрессивном психозе были получены нормальные значения. В 4 случаях после энцефалита наблюдалось ясное уменьшение проницаемости. При параличе наблюдалось некоторое увеличение проницаемости, достигающее 25% нормальной величины. Уменьшения никогда не наблюдалось. У больных, страдавших алкоголизмом, олигофренией и шизофренией, получались очень различные величины проницаемости. Согласно автору, у больных, страдавших шизофренией, ни возраст, ни длительность болезни не сказывались на этой величине.

Кирпен (Kirpen, 1944) обследовал 1000 пациентов, страдавших различными психическими заболеваниями и лечившихся бромом, на содержание брома в крови. Автор определял бромиды по методу Катценельбогена и Царского (Katzenelbogen и Czarski). У 877 человек (т. е. у 87,7%) автор нашел содержание брома ниже 25 мг%. Так как автор рассматривает эти величины как нормальные для людей, леченных бромом, то в дальнейшем этот материал он не анализировал. У 97 человек, леченных бромом, содержание брома в крови колебалось от 25 до 150 мг%, а у 26 человек — от 150 мг% и выше. По характеру заболевания эти случаи распределяются так, как показано в табл. 39.

Из таблицы видно, что при некоторых условиях, например при бромировании, и у психически больных может наблюдаться очень высокое содержание брома в крови.

При определении содержания брома в крови эпилептиков всегда необходимо помнить, что почти все больные, страдающие этим заболеванием, принимали препараты брома.

Анализируя материалы различных авторов и сопоставляя имеющиеся данные, мы пришли к заключению, что утверждение Цондека и Бира и ряда других авторов об уменьшении содержания брома в крови при психических заболеваниях является ошибочным. Содержание брома в крови психически больных лежит в пределах нормы (0,11—2,00 мг%), установленной многочисленными исследователями, но ниже нормы (0,8—1,0 мг%), ошибочно установленной Цондеком и Биром. При маниакально-депрессивном психозе не происходит никаких изменений в бромном обмене. Если иногда наблюдаются очень низкие, но все же лежащие в пределах нормы, значения содержания брома в крови, то они обусловлены меньшим поступлением бромидов в организм, связанным с общим упадком питания, а не с чем-либо специфическим, имеющим отношение к бромному обмену. Условия поступления, распределения и выделения брома не меняются.

Противоречивые результаты, полученные разными авторами, объясняются несколькими причинами. В одних случаях ошибки исследователей обусловлены применением недостаточно точных методов определения брома, в других — авторы, исходя только из собственных, обычно

малочисленных контрольных определений, очень суживали границы содержания брома в крови в норме, что вводило их в заблуждение при истолковании данных о содержании брома в крови больных. В очень многих случаях данные авторов грешат в отношении статистической

Таблица 39

Распределение случаев с высоким содержанием брома в крови у больных, леченных бромом, в соответствии с характером заболевания
(по данным Киппена, 1944)

Диагноз	Число больных с содержанием брома в крови				всего больных	%
	от 25 до 150 мг %	в % к общему числу больных (1000 чел.)	от 150 мг % и выше	в % к общему числу больных (1000 чел.)		
Dementia praecox	22	2,2	5	0,5	27	2,7
Маниакально-депрессивный психоз	15	1,5	3	0,3	18	1,8
Involucional	9	0,9	1	0,1	10	1,0
Алкоголизм с психозами и без психозов	8	0,8	3	0,3	11	1,1
Психозы с артериосклерозом мозга	8	0,8	1	0,1	9	0,9
Сенильное и пресенильное состояние	8	0,8	1	0,1	9	0,9
Парезы	7	0,7	0	0,0	7	0,7
Психоневрозы	5	0,5	1	0,1	6	0,6
Эпилептические психозы	1	0,1	2	0,2	3	0,3
Бромные психозы	0	0,0	6	0,6	6	0,6
Miscellaneous	14	1,4	3	0,3	17	1,7
Всего	97	9,7	26	2,6	123	12,3

достоверности. Разница между опытом и контролем зачастую оказывается лежащей в пределах ошибки опыта, т. е. нереальной, или статистически недостоверной. И, наконец, реальная разница в цифрах опыта и контроля, по-видимому, имеет в ряде случаев действительной причиной совсем не ту, которую без достаточного основания, а иногда произвольно, принимают некоторые авторы, не учитывающие, например, характер питания больных.

Проведенный нами анализ литературных данных позволяет утверждать, что при психических заболеваниях не происходит никаких специфических сдвигов бромного обмена. Наблюдающиеся иногда низкие значения содержания брома объясняются упадком питания больных, что часто имеет место при этих заболеваниях.

6. Содержание брома в крови людей при некоторых эндокринных и общих заболеваниях

Цондек и Бир (1932), производя обследование 150 больных, госпитализированных по поводу нефрита, сердечных болезней, карциномы, туберкулеза, инфекционных заболеваний, опухолей гипофиза, базедовой болезни, анемии и т. д., нашли, что содержание брома у них в крови не отличается от нормы.

Джекобсон и Черняк (1934) определяли содержание брома в крови людей при ряде заболеваний. Данные, полученные ими, приведены в табл. 40.

Таблица 40

Содержание брома в крови людей при некоторых заболеваниях
(по данным Джекобсона и Черняка, 1934)

Название болезни	Возраст больных	Содержание брома, мг %	Средние значения, мг %
Базедова болезнь	14 лет	0,679	1,033 (0,679— 1,528)
	18 »	0,838	
	20 »	1,498	
	23 года	0,799	
	36 лет	0,853	
	36 »	1,528	
Базедовический зоб	39 »	1,038	0,709
Ахилия желудка	43 года	0,759	
Гипотиреондизм	?	0,719	1,038
	41 год	0,700	
Болезнь de-Graba	?	1,078	1,163
	36 лет	0,998	
	—	0,799	
	—	1,528	

Из табл. 40 можно видеть, что хотя содержание брома относительно высоко, оно во всех случаях укладывается в диапазон значений, встречающихся у здоровых людей (см. табл. 31). Следует отметить также, что при базедовой болезни, например, часто наблюдается значительное повышение аппетита, обуславливающее увеличение количества брома, поступающего в организм с пищей.

Югенбург и Гуревич (1936) определяли содержание брома в крови при базедовой болезни по методу Бертрама (Berthram). Согласно авторам, содержание брома в крови здоровых людей равно 55—65 мг% (очень высокие значения, вероятно опечатка! — И. В.), а йода — 17—21 γ%. Больных базедовой болезнью по содержанию брома в крови можно расположить в вариационный ряд следующим образом (табл. 41).

Таблица 41

Содержание брома в крови больных базедовой болезнью
(по данным Югенбург и Гуревич, 1936)

Содержание брома в крови, мг%	55—65	66—75	76—85	86—95	96—105	125	130
Число больных	4	7	12	6	1	1	1

Авторы пришли к следующим заключениям: а) у большинства больных базедовой болезнью наблюдается сильная гипербромемия; б) содержание брома в крови не связано с тяжестью заболевания.

В более поздней работе Югенбург и Гуревич (1938), изучая изменение бромного и хлорного обмена при заболеваниях гипофиза под влиянием рентгенотерапии, нашли, что содержание брома в крови при гипофизарном ожирении и при акромегалии до лечения имеет следующие значения (табл. 42).

Как и в предыдущей работе, бром в крови определялся по методу Бертрама. Согласно данным авторов, содержание брома в норме равно 0,65—0,75 мг% (т. е. почти в 100 раз меньше, чем в предыдущей работе (!), однако это нигде не оговорено.— И. В.).

Таблица 42

Содержание брома в крови больных, страдающих гипофизарным ожирением и акромегалией
(по данным Югенбург и Гуревич, 1938)

Заболевание	Число больных	Возраст	Содержание брома, мг%	
			пределы колебаний	среднее
Гипофизарное ожирение	6	от 15 до 58 лет	0,69—1,79	1,11
Акромегалия	19	от 19 до 49 лет	0,70—1,96	1,08

Из табл. 42 видно, что содержание брома в крови при гипофизарном ожирении и акромегалии не отличается от значений для здоровых людей (0,11 до 2,00 мг%). Однако авторы данной работы, исходя из того, что, согласно их данным (1938), содержание брома в крови в норме равно 0,65—0,75 мг%, приходят к иному заключению: «На нашем материале не удастся установить какую-либо разницу в содержании брома в крови у больных в зависимости от клинической картины заболевания: и при акромегалии и при гипофизарном ожирении уровень брома в крови достигает высоких цифр, причем уровень этот был тем выше, чем тяжелее было общее состояние, чем сильнее были головные боли, сонливость, безразличие к окружающему. Наоборот, в четырех случаях, где общее состояние было не столь тяжелым, где была сохранена работоспособность и явления повышения внутричерепного давления были выражены не так резко, уровень брома в крови не отличался от нормального».

Облучение гипофиза рентгеновскими лучами, по данным авторов, вызывало у больных снижение содержания брома в крови до нормы. Если содержание брома в крови у больных не было увеличено, то облучение не оказывало никакого действия на уровень брома. Рентгенотерапия не влияла на хлорный обмен. На основании полученных данных авторы приходят к выводу, что гипофиз играет существенную роль в регуляции бромного обмена. На хлорный обмен регулирующая роль гипофиза, согласно авторам, не распространяется.

К выводам Югенбург и Гуревич следует отнестись, по-видимому, с большой осторожностью. Принятый авторами в качестве нормы диапазон содержания брома в крови (0,65—0,75 мг%) значительно уже установленного большинством исследователей (0,11—2,0 мг%). Установленные же авторами в 1936 г. нормы содержания брома в крови здоровых людей (55—65 мг%) заставляют думать о грубой методической ошибке или незамеченной авторами опечатке.

Биргер и Зильберштейн (1938) нашли, что у детей, страдающих конгенитальным сифилисом, содержание брома в плазме понижено (0,131—0,283 мг%). Авторы считают, что это объясняется повреждением нервного центра, регулирующего содержание брома. В результате соответствующего лечения этот центр восстанавливается и содержание брома увеличивается до 0,200—0,416 мг%. Наблюдающееся повышение не зависит, по мнению авторов, от алиментарного брома. С выводами авторов трудно согласиться. Во-первых, обнаруженные ими величины содержания брома лежат в пределах нормы. Во-вторых, нет никакого центра,

регулирующего бромный обмен. В-третьих, вряд ли увеличение брома в сыворотке не зависит от питания.

Крючкова и Островская (1954) показали, что у грудных детей с ослабленной нервной системой (пониженная условнорефлекторная деятельность, плохой аппетит, малый прирост в весе) брома в крови содержится меньше, нежели у нормально развивающихся детей сверстников. Нам представляется, что в этом случае объяснение должно быть иным. Ведь авторы в своей работе прямо говорят о плохом питании детей, а следовательно, и о недостаточном поступлении бромидов с пищей.

Лсоне и Лишерри (Leone ed Lischeri, 1940) нашли, что при кори содержание брома в крови и ликворе повышается, а при скарлатине, дифтерии и других заболеваниях дыхательных органов нетуберкулезного характера падает ниже нормы. К сожалению, данные авторов статистически не обрабатывались; не указан и режим питания больных.

Ю. Б. Вишневецкий (1955) нашел, что у детей, страдающих острой формой ревматизма, содержание брома в крови бывает очень высоким (от 10,4 до 18,7 мг%). Одновременно автор наблюдал картину общего торможения центральной нервной системы, которое проявляется в ослаблении замыкательной функции мозговой коры, в низкой возбудимости и быстрой истощаемости корковых клеток, в ослаблении процессов активной внутренней торможения. По мере улучшения состояния больных детей, как в отношении их самочувствия, так и реакции на окружающую обстановку, содержание брома в крови уменьшалось до 6,0—7,0 мг%, что, согласно Вишневецкому, является нормой для детей. К сожалению, автор не указывает, какие лечебные мероприятия проводились.

Согласно Вишневецкому, нейродинамические сдвиги, наблюдаемые в острой фазе ревматизма, следует рассматривать как явления защитного, охранительного порядка, сопровождаемые определенными биохимическими изменениями в крови, в частности повышением содержания в ней брома. Автор указывает, что данные эти получены им на 33 детях в возрасте от 5½ до 15 лет, страдающих активной формой ревматизма. Для контроля, аналогичные анализы и исследования проводились на 10 детях того же возраста в периоды между приступами ревматизма. К сожалению, автор приводит данные, касающиеся только 3 больных (двух детей в возрасте 8½ лет и одного ребенка в возрасте 2 лет), что, конечно, не позволяет проанализировать материалы этой работы. Следует отметить, что найденное Вишневецким и Кабрановой (1955) содержание брома в крови детей, равное 6,0—7,0 мг% в норме, является чрезвычайно высоким, не говоря уже о величинах порядка 10—18 мг%, характерных для острого приступа ревматизма. Если эти цифры для больных детей верны, то многие из симптомов, отмеченных автором (сонливость, вялость, безразличие к окружающему, медленная и затрудненная речь), по всей вероятности, могут быть отнесены за счет бромной интоксикации, которая несомненно имела место у детей при таком уровне содержания брома в крови и которую необходимо было ликвидировать введением хлоридов.

Б. Н. Михайлов (1957), приводя данные своего сотрудника Трапезонцевой, полученные ею при определении содержания брома в крови у больных лепрой, пишет следующее: «Всего было обследовано 217¹ больных. В результате проведенных исследований найдено, что у больных лепрой имеет место понижение уровня брома в крови (содержание брома в крови резко понижено от 0,1 до 0,37 мг% у 92 чел., от 0,4 до 0,59 мг% — у 75 чел.; нормальное содержание от 0,62 до 1,38 мг% у

¹ Автор, по-видимому, ошибся, так как общее число обследованных больных равно 211 (92+75+44=211).

44 чел.). По типам бромной кривой (см. ниже. — *И. В.*) эти больные распределяются следующим образом: тип I бромной кривой обнаружен у 37 чел., типы II и III — у 14 чел., типы IV и V — у 166 чел. Содержание брома в крови и характер бромной кривой изменяются в соответствии с формой, тяжестью и стадиями лепры» (стр. 388). Согласно Михайлову (1957), типы бромных кривых бывают: I — нормальный, II — возбудимый, III — астенический, IV — инертный, V — тормозный. Эти типы были установлены для практически здоровых людей и больных гипертонической болезнью (Л. Б. Андреев, 1954) и язвенной болезнью (Михайлов и Андреев, 1954). При установлении характеристики типов в качестве показателей обмена брома было исследовано содержание брома в крови через разные промежутки времени после приема 3,0 г NaBr в 100 мл воды натошак.

К сожалению, авторы не указали методику, при помощи которой они определяли бром, а также число здоровых людей, у которых определяли содержание брома в крови. Содержание брома в крови у людей в норме колеблется значительно шире величин, принимаемых Михайловым в качестве нормы (0,61—1,71 мг%). Приводимые автором величины содержания брома в крови у больных лепрой — от 0,1 до 1,38 мг% — полностью укладываются в диапазон нормальных значений.

Резюмируя изложенное в этом разделе, можно констатировать справедливость утверждения Цондека и Бира о том, что при различных заболеваниях (эндокринных и общих) содержание брома в крови не отличается от нормы.

7. Выводы

На основании данных, изложенных в этой главе, мы приходим к следующим выводам:

1. Содержание брома в крови здоровых людей колеблется в пределах от 0,11 до 2,00 мг%.
2. Содержание брома в гипофизе меньше, чем в крови, но выше, чем в других отделах мозга.
3. В гипофизе нет органически связанного брома, а следовательно, нет и бромсодержащего гормона. Гипофиз не является железой, регулирующей бромный обмен в организме.
4. Содержание брома в крови не зависит от пола и возраста животных.
5. Содержание брома в крови людей, страдающих психическими заболеваниями, в том числе и маниакально-депрессивным психозом, лежит в пределах нормы. Наблюдающиеся иногда очень низкие значения содержания брома в крови связаны с нарушением питания, а не со спецификой нервного заболевания.
6. Содержание брома в крови людей, страдающих общими заболеваниями, не связанными с нарушениями питания и диуреза, не выходит за пределы нормы.
7. Полученные нами экспериментальные данные, изложенные ниже, позволили критически оценить данные ряда предшествующих работ. Выводы одних работ оказались очень ценными и вполне достоверными, выводы других — несостоятельными. Так несостоятельными оказались гипотезы Цондека и Бира о высоком содержании брома в гипофизе, о наличии в гипофизе бромсодержащего гормона, о связанных с полом и возрастом различиях в содержании брома, а также о понижении содержания брома при психических заболеваниях. Несмотря на всю привлекательность этих гипотез, они должны быть полностью отброшены, как неверные.

Подробный разбор этих вопросов явился совершенно необходимым, так как многие физиологи, биохимики и врачи, не анализируя критически фактические данные, а главное теоретические построения Цондека и Бира, невольно исходят в своих работах из ошибочных представлений этих ученых.

Глава VI

ПРИМЕНЕНИЕ БРОМИДОВ В КЛИНИКЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

1. Введение

(НЕКОТОРЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ ПО ПОВОДУ ТЕОРИИ ПАНБРОМИЗМА)

В работах И. П. Павлова и его сотрудников по изучению условно-рефлекторной деятельности животных большой раздел исследований был посвящен детальному изучению патологии высшей нервной деятельности, возникающей в результате перенапряжений нервной системы, «сшибки» тормозного и возбуждающих процессов и т. д. В ряде случаев бромиды оказались агентом, благоприятно действующим на восстановление нормальной деятельности центральной нервной системы. Как выяснил И. П. Павлов и его сотрудники, это имело место в том случае, если пострадавшим звеном был тормозный процесс. В других случаях бром не действовал.

На основании анализа и сопоставления данных, полученных в опытах, проведенных *in vivo* в физиологических лабораториях И. П. Павлова с данными других исследований (полученными в опытах *in situ* и *in vitro*), можно прийти к заключению, что вводимый бром, находясь в организме в ионном состоянии (см. главу XII), оказывает прямое действие на ткань мозга.

Мы не будем останавливаться на рассмотрении клинических данных о применении бромидов при лечении расстройств высшей нервной деятельности, таких, как неврастения, неврозы, истерия, повышенная раздражительность, бессонница, хорея и некоторых других. Благоприятный эффект бромидов, примененных в соответствующей дозе при лечении этих заболеваний, не подлежит сомнению.

В настоящей главе мы остановимся на рассмотрении вопроса о применении бромидов при таких заболеваниях, как туберкулез, острая кишечная непроходимость, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь и некоторые другие. Следует отметить, что ряд авторов, исходя из теории нервизма, допускает действие бромидов на соответствующие системы опосредованно — через большие полушария мозга.

Еще при жизни И. П. Павлова было показано, что деятельность внутренних органов в очень большой степени зависит от функционального состояния центральной нервной системы. Так, Усиевич (1934) нашел, что при развитии «срыва» высшей нервной деятельности у собаки наблюдалось изменение желудочной секреции, а также нарушение работы печени. При нормализации деятельности нервной системы приемами NaBr происходило улучшение деятельности внутренних органов.

В дальнейшем вопросы взаимоотношений коры головного мозга и внутренних органов (так называемая кортико-висцеральная физиология и патология) усиленно разрабатывались К. М. Быковым (1953, 1954) и его сотрудниками, а также рядом других физиологов и клиницистов. В конце 40-х годов в ряде физиологических лабораторий широкое развитие получили работы, в основу которых были положены представле-

ния о целостности организма, об единстве организма и среды и ведущей роли нервной системы во всех нормальных отправлениях и патологических сдвигах в организме (учение о нервизме). К разработке этих идей были привлечены широкие круги медицинских работников, что, конечно, сказалось на направлении и характере исследований. На первых порах дело не обошлось без увлечений. Некоторые сторонники кортико-висцеральной теории считали, а иные продолжают и сейчас, что все или почти все заболевания либо имеют нервное происхождение, либо в процессе своего развития существенно затрагивают нервную систему, т. е. в основе каждого заболевания лежит нервный фактор, выражающийся в нарушении равновесия между процессами возбуждения и торможения в коре головного мозга. Так как на самом деле это не верно, то в некоторых случаях сторонникам кортико-висцеральной теории приходилось прибегать к искусственным объяснениям, что дискредитировало гипотезу, которая во многих отношениях является прогрессивной. Нельзя сводить патогенез всех или большинства заболеваний к нарушениям функций центральной нервной системы или объяснять патогенез многих болезней «корковой патологией», не учитывая в должной мере этиологию каждого заболевания. Вместе с тем следует считать грубым заблуждением отрицание участия центральной нервной системы в патологических процессах.

Исходя из теории «нервизма», учитывая тесную взаимосвязь процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга, важность процессов торможения для восстановления работоспособности корковых клеток и специфическое отношение брома к процессу торможения, бром стали широко применять при лечении ряда заболеваний, в том числе и не относящихся прямо к разряду нервных или психических. Таковы туберкулез, острая кишечная непроходимость, гипертоническая, язвенная болезнь. С целью уточнить некоторые положения, касающиеся применения бромидов при лечении травматического шока, эпилепсии, токсикозов беременности в настоящее время, мы приводим некоторые данные, касающиеся и этих заболеваний.

2. Применение бромидов при лечении туберкулеза

Ряд авторов (Звонников, 1942; Берлин, 1944, 1947, 1950; Харьков, 1953; Пекарь и Савенков, 1954; Александровский, 1954, 1955^{1, 2}; Эйнис, 1954; Сидельникова и Розина, 1955; Емченко, 1955; Аксельрод и Мякина, 1955; Боеико, 1955; Аверина, 1956 и др.) рекомендуют применение бромидов при лечении туберкулеза. Обоснованием для его применения послужило представление о нервном механизме развития туберкулеза. Вот что пишет А. Л. Мясников (1953) по этому поводу: «Очень важен вопрос о нервном механизме развития туберкулеза. Конечно, проникновение в органы человека туберкулезной бациллы является обязательным для возникновения туберкулеза. Без бациллы невозможно развитие туберкулеза. Но хорошо известно, что наличие туберкулезной бациллы в человеческом организме еще не есть туберкулез. Туберкулезные бациллы могут находиться в легких, а клинически человек может не страдать туберкулезом всю жизнь. Под влиянием неблагоприятных моментов, в особенности нервного характера, туберкулезная инфекция, таившаяся в человеческом организме в неактивном спящем состоянии, активизируется. Важную роль нервный фактор играет и в процессах заживления туберкулезных очагов».

Нам представляется, что согласиться с ведущей ролью нервного фактора в этиологии заболевания туберкулезом трудно. Огромный клинический опыт, накопленный на протяжении столетий, говорит о том, что при наличии инфицированности организма для развития этого заболе-

вания важнейшими моментами является ослабленность организма, наступившая или в результате перенесенных общих и инфекционных заболеваний, а также нервных травм, или в результате недостаточного или неполноценного (в смысле калорийности и содержания витаминов) питания. Дурные жилищные условия, скученность, отсутствие свежего воздуха и недостаточная аэрация легких содействуют развитию этого заболевания. Представлению о нервном механизме развития туберкулеза противоречат также довольно частые случаи заболевания туберкулезом детей различных возрастов, начиная от грудного, когда вряд ли можно говорить о нервном механизме заболевания.

Просматривая литературу о влиянии одного брома или брома в сочетании с другими агентами на течение экспериментального туберкулеза у животных (Иванова, 1955, 1956; Юрьева, 1955); Сидельникова и Розина, 1956; Блох, 1957; Прокопенко, 1957; Muller, 1955; Shmelow, 1956), мы не нашли данных, указывающих на специфическое действие бромидов на туберкулезную инфекцию у животных. В цитированных выше работах мы не нашли убедительных данных, подтверждающих эффективность применения бромидов при лечении легочного туберкулеза и у людей, тем более если учесть наличие таких действенных средств для борьбы против туберкулезной инфекции, как стрептомицин, ПАСК, фтивазид, салюзид и другие препараты.

Использование бромидов при туберкулезе, как впрочем, и при ряде других заболеваний, может быть оправдано только в том случае, если нервная система больного нуждается в поддержании ее седативными средствами — для налаживания сна, уменьшения раздражительности (посредством усиления тормозного процесса), слезливости и т. п., вот тогда следует применять бромиды или какие-либо другие невротропные средства (люминал, хлоралгидрат и др.).

3. Применение бромидов в хирургии

Этому вопросу посвящена довольно большая литература. Особенно оживленно дискутировался вопрос о применении бромидов при лечении острой кишечной непроходимости. Начало было положено Юрхиным (1953), который в своей работе: «Патогенез острой кишечной непроходимости в свете учения И. П. Павлова» приходит к следующим выводам:

«1. Изменениям в нервной системе принадлежит ведущая роль в возникновении, развитии и исходе острой кишечной непроходимости.

2. Центральная нервная система, играющая ведущую роль в защитных механизмах, должна явиться объектом воздействия лечебных средств и при острой кишечной непроходимости; в этом отношении бромистый натрий как средство, регулирующее высшую нервную деятельность, имеет большое значение.

3. Интоксикацию, обезвоживание, а также «гуморальные» сдвиги при острой кишечной непроходимости следует рассматривать не как самостоятельный фактор, а как совокупность нейродинамических нарушений. Функционально-секреторные нарушения пищеварительного тракта, повышение проницаемости защитных мембран, кислородное голодание обуславливают интоксикацию организма больного» (стр. 9).

Выводы эти, с которыми трудно согласиться, не являются, однако, руководящими и для самого автора, поскольку своих больных он оперирует, а не ограничивается воздействием бромистого натрия на центральную нервную систему. По этому поводу автор дает следующее разъяснение: «Нужно отметить, что применение бромидов для лечения больных с острой кишечной непроходимостью не является методом, конкурирующим с оперативными методами лечения или исключаящим

последнее, а служит вспомогательным лечебным средством, дополняющим хирургическое лечение при механической непроходимости. Но при динамической непроходимости лечение бромидами может быть самостоятельным эффективным методом как при спастической, так и при паралитической форме. Бромиды оказывают регулирующее влияние на состояние тонуса, спазм разрешается, при депрессии наступает восстановление тонуса» (стр. 8).

В связи с этой работой Юрихина на страницах «Вестника хирургии» (№ 6, 1956; № 7, 1957) развернулась очень острая и интересная дискуссия (Сиртс, Юрихин, Гинецинский, Сергневский, Маркузе, Сугоняев, Ременник, Полешук, Дреерман, Меерович), на изложении результатов которой мы не можем останавливаться.

Согласно указаниям ряда авторов (Беличенко, 1949; Жатькова, 1954, 1955, 1956; Левченко, 1953 и др.) применение бромидов способствует благоприятному течению болезни в послеоперационном периоде.

Интересные данные сообщает Трухалев (1958), проводивший наблюдения над 208 больными, оперированными во 2-й факультетской хирургической клинике Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова по поводу грыж, хронических аппендицитов, язвенной болезни, рака желудка, зоба и других заболеваний. Больные были разделены на две группы по 104 человека в каждой. Больные первой группы получали смесь брома с кофенином (2,0 г NaBr + 0,02 кофенина и пантопон), больные второй (контрольной) группы не получали этой смеси. Прочие терапевтические мероприятия — переливание крови, введение растворов глюкозы, антибиотиков, сульфаниламидов, витаминов и т. д. были общими для обеих групп. На основании своих наблюдений Трухалев пришел к следующим выводам:

«1. Применение брома с кофенином в дооперационном периоде способствует улучшению и удлинению нормального сна больных, благоприятно отражается на общем их состоянии и оказывает влияние на стабилизацию артериального давления после операции.

2. Применение брома с кофенином и пантопоном в первые дни после операции избавляет больных от мучительных послеоперационных болей, сохраняет нормальный сон у большинства больных с первого дня после операции.

3. Артериальное давление после операции при этом в большинстве случаев остается стабильным или повышается, что имеет несомненное преимущество перед применением барбитуратов.

4. При применении брома с кофенином и пантопоном у большинства больных отпадает необходимость пользоваться сердечно-сосудистыми средствами.

5. Применение брома с кофенином и пантопоном значительно облегчает уход за больными в первые дни после операции и, являясь достаточно эффективным, простым и доступным в лечебных учреждениях, может быть рекомендовано как целебно-охранительный метод для широкого применения».

Следует, однако, отметить, что применение брома в сочетании с другими средствами, мешает выявить, какая часть терапевтического эффекта приходится на долю бромидов.

Факт благоприятного влияния бромидов на артериальное давление был отмечен также Коцюбинским (1951, 1955). Автор нашел, что применение бромидов в большом числе случаев предотвращает значительное падение артериального давления в связи с хирургическими операциями.

4. Применение бромидов при лечении травматического шока

Исходя из нейрогенной теории патогенеза травматического шока, большинство авторов сходятся на том, что в основе сложного симптомокомплекса шока лежит перевозбуждение центральной нервной системы с последующим функциональным «срывом» ее, истощением и снижением физиологического тонуса. Некоторые авторы, допуская, что в основе этого «срыва» лежит преобладание процессов тормозного, быть может, парабриотического порядка, считают целесообразным применение бромидов. Так, Веселкин (1943, 1946) вызывал у кроликов шок, нанося им 50—100 ударов молотком¹ по мышцам обеих бедер. В I серии опытов подопытным кроликам вливали массивные дозы NaBr, а контрольным — NaCl. Наблюдали за ритмом дыхания и кровяным давлением. Согласно автору, «были получены неясные результаты: NaBr оказывает почти то же действие, что и NaCl». (Как будет показано ниже, этот вывод является совершенно правильным. — *И. В.*) Во II серии опытов 13 подопытным кроликам после нанесения ударов внутривенно вводили 10 мл 10%-ного раствора NaBr, а 13 контрольным — раствор NaCl. Критерием действенности препарата было выживание кроликов, которое оказалось одинаковым в опыте и в контроле. В III серии опытов 10 подопытным кроликам после нанесения ударов внутривенно вводили меньшую дозу брома (1 мл 10%-ного раствора NaBr), а 15 контрольным — раствор NaCl. Из 10 подопытных кроликов выжило 3, а из 15 контрольных — 2. Об этом опыте автор пишет: «Малые дозы брома оказали определенное, хотя и незначительное положительное влияние». В IV серии опытов 18 подопытным кроликам предварительно вводили бром в дозе 5 мл 10%-ного раствора NaBr в течение 2—4 дней. Затем подопытным и контрольным кроликам наносили удары. Результат был следующий: из 18 подопытных кроликов выжило 13, а из 13 контрольных — только 3.

На основании своих опытов Веселкин пишет: «Подводя итоги, мы должны отметить сравнительно малую эффективность брома, изолированно примененного при лечении травматического шока. Однако полученные данные все же дают основание для применения брома в острой стадии шока наряду с другими средствами и методами комбинированной терапии. Предварительное же, «профилактическое» применение брома оказалось весьма эффективным и его можно горячо рекомендовать для испытания на человеке с целью профилактики послеоперационного шока, если имеются основания ожидать его развития».

В этой связи интересны работы Э. А. Асратяна по борьбе с послеоперационным шоком (1945). Автор предложил противошоковую жидкость следующего состава, состоящую из двух растворов (А и Б), которые смешивают перед употреблением в пропорции 10:1.

Раствор А	Раствор Б
Natrii chlorati 16,0;	Calcii chlorati 3,0;
Natrii Ircmati 1,5;	Glucosae 30,0—35,0;
Natrii bicarbonici 1,2;	Hedonali 1,4— 1,6;
Aqua destill atae 1000,0;	Spiritus vini rectific. 30,0—35,0;
	Aqua destillatae 100,0.

Снотворное гедонал может быть замещено уретаном с вероналом.

Противошоковая жидкость Асратяна отличается от кровозаменяющих растворов не только наличием в ней бромидов и специально подобранных снотворных, но и тем, что ряд компонентов в ней представлен в резко измененных концентрациях и пропорциях. Если сравнить эту

¹ Следует отметить трудность дозировки подобного воздействия.

жидкость с раствором Рингера — Локка, то можно видеть, что противошоковая жидкость примерно в 3 раза гипертоничнее.

В противошоковой жидкости Асратяна в 2 раза больше хлористого натрия, в 6—7 раз больше бикарбоната, в 12—15 раз больше хлористого кальция и в 30—35 раз больше глюкозы. Кроме того, в ее состав входят бромиды, снотворные и спирт. Так как соображения автора о физиологических и фармакодинамических особенностях жидкости в целом представляют с нашей точки зрения большой интерес, мы считаем нужным их привести:

«Гипертоничность жидкости, обусловленная многими ее компонентами, имеет целью возможно дольше удержать жидкость в кровеносном русле, ослабить отек тканей и набухание эритроцитов, усилить жажду, повысить усвояемость выпитой воды, увеличить объем активной крови и способствовать очищению организма от токсинов и шлаков, активизируя функции почек. Резкое увеличение дозы хлористого кальция имеет в виду главным образом тонизирование капилляров и ослабление их проницаемости, нейтрализацию гиперкальемии, ослабление отека тканей и улучшение работы сердца. Резкое увеличение дозы бикарбоната натрия в основном преследует ослабление ацидоза и оживление метаболизма. Бромиды и снотворные предназначены для развития сна» (стр. 71). Глюкоза и спирт не являются обязательными компонентами противошоковой жидкости, они включены: глюкоза — для питания, а спирт — для консервации органических веществ, в особенности снотворных, входящих в состав раствора Б.

Прекрасные результаты были получены Э. А. Асратяном при лечении 110 больных, находившихся после ранения в состоянии глубокого шока с максимальным артериальным давлением в 50—60 мм. Все больные были выведены из шокового состояния при введении им противошоковой жидкости. Эти факты заставляют с особым вниманием отнестись к данному исследованию, а также к мнению Асратяна о том, что в его жидкости бромиды и снотворные предназначены для развития сна. Но следует учитывать, что при использовании противошоковой жидкости такого сложного состава выделить действие бромидов очень трудно. Еще труднее приписать бромидам действительную роль в излечении шока, особенно учитывая данные первых трех серий опытов Веселкина. Несмотря на многие неясности в этом вопросе, ряд авторов рекомендует применять при лечении шока бромсодержащие препараты в качестве самостоятельного средства (Беличенко, 1949; Чумбуридзе и Аробелидзе, 1954; Агафонов и Раевский, 1955) или в сочетании с другими медикаментами (Данилов, 1946; Постников, 1955).

Не имея возможности подробно разбирать эти работы, мы остановимся лишь на работе Мусалова (1957), выполненной при помощи радиоактивного изотопа брома (Br^{82}). Мусалов отмечает, что после поперечной перерезки спинного мозга он наблюдал во всех отделах центральной нервной системы, а также в органах, иннервируемых участками спинного мозга, как выше, так и ниже места перерезки, повышение содержания Br^{82} по сравнению с интактными животными. Автор считает, что, «по-видимому, это связано с тем, что бром, активно вовлекаясь в обмен истощенными и ослабленными клетками мозговой ткани, способствует углублению и удлинению охранительного торможения». Мусалов считает, что «указанный факт может служить теоретическим и экспериментальным обоснованием целесообразности введения брома в организм при травмах центральной нервной системы».

Нам эти выводы кажутся мало обоснованными. Проанализировав исходные данные автора, с которыми нам пришлось ознакомиться при рецензировании его работы, мы пришли к выводу, что активность осередненной ткани, с которой сравнивалась активность всех органов и тка-

ней, была рассчитана неправильно (она была выше активности всех исследованных органов и тканей), по-видимому, вследствие вкраившейся методической ошибки. Вероятно, данные автора были бы более демонстративными, если бы активность всех органов и тканей животного сравнивалась с активностью его крови. Каждая из этих величин может быть измерена опытным путем, что исключает возможность грубой методической ошибки. При выражении автором тех же данных в процентах от введенной дозы суть дела не изменилась (Мусалов, 1958₁, 2).

Полученные данные автор статистически не обрабатывал. Из других работ, касающихся применения брома в хирургии, остановимся на исследованиях Деревягина с сотрудниками (1955₁, 2, 1956), который исследовал быстроту заживления ран в норме, при анемии мозга и при применении бромидов. Опыты ставились на 16 собаках, у которых сначала изучалась скорость заживления ран в норме. Затем перевязкой сосудов вызывалась анемия мозга и снова животным наносились раны. При этом наблюдалось замедление процесса заживления ран; иногда на месте уже заживших ран появлялись трофические язвы. Введение бромистого натрия, по данным авторов, оказывало нормализующее действие на процесс заживления ран даже при анемии мозга. Для нас осталось неясным, как могут бромиды оказывать нормализующее действие на мозг, если в условиях анемии они до него не доходят.

5. Применение бромидов при комплексном лечении эпилепсии

Вопросу медикаментозного и симптоматического лечения эпилепсии¹ посвящена очень большая литература, довольно подробный обзор которой приведен в сводке Пенфилда и Эриксона (1949). В главе XVII этого руководства приведены данные об истории применения бромидов при лечении этого заболевания. В монографии Маркова и Гельмана (1954) наряду с описанием форм эпилепсии и принципов, положенных в основу ее дифференциальной диагностики, приведены данные о применении бромидов при лечении различных форм эпилепсии.

Суждения о механизме действия бромидов при лечении этого заболевания, а, соответственно и рецептура их использования менялись с течением времени в зависимости от изменения представлений о действии бромидов на животный организм вообще и на его центральную нервную систему, в частности. В восьмидесятых годах прошлого века рекомендовалось начинать лечение эпилепсии у взрослых с 2,0 г бромистого калия в день и доходить до 6,0—10,0, а при значительной выносливости пациентов по отношению к препарату — даже по 15,0 г в день. При появлении симптомов отравления предписывалось делать перерывы в приеме лекарства. При проведении курса лечения бромистым калием, применявшимся в очень больших дозах в качестве единственного терапевтического агента, рекомендовалось воздерживаться от спиртных напитков, кофе и других возбуждающих веществ.

Считалось, что бромиды, понижая раздражительность, препятствуют проявлению судорожного эффекта. В начале нашего века было установлено, что при лечении эпилепсии можно вводить и меньшие количества брома, но при этом для получения того же терапевтического эффекта следует ограничить введение хлоридов в организм. При этом существенным является соотношение содержания бромидов и хлоридов в крови, так называемое «бромное зеркало».

Начиная с 1935 г., исходя из представлений И. П. Павлова о специфическом отношении брома к тормозному процессу, терапевтические

¹ О некоторых вопросах, связанных с лечением эпилепсии, говорилось выше (см. главу III).

дозы брома при лечении эпилепсии были снижены (до 1,0—5,0 г в день) и рекомендованы в сочетании с люминалом. В дальнейшем дозы брома были снижены еще больше, но стали рекомендовать комплексное лечение. Марков и Гельман (1954) указывают, что хорошие результаты получают при лечении эпилепсии таблетками Кармановой (1952) следующего состава:

Rp. Luminali 3,0;
Natrii bromati 4,0;
Codeini 0,3;
Strichnini nitrici . . . 0,03;
Camphora tritae 0,5;
Calcii glycerophos-
phorici 12,0;
Pulv. et extr. rad. Valerianae
g. s. ut. f. pil. № 30

По 1 пилюле 2—3 раза в день, в сочетании с видоизмененной микстурой Бехтерева следующего состава:

Rp. Codeini 0,2;
Natrii bromati 8,0;
Calcii chlorati 10,0;
Adonisidi 5,0;
Aq. destill. ad. 200,0;
M. D. S. По 1 столовой лож-
ке 3 раза в день.

Однако, хотя среди 12 компонентов, входящих в состав таблеток и микстуры, бромистый натрий (так же как и кодеин) повторяется дважды, трудно выделить терапевтический эффект, приходящийся на его долю.

Ряд авторов рекомендует при эпилепсии эндолюмбальное введение небольших количеств бромидов (Наумов, Добротин и Успенский, 1934; Фетисов, 1939) или введение их в спинномозговой канал (Шейман, 1929).

Необходимость снижения доз брома при лечении эпилепсии признали также Бошес (Boshes, 1936), Эг-Олофсон (Eeg-Olofson, 1937) и Кнапп (Кнапп, 1940).

Осокин (1936), исходя из того, что эпилепсия часто бывает связана с тетаническими судорогами, а также и из того, что при тетании, как правило, наблюдается гипокальцемия, рекомендует для лечения эпилепсии *Calcii chlorati*+*Natrii bromati*.

В заключение остановимся на опытах Тюриной (1955, 1956), которая сравнивала действие брома и люминала на течение судорожного приступа, вызываемого у животных пропусканием переменного тока через их голову. В опытах, проведенных на 20 кроликах, автор исследовала влияние одноразового введения *NaBr* или *KBr* в дозе 80—250 мг/кг (что для человека в 70 кг составляет 5,6—17,5 г) на величину судорожного порога, а также определяла соотношение клонического и тонического компонентов судорожного приступа. Было найдено, что введение брома вызывает повышение судорожного порога с 10 до 50 в и уменьшение или исчезновение клонического компонента приступа: при малых дозах *NaBr* (80—150 мг/кг) — наблюдалось некоторое ослабление и ускорение этого компонента, при 150—200 мг/кг и особенно при 250 мг/кг клонический компонент часто совершенно отсутствовал; при этом тонический

компонент судорожного приступа оставался хорошо выраженным. В опытах на 11 кроликах, получавших в течение 7—30 дней по 80—250 NaBr мг/кг, наблюдалось постоянное повышение порога до 10—45 в. Одновременно с этим клонический компонент приступа укорачивался и ослаблялся, а в некоторых опытах совершенно выпадал. При дальнейшем бромировании животных судорожный порог понижался у них до исходного уровня, клонический компонент припадка переходил в мелкие мышечные подергивания всего тела (по типу тремора), а тонический ослабевал иногда до полного выпадения. После прекращения бромирования в течение 2—3 и более недель происходило постепенное восстановление нормальных отношений. В опытах с люминалом, как краткосрочных, так и длительных, Тюрина нашла, что люминал очень сильно повышает судорожный порог (до 70 в) и что он имеет преимущественное отношение к тоническому компоненту судорог. Полученные данные позволили автору отнести бром к веществам, действующим преимущественно на кору, а люминал — к веществам, действующим на подкорку.

6. Применение бромидов при лечении гипертонической болезни

В последние годы, исходя из неврогенной теории происхождения гипертонической болезни, бромиды стали широко применять при ее лечении. Так, согласно теории Г. Ф. Ланга (1950), основным фактором в развитии гипертонической болезни является нарушение функций высших отделов центральной нервной системы, т. е. гипертоническая болезнь по своей этиологии является неврозом. Согласно Лангу, в коре и подкорковой области под влиянием психоэмоциональных воздействий, поступающих в мозг через первую и вторую сигнальные системы, наблюдаются нарушения корковой динамики. Эти нарушения выражаются в нарушении баланса между процессами возбуждения и торможения, а также в образовании застойных очагов возбуждения. При этом создается длительное перевозбуждение сосудодвигательных центров, которое приводит к усиленному сокращению сосудов на периферии. При дальнейшем развитии болезни уменьшается кровенаполнение почек, что влечет за собой накопление веществ, повышающих кровяное давление, появляется так называемый почечный фактор, которому прежде придавали ведущую роль в этиологии этого заболевания.

По учению И. П. Павлова, причиной невроза могут быть либо чрезмерное возбуждение, либо перенапряжение тормозных процессов, либо «сшибка» процессов возбуждения и торможения. Однако Мясников (1953) отмечает, что гипертоническая болезнь может быть вызвана не только острыми психическими травмами, но и длительным нервным перенапряжением, развиваясь в некоторых случаях даже при отсутствии сколько-нибудь резких нервных переживаний. Подобное несоответствие механизма возникновения невроза, ведущего к гипертонической болезни, с учением И. П. Павлова о причинах возникновения неврозов, Мясников объясняет следующим образом: «Однако мы должны учитывать, что даже слабые возбуждения у некоторых людей могут вызвать неадекватную реакцию со стороны нервной системы. Специальные исследования, касающиеся особенностей нервной системы при гипертонической болезни, как раз и указывают на значение неадекватных реакций» (стр. 11).

Существуют и другие теории патогенеза гипертонической болезни. Основное внимание в них уделяется состоянию стенок кровеносных сосудов — степени их склеротизации. В пользу этих представлений говорит очень высокий процент пожилых людей, страдающих гипертонией.

Между тем статистика показывает, что наибольшее число неврозов и психических заболеваний наблюдается в более молодом возрасте — в 20—30 лет. Гипертонической же болезнью люди болеют, как правило, после 40—45 лет.

Относительно роли брома, применяемого при лечении гипертонической болезни, в литературе имеются следующие данные. Исходя из представления, что гипертоническая болезнь — невроз со своеобразной реакцией сердечно-сосудистой системы, Кутявина (1957, 1958) стремилась выяснить взаимосвязь между состоянием высшей нервной деятельности и уровнем брома в крови у людей, страдающих гипертонической болезнью. Для этого она определяла по методу Титаева и Кулябко содержание брома в крови у здоровых людей (20 человек) и у больных гипертонией (70 человек) до лечения, а затем на 5-й, 10-й и 15-й день после начала лечения бромом (по 2,0 г NaBr в сутки). Наряду с этим изучались: анамнез больных, их поведение в клинике, условные рефлексы (по рече-двигательной методике), а также исследовались электроэнцефалограммы. На основании полученных данных Кутявина пришла к следующим заключениям: «При определении исходных цифр содержания брома в крови было установлено, что у большинства больных количество его в крови снижено по сравнению со здоровыми. Если в норме количество брома колеблется от 0,5 до 1,0 мг%, то у большинства больных (у 38 из 56 больных, не принимавших бромистых препаратов до поступления) содержание его было ниже нормы и колебалось от 0,2 до 0,5 мг%. Что касается соответствия между характером высшей нервной деятельности и количеством брома в крови, то ни у больных, ни у здоровых его не было установлено».

Рассмотрение этих данных показывает, однако, что никакого понижения содержания брома в крови у больных гипертонической болезнью не наблюдается, поскольку нормой является содержание от 0,11 до 2,00 мг% (см. табл. 31), автор же неправильно сузил диапазон колебаний нормального содержания брома в крови (0,5—1,0 мг%). Согласно автору, содержание брома в крови у здоровых и у страдавших гипертонической болезнью людей при ежедневном введении NaBr в дозе 2,0 г достигло в течение 15 дней следующих средних значений:

	мг %	% *
У здоровых	70	100
У гипертоников с сильными нервными процессами	58	83
У гипертоников с ослабленным тормозным процессом	47	67
У гипертоников с ослабленным возбуждающим процессом	64	91

* Значения в % подсчитаны нами. — И. В.

Если учесть несколько неоднородный исходный материал (разные люди), некоторые ограничения для больных гипертонией в еде, а также неизбежный статистический разброс данных, то обнаруженные колебания (максимальное отклонение от нормы на 33%) следует признать несущественными. Следовательно, обмен брома у здоровых людей и страдающих гипертонической болезнью в пределах ошибки опыта является одинаковым.

Что касается влияния брома на условнорефлекторную деятельность больных, то автор получила некоторые данные, говорящие о важности точной дозировки брома. В процессе лечения и изучения больных автор отметила в ряде случаев улучшение общего состояния, которое выразилось в нормализации сна, а у некоторых больных — в снижении артериального давления. Последнее обстоятельство, конечно, чрезвычайно важно! Некоторое снижение артериального давления наблюдалось ря-

дом авторов (Студзинская, 1952—1954, 1956; Карапата, 1955_{1,2}, 1956; Рабинович, Лаговнер и др., 1954) при внутривенных вливаниях бромистого натрия людям, страдающим гипертонической болезнью, а также Скалливой (1954, 1955) — при внутривенном введении новокаина в комбинации с бромидом. Снижение артериального давления до нормы наблюдалось Венгеровской (1956) у 58 больных из 59, страдавших гипертонической болезнью в первой (неврогенной) стадии и у 22 больных из 34, страдавших гипертонической болезнью во второй (переходной) стадии при проведении курса лечения ионофорезом брома в сочетании с общими водяными ваннами. Наряду с этим наблюдалось исчезновение всех неприятных субъективных ощущений: головных болей, головокружений, болей в области сердца, повышенной раздражительности, плохого сна и т. д.). Объективно наблюдалось улучшение картины глазного дна — увеличение калибра артериальных капилляров.

Благоприятное действие бром-ионогальванизации в сочетании с электрофорезом кофеина и лечебной гимнастикой на больных гипертонией, предварительно отдохнувших в течение 8—10 дней, наблюдалось Глаголевой, Духовной и Каплун (1955), а также Виноградовым (1955). Сходные данные наблюдали Сафиулина (1955), а также коллектив авторов — Каплун, Зотова, Морковкина и др. (1955).

Утверждать, что благоприятный эффект лечения, связанный в первую очередь со снижением артериального давления, обусловлен именно введением бромидов, трудно, принимая во внимание комплексность лечебных мероприятий. Еще труднее убедить в том, что это обусловлено нормализацией процессов возбуждения и торможения в головном мозгу под действием бромидов. Не следует при этом забывать о том, что бромиды как аналоги хлоридов могут иметь непосредственное отношение к водному обмену, несомненно связанному с величиной давления в сосудах организма.

7. Применение бромидов при лечении язвенной болезни

Существует несколько теорий патогенеза хронической язвенной болезни: нервно-спазматическая теория Бергмана; нервно-рефлекторная — Рёссле; воспалительная — Конечного; анатомо-функциональная — Ашофа; аллергическая — Кауфмана; ацидозная — Балинта и Зимницкого; антипепсиновая — Катценштейна; инфекционная — Бехтера, Асканази; лимфатическая — Миллера; авитаминозная — Мак-Керрисона; кортико-висцеральная — Быкова и Курцина (1952) и др. Не имея возможности излагать их все, мы остановимся на кортико-висцеральной теории, так как именно ее сторонники рекомендуют применять бромиды для лечения этого заболевания наряду с терапией сном, гипнотерапией и т. д.

Согласно мнению ряда авторов (Быков и Курцин, 1949, 1952; Быков, 1954; Берлянд, 1940; Полянцева, 1941; Грицай, 1946; Мясников, 1953 и др.), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки имеет нервную природу, т. е. возникает лишь в том случае, если поврежден соответствующий нервный механизм. Основным моментом в развитии язвы желудка является нарушение быстрого и полного заживления поврежденной слизистой, которые в громадном большинстве случаев проходят быстро и бесследно. Согласно Мясникову (1953), «только в определенных условиях развивается язвенная болезнь, а именно, при нарушении иннервации». Приверженцы некоторых других теорий считают, что под влиянием еды всухомятку или после приема острой пищи возможно повреждение слизистой желудка, ведущее к возникновению в любом его участке острой язвы. Однако переход острой язвы в хроническую наблюдается только в определенных местах — по малой кривизне

желудка, т. е. по «дорожке желудка», и в пилорической его части, что обуславливается функционально-механическими факторами — образовавшаяся на этих местах язва постоянно травмируется проходящей пищей и длительно раздражается кислым желудочным соком. Если придерживаться кортико-висцеральной теории, то фактор локализации не должен был бы играть столь существенной роли.

Приведем теперь данные о наиболее эффективном лечении язвенной болезни. Медвединский и Зубко (1958) лечили 216 человек, страдавших язвенной болезнью. У 160 из них была язва двенадцатиперстной кишки. у 52 — язва желудка и у 4 — язва желудка и двенадцатиперстной кишки. Длительность болезни была различной: до 1 года — у 56 человек, до 3 лет — у 24, до 5 лет — у 36, до 8 лет — у 36, до 10 лет — у 22 и свыше 10 лет — у 42 человек.

Лечение было комплексным. В этот комплекс входили: 1) постельный режим; 2) строгий распорядок дня в отношении часов приема пищи; 3) лечебное питание (легко усваиваемая пища, слизистые отвары, отсутствие раздражающих веществ); 4) внутримышечное введение лаковой крови (курс из 8—12 вливаний через день); 5) внутривенное вливание NaBr с 0,5%-ным раствором новокаина по 5 мл (курс из 8—10 вливаний через день) или ионофорез NaBr с новокаином на область солнечного сплетения (10—12 сеансов).

Лечение продолжалось от 19 до 30 дней и принесло очень хорошие результаты: у 180 человек (83,3%) наступило излечение, исчезли боли и явления диспепсии, у 30 человек (14,0%) наблюдалось улучшение и только у 6 человек (2,3%) эффект отсутствовал. Невозможно, однако, установить, какова роль бромидов, специально адресованных к коре больших полушарий, в этом сложном лечебном комплексе, включающем и постельный режим, и регулярное питание, и щадящую диету, и поднятие тонуса вливаниями крови, и бромиды, и новокаин.

Другие авторы также на фоне покоя и соответствующей щадящей диеты вводили бромиды в комбинации с другими агентами: то с атропином (Пантелеева, 1940; Каплан и Зайцева, 1940; Четин, 1947 и др.), то с кофеином (Ланда, 1952_{1,2}; Цветкова, 1955), то с аскорбиновой кислотой (Грицай, 1946) и т. п. Во всех случаях установить роль брома очень затруднительно.

Конечно, в клинике постановка эксперимента в чистом виде невозможна; усилия врача у постели больного направлены на борьбу с болезнью, на устранение местных неприятных симптомов, а также на повышение общей устойчивости организма. Эксперименты в чистом виде следует ставить в физиологических лабораториях.

К сожалению, работы некоторых авторов грешат в отношении точности, статистической достоверности и объективности, т. е. элементарных правил, предъявляемых к экспериментальным исследованиям. Приведем пример. Н. П. Семён изучал влияние брома и кофеина на всасывание глюкозы в тонком кишечнике. По условиям печати автор мог дать тезисы доклада втрое большего размера. Однако он ограничился следующими:

«1. Скорость всасывания глюкозы в тонком кишечнике меняется при различных состояниях центральной нервной системы. 2. Введение брома, усиливая процессы торможения в центральной нервной системе, замедляет всасывание глюкозы в тонком кишечнике. 3. Введение кофеина, усиливая процессы возбуждения в центральной нервной системе, ускоряет всасывание глюкозы в тонком кишечнике (Н. Семён, 1954, стр. 48).

Это все! С какими животными работал автор? Сколько животных использовал для опыта? Каким методом определялось количество всасавшейся глюкозы? Были ли животные голодными или сытыми? Какие дозы брома и кофеина применялись? Какова статистическая достовер-

ность приведенных данных? В тезисах нет ответа ни на один из этих вопросов, что лишает нас возможности судить о достоверности работы. Однако из тезисов видно, что в вопросе о действии брома на обмен глюкозы в организме автор решительно толкует материал с недостаточно обоснованных позиций.

В связи с этим уместно привести следующее высказывание И. П. Павлова: «Большой вопрос, что выгоднее для того, чтобы воспринять новые идеи: держать ли в голове все приобретенные прежде знания или, по примеру Рамзая, отказаться от них и думать так, как бы ничего не зная, чтобы мысль приобрела свободный характер». Правда, И. П. Павлов тут же добавляет: «впрочем, литература, конечно, нужна, чтобы не испытывать тех затруднений, не повторять тех вопросов, которые уже пройдены и разрешены». («Павловские среды», т. I, стр. 327).

8. Применение бромидов при лечении токсикозов беременности

Многочисленные сведения о применении бромидов при лечении токсикозов беременности, выражающихся в неукротимых рвотах, можно найти как в старой литературе, так и у ряда современных авторов [Бронштейн, 1941; Тауманский (Taumanski), 1948; Кобозева, 1951, 1955, 1957; Чеботарева, 1953; Кузнецова, 1953, 1954, 1955, 1956; Клейн, 1954; Колкер, 1954; Пророкова, 1954; Эрман, 1954; Юрова, 1954; Беляева, 1955; Венцковский, 1955; Гаевич, 1955; Бо и Феррие (Baix et Ferrier), 1956; Белец, 1957].

В литературе прошлого века в этих случаях рекомендовались довольно большие дозы бромидов — до 1,0 г КВг на прием. При этом, как указывали Нотнагель и Росбах (1883), рефлекторная возбудимость корня языка понижается и рвотный акт затормаживается, т. е. эти авторы трактовали эффект действия бромидов как своего рода местную анестезию. Ведь в то время КВг часто использовался в качестве анестезирующего вещества при операциях на зеве.

В последние годы (1959) в женских консультациях для предотвращения рвоты беременным назначают тиамин-бромид — синтетический препарат состава $C_{12}H_{18}ON_4SBr_2$ (мол. вес 435,2), полностью соответствующий природному витамину B_1 , — по прописи:

Rp. Thiamini bromati —0,002
Sacchari albi —0,2
M. f. pulv. D. t. d. № 12
S. По 1 порошку 2—3 раза в день

Согласно Машковскому (1958), тиамин-бромид может быть с успехом заменен тиамин-хлоридом состава $C_{12}H_{18}ON_4SCl_2$ (мол. вес. 337,27).

Последнее обстоятельство, указывающее на возможность замены бромидов хлоридом, с нашей точки зрения, очень важно. Ввиду сложности препарата очень трудно выделить в нем роль бромидов. Необходимо учесть и то, что при приеме этого препарата взрослым человеком, на долю брома приходится лишь около 0,0006 г или 0,6 мг, т. е. доза гомеопатически малая, далеко выходящая за пределы доз, рекомендованных М. К. Петровой и И. П. Павловым. По всей вероятности, галоиды в этом препарате играют роль анионов кислот, которые дают соли, хорошо растворимые в воде. Между тем врач, выписывающий тиамин-бромид, по привычке говорит: «Ну, а против рвоты я Вам выпишу бромиды». В дальнейшем беременная женщина говорит: «При рвоте мне помогли бромиды». По существу, это неверно.

9. Применение бромидов при лечении различных заболеваний

Как уже указывалось, бромиды широко используются для лечения самых различных заболеваний. Развивая учение И. П. Павлова о высшей нервной деятельности, советские физиологи и клиницисты в большом числе работ касаются применения брома в целях изучения механизма тех или иных заболеваний и их лечения (см. библиографию). Разбор этих работ можно найти в обзорах Майорова (1948), Верховской (1950, 1952), Усиевич (1951), Самойловой (1952), Тараканова (1953), Беренштейна (1956), Кривошеева (1956), Михайлова (1957) и др.

Данные о применении бромидов при лечении дерматозов можно найти у следующих авторов: Болпян, 1925; Матусис, 1925; Мейзель, 1925; Тониян, 1925; Берсон и Калашникова, 1926; Вартанянц, 1926; Гефт, 1926; Кашинский, 1926; Пер и Ратнер, 1926; Габелов, 1927; Шлиман, 1927; Уралов, 1928; Маслов, 1939; Майзлер и Фелнер (Maisler u. Fellner, 1949); Елефтеров, 1949; Вездерников, 1951; Главинская и Чирков, 1953; Ижевский, 1954; Рвачева, 1954; Борзов, Михлин, Богачова и Юзефович, 1954, 1955; Букцелато (Buccellato), 1955; Де Грегорио (De Gregorio, 1956); Абдусаметов, 1956^{1,2}; Блументаль, Феллинер, Балус, Георгхин (Blumenthal, Felliner, Balus, Gheorghin, 1957).

Бромиды применяются также для лечения глаукомы (Гостев, 1955; Паламарчук, 1956); диабета (Гуревич, 1950); алкоголизма (Артемов, Евстафьева, Порошина, Манукьян, 1936; Балабан и Молочек, 1935) и ряда других заболеваний.

10. Выводы

1. Большее или меньшее влияние высшей нервной деятельности на течение любых заболеваний не подлежит сомнению. Неоспорима и целебная роль сна, при котором происходит восстановление сил организма и в первую очередь его нервной системы. В этой связи применение бромидов как агента, имеющего, согласно И. П. Павлову, специальное отношение к тормозному процессу вообще и к сонному торможению, в частности, может считаться обоснованным.

2. Нельзя согласиться с мнением, отстаиваемым некоторыми учеными, что в основе каждого заболевания лежит нарушение равновесия между процессами возбуждения и торможения в коре головного мозга. Нельзя также согласиться с авторами, которые, применяя бромиды в качестве терапевтического агента при лечении ряда заболеваний, считают, что тем самым они действуют на патологический процесс косвенно, посредством регулирования деятельности больших полушарий, содействуя нормализации в них процессов возбуждения и торможения. Не следует забывать о возможности прямого, непосредственного действия бромидов на органы и ткани. Применение в клинике комплексной терапии не позволяет выделить лечебный эффект бромидов, как таковых.

3. Для понимания наблюдаемых явлений в целом очень важно, что в ряде случаев бромиды могут быть с успехом заменены хлоридами, что свидетельствует об отсутствии в подобных случаях специфического действия, присущего одним бромидам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Глава VII

ОПЫТЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ ВЛИЯНИЯ БРОМИДОВ НА НЕКОТОРЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ IN VIVO И НА ПЕРЕЖИВАЮЩИХ ОРГАНАХ

1. Введение

Глубокому аналитическому изучению обмена брома в животном организме предшествовала проверка некоторых уже известных фактов. В частности, мы хотели убедиться в том, что бромиды, введенные в организм, значительно ослабляют судорожный приступ, вызываемый отравлением стрихнином. Нас интересовало также действие на этот процесс других галоидов.

Хотелось убедиться и в том, что введение бромидов в лимфатический мешок лягушек увеличивает латентный период сгибательного рефлекса. Интересно было проследить влияние бромидов, хлоридов и йодидов на процессы возбуждения и торможения в опытах на переживающих органах.

Для выяснения каждого из этих вопросов были поставлены соответствующие опыты.

2. Влияние солей разных галоидов на течение судорожных приступов у лягушек, отравленных стрихнином

В литературе имеются указания, согласно которым бромиды снимают или значительно уменьшают судорожные приступы, наблюдаемые при эпилепсии, хорее, эклампсии у рожениц, неукротимой рвоте беременных, коклюше и т. д. Исходя из представлений школы И. П. Павлова, это объясняется тем, что бромиды имеют прямое отношение к повышению тормозного состояния коры больших полушарий головного мозга.

Для сопоставления действия солей брома, хлора и йода на течение судорожных приступов, вызываемых отравлением стрихнином, нами совместно с З. С. Маргулис была поставлена в 1950 г. серия опытов на перезимовавших самцах *Rana temporaria*. Средний вес подопытных лягушек был равен 40 г (крайние значения — 31—66 г). В каждом опыте использовались две лягушки по возможности одинакового веса. В 17 опытах разница в весе отсутствовала у пяти пар; у семи пар она составила 1 г, а у двух пар — 2 г и у трех пар — 3 г.

Методика проведения опытов была следующей.

Каждой паре подобранных по весу лягушек вводили (в брюшной лимфатический мешок) по 0,5 мл испытуемого раствора солей галоидов в концентрации 0,11 н, что соответствовало изотоничному физиологиче-

Влияние солей брома, хлора и йода на латентный период и продолжительность судорожных приступов у лягушек, отравленных стрихнином
(по данным Верховской и Маргулис)

Серия	Дата	№ опыта	Латентный период, мин.	Продолжительность судорог, сек.	Длительность опыта, мин.			
I	1950г. 11.IV		0,5 мл 0,1н КВг +0,2 мг стрихнина	0,5 мл 0,1н КВг +0,2 мг стрихнина	0,2 мг стрихнина			
			(50) * 12	403	470			
			(66) 10	173	248			
			(40) 9	289	485			
			(41) 15	451	1309			
			11,5±1,55	329±62,1	6,8±2,33			
	Среднее		400	100	190			
II			0,5 мл 0,1н КВг +0,2 мг стрихнина	0,5 мл 0,1н КВг +0,2 мг стрихнина	0,5 мл 0,1н КСl+ +0,2 мг стрихнина			
			(39) 10	253	267			
			(41) 18	261	408			
			(45) 20	170	294			
			(39) 11	230	333			
			(34) 13	721	200			
			(37) 16	235	701			
			(31) 4	295	484			
			(44) 16	325	664			
			(36) 5	686	387			
			(36) 40	72	273			
			(33) 16	329	439			
						11,7±3,57	325±191	405±153
				Среднее		100	100	124,5
				в %				

Таблица 43 (окончание)

Серия	Дата	№ опыта	Латентный период, мин.		Продолжительность судорог, сек.		Длительность опыта, мин.
III	10.V	43 14	0,5 мл 0,11л КВг+ +0,2 мг стрихнина	0,5 мл 0,11 КJ+ +0,2 мг стрихнина	0,5 мл 0,11л КВг+ +0,2 мг стрихнина	0,5 мл 0,11лКJ+ +0,2 мг стрихнина	90
			(38) 17 (45) 30	(39) 19 (42) 25	231 382	378 207	
		Среднее	23,5	22,0	306	292	95,4
			100	93,6	100		

* В скобках—вес лягушек (г)

скому раствору (0,65% NaCl). По прошествии 25—30 мин. каждой лягушке вводили в спинной лимфатический мешок 0,2 мг азотнокислого стрихнина (0,2 мл раствора 1:1000).

Отравленные лягушки помещались на несколько минут в кристаллизаторы. Когда уложенные на спину лягушки теряли способность переворачиваться, их вынимали из кристаллизаторов, клали на гладкий стол брюшком кверху и отмечали с помощью секундомеров время появления судорожных приступов и их длительность. Каждый экспериментатор вел наблюдения за двумя лягушками. При проведении опытов соблюдалась тишина и предотвращались сотрясения, так как это могло спровоцировать судорожный приступ. Время от введения стрихнина до начала судорог отмечалось как латентный период. При обработке опытных данных длительность пребывания лягушки в судорожном состоянии суммировалась по получасовым промежуткам, а затем целиком за время опыта.

Всего было поставлено три серии опытов с калийными солями галоидов в различных комбинациях.

Так как неизменным компонентом всех вариантов был опыт, в котором применялась комбинация «КВг+стрихнин», то эту комбинацию мы произвольно приняли за 100% при вычислении средних значений результатов опытов в процентах. Данные опытов представлены в табл. 43.

Из табл. 43 видно, что латентный период, предшествующий наступлению судорог, подвержен значительным индивидуальным колебаниям. При введении бромидов во всех трех сериях наблюдается тенденция к увеличению продолжительности латентного периода, однако разница средних данных на нашем материале не является статистически достоверной. Продолжительность пребывания отравленных лягушек в состоянии тонических судорог также подвержена значительным колебаниям, и даже на небольшом материале удается выявить определенную закономерность.

Из данных четырех опытов I серии видно, что предварительное введение лягушкам бромидов в значительной степени затормаживает проявление судорожного эффекта, вызываемого отравлением стрихнином. Лягушки, получавшие КВг,

за время опыта находились в состоянии судорог в среднем 329 сек., а не получавшие его — 628 сек. Данные 11 опытов II серии показывают, что предварительное введение хлоридов также уменьшает (затормаживает) судорожный эффект, вызываемый отравлением стрихнином, однако в меньшей степени, чем введение бромидов. Лягушки, получавшие KBr , за время опыта находились в состоянии судорог в среднем 325 сек., а получавшие KCl — 405 сек. Из двух опытов III серии видно, что введение йодидов затормаживает судорожный эффект, вызываемый отравлением стрихнином в несколько большей степени, чем введение бромидов. Лягушки, которым вводили бромиды (KBr), находились в состоянии судорог в среднем 306 сек., а получавшие йодиды (KJ) — 292 сек.

Следует отметить, что все три серии опытов вполне сравнимы друг с другом. Об этом свидетельствуют сходные значения длительности судорожного эффекта, наблюдаемые при введении бромида калия (+ стрихнин) в I, II и III сериях — 329, 325 и 306 сек., соответственно. К сожалению, небольшое число опытов в III серии не позволяет с достаточной точностью вычислить среднее. Однако в качестве ориентировочных эти данные представляются убедительными, тем более, что они в некоторой своей части подтверждают более ранние данные Любушина (1928).

Любушин ставил перед собой две цели: 1) выяснить, насколько сильно выражено парализующее и успокаивающее действие $CaCl_2$ и 2) сравнить действие, оказываемое $CaBr_2$ и бромистыми щелочами, а также с другими растворимыми кальциевыми соединениями.

Работа проводилась на осенних лягушках *Rana esculenta* весом от 40 до 60 г. В 33 опытах было использовано 113 лягушек. Методика экспериментов была следующей. Лягушкам сначала вводили в лимфатический мешок испытуемый раствор, а затем, через 10—15 мин. раствор азотнокислого стрихнина. Об эффективности действия препаратов судили по времени начала судорог. В варианте «А» во всех сериях вводили только стрихнин. В вариантах «Б» и «В» одной и той же лягушке вводились и испытуемый раствор и стрихнин.

Материал Любушина представлен нами в виде таблицы (табл. 44), из которой видно, что данные автора убедительны, и хлориды, в частности $CaCl_2$, действительно оказывают тормозящее действие на возбужденную стрихнином центральную нервную систему лягушки. К недочетам работы следует отнести: 1) отсутствие указаний на число животных в каждом опыте и даже в серии в целом; 2) отсутствие статистической обработки полученного материала; 3) отсутствие указаний на степень гидратации солей $CaCl_2$ и $CaBr_2$ и использование процентных растворов, вместо молярных или нормальных.

Результаты наших и предшествующих опытов по изучению действия галоидов на течение судорожного приступа у лягушек, отравленных стрихнином, свидетельствуют о том, что хлориды, бромиды и йодиды задерживают проявление судорожного эффекта. Наименьший тормозящий эффект оказывают хлориды, наибольший — йодиды. Бромиды занимают промежуточное положение, т. е. имеет место ряд $Cl < Br < J$.

3. Влияние бромидов и хлоридов на спинномозговые рефлексы у спинальных лягушек (по Тюрку)

В литературе имеется много данных, говорящих о важном значении соединений брома, главным образом бромидов, для деятельности высших отделов центральной нервной системы — коры больших полушарий. Данных о действии бромидов на низшие отделы центральной нервной системы значительно меньше. Кроме ряда работ, подробно разобранных в главе III (Мейхицен, 1873; Кросс, 1876; Рабуто, 1878; Бинц, 1891;

Сравнительное действие солей хлора и брома на лягушек, отравленных стрихнином
(по данным Любушина, 1928)

№ серии	Вариант опыта	Аранжировка опытов (вводимое вещество, его концентрация и место введения)		Время от введения стрихнина до начала судорог, мин.	ЗаклЮчения автора
		Соли галондов	Стрихнин		
I	A	—	0,1 мг стрихнина (задн. лимф. мешок)	60—120	CaCl ₂ оказывает угнетающее действие на центральную нервную систему
	Б	1 мл 10% CaCl ₂ (спин. лимф. мешок)	То же	Судорог не было	
	В	1 мл 10% CaCl ₂ (подчелюстн. лимф. мешок)	» »	Судорог не было	
II	A	—	0,2 мг стрихнина (задн. лимф. мешок)	11—25	В варианте «Б» присутствие Са затрудняет всасывание стрихнина, следовательно Са и стрихнин следует вводить в разные места
	Б	1 мл 10% CaCl ₂ (задн. лимф. мешок)	То же	31—70	
	В	1 мл 10% CaCl ₂ (задн. лимф. мешок)	0,2 мг стрихнина (подчелюстн. лимф. мешок)	20—42	
III	A	—	0,2 мг стрихнина (подчелюстн. лимф. мешок)	22	CaBr ₂ оказывает более угнетающее действие на центральную нервную систему лягушки, нежели КВг
	Б	1 мл 10% CaBr ₂ (задн. лимф. мешок)	То же	38	
	В	1 мл 10% КВг (задн. лимф. мешок)	» »	29	
IV	A	—	0,2 мг стрихнина (подчелюстн. лимф. мешок)	26	CaCl ₂ превосходит CaBr ₂ по угнетающим центральную нервную систему свойствам
	Б	1 мл 10% CaBr ₂ (задн. лимф. мешок)	То же	40	
	В	1 мл 10% CaCl ₂ (задн. лимф. мешок)	» »	75	
V	A	—	0,2 мг стрихнина (подчелюстн. лимф. мешок)	6	Смесь растворов СаCl ₂ и КВг по своему действию приближается к СаBr ₂
	Б	1 мл 10% CaBr ₂ (задн. лимф. мешок)	То же	28	
	В	0,5 мл 10% СаCl ₂ + +0,5 мл 10% КВг (задн. лимф. мешок)	» »	26	

Штриллинг, 1892, и др.), в которых показано тормозящее действие бромидов на рефлекторную деятельность животных, следует отметить работу Иванова и Анохина (1932), в которой приводится довольно обширный экспериментальный материал, полученный на дещеребрированных кошках. Эти авторы удаляли большие полушария под легким эфирным наркозом и вслед за тем накладывали электроды на оба п. *ischiadici*. Авторы рассчитывали получить при раздражении ипсилатерального нерва (одностороннего с наблюдаемой мышцей) положительный эффект, а при раздражении контрлатерального нерва — торможение. Регистрировалось сокращение экстензора *m. quadriceps femoris*. В ходе опыта в *v. femoralis* инъецировался раствор NaBr, применявшийся в дозе от 0,05 до 0,2 г на 1 кг веса. Полученные экспериментальные данные представляют значительный интерес, однако с истолкованием их авторами не всегда можно согласиться. Наряду с фактическим материалом, в работе приведен довольно полный литературный обзор по затронутому вопросу. К сожалению, в нем допущен ряд неточностей, дезориентирующих читателей. Так, например, цитируя работу Бернулли (1913), авторы указывают, что использовалась соль $MgSO_4$, тогда как на самом деле Бернулли с этой солью не работал. Цитируя работу Любушина (1928), авторы указывают, что Любушин проводил опыты по методу Тюрка, на самом же деле Любушин определял время начала судорог после введения стрихнина.

Лапик Л. и Лапик М. (Larique L. et Larique M., 1941), измеряя латентное время рефлекса по Тюрку при использовании различных концентраций NaBr, показали, что NaBr регулирует тормозную функцию в среднем мозге, а в больших дозах понижает возбудимость спинного мозга.

Осташков (1953_{1,2}, 1955_{1,2}, 1956_{1,2}) получил интересные данные, касающиеся влияния кофенна и брома на течение процессов возбуждения и торможения в спинном мозге. Автор особо разобрал действие этих агентов на иррадиацию и суммацию возбуждения в спинном мозге.

Гушина (1956, 1957) изучала влияние различных доз брома (от 0,05 до 3,0 г) на деятельность спинного мозга собак, показателями которой служили рефлекторная хронаксия, определявшаяся на задних конечностях, и коленный рефлекс, регистрировавшийся кимографически. Об изменениях тормозного процесса в спинном мозге автор судила по торможению коленного рефлекса.

Для уточнения некоторых моментов, касающихся действия бромидов на спинномозговые рефлексы, мы вместе с З. С. Моргулис провели на спинальных лягушках ряд опытов с измерением латентного периода гиббательного рефлекса лалки, опускаемой в раствор уксусной кислоты (по Тюрку). Опыты ставились на перезимовавших самцах лягушек *Rana temporaria* в марте — апреле 1950 г. После декапитации спинальные лягушки подвешивались к кольцу штатива за нижнюю челюсть. Через 20 мин. начиналось определение нормального латентного периода рефлекса у каждой из спинальных лягушек. Эти определения производились 2—3 раза в течение 20 мин. с интервалами в 5 мин. В каждом случае подбиралась такая концентрация уксусной кислоты, применявшейся в качестве раздражителя, чтобы время латентного периода рефлекса в норме в среднем не превышало 10 сек. Для разных лягушек пришлось пользоваться кислотой разной концентрации, для чего ледяная уксусная кислота разводилась в 150, 200 и 400 раз.

При проведении опытов мы убедились в том, что латентный период рефлекса у 6 контрольных спинальных лягушек оставался неизменным на протяжении длительного времени (более 4 час.). Установив «фон» для каждой лягушки (латентный период рефлекса без применения испытуемых веществ), мы вводили в спинной лимфатический мешок испы-

туемый раствор. Под влиянием КВг у 18 спинальных лягушек из 19 (94,7%) наблюдалось очень значительное (в 5—100 раз) удлинение латентного периода. В нескольких случаях лягушки, которым вводили бромид, вообще не выдергивали лапку из кислоты, как бы долго она там ни находилась.

В качестве ориентировочных мы поставили опыты на 6 спинальных лягушках, которым вводили раствор NaCl. Под влиянием введенного хлорида у 3 спинальных лягушек из 6 (50%) наблюдалось удлинение латентного периода в 5—10 раз по сравнению с латентным периодом, установленным для каждой лягушки в начале эксперимента. Этот факт, свидетельствующий о тормозящем действии хлоридов на спинномозговые рефлексы, вначале казался нам непонятным и ошибочным в свете представлений о специфическом, а следовательно, исключительном отношении бромидов к тормозному процессу. Мы надолго оставили его, так же как и наблюдения о влиянии разных галоидов на течение судорог, вызванных стрихнином. Однако после детального анализа свойств галоидов в сравнительном аспекте, после изучения биогеохимии брома и постановки ряда экспериментов вывод о сходстве бромидов и хлоридов в отношении их «тормозного» действия напрашивается сам собой и является закономерным. Здесь, так же как и в ряде других случаев, можно говорить о качественном сходстве, но о количественном различии бромидов и хлоридов в отношении их действия на латентный период спинномозговых рефлексов у спинальных лягушек.

Представляется вероятным, что йодиды, примененные в подобных условиях, окажут еще более выраженное тормозящее действие на спинномозговые рефлексы, чем бромиды. Но при их использовании необходимо либо удалить щитовидную железу, либо заблокировать ее деятельность. Естественно, что при уточнении вопроса о влиянии галоидов на спинномозговые рефлексы, опыты должны проводиться с одноименными катионами.

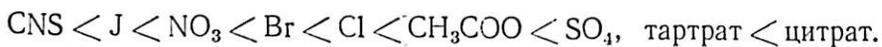
Уместно отметить, что применение хлоридов неоднократно практиковалось при лечении неврозов. Так, М. К. Петрова (1928₂, 1945) пользовалась CaCl₂ для лечения невроза у собаки. Федоров (1927) изучал и сопоставлял сравнительное действие КВг, CaCl₂ и CaBr₂ при лечении неврозов также у собак. Красногорский (1931) рекомендовал применять NaCl для излечения детского невроза, выражающегося в энурезе. Осокин (1936) рекомендовал применение смеси CaCl₂ и CaBr₂ не только для лечения эпилепсии (см. гл. VI), но и для лечения гипер- и дисфункции щитовидной железы, гипер- и дисфункции яичников, чередуя назначение смеси с соответствующими эндокринными препаратами. Автор рекомендовал смесь CaCl₂ + NaBr и для лечения невротических состояний — конституциональной нервности, неврастении, истерии, психастении, циклотимии, а также при лечении травматических неврозов.

Некоторые данные о комбинированном действии бромидов, хлористого кальция и кофеина на больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, можно найти у Шарлая (1957, 1958).

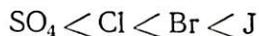
Следует особо подчеркнуть, что без хлоридов нельзя представить себе ни одного физиологического раствора. Существенно, что во всех протившоковых жидкостях, наряду с NaBr, применяются большие количества CaCl₂ и т. д. Этот вопрос требует глубокого анализа, так как обычно благоприятное действие CaCl₂ приписывается целиком двухвалентному катиону Ca, а об избыточном количестве хлоридов, которое при этом вводится, забывают.

4. Действие элементов седьмой группы периодической системы и некоторых других анионов на процессы возбуждения и торможения (опыты на изолированных органах)

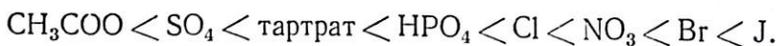
В ряде работ было установлено, что бром-ион по своему действию на биологические объекты занимает определенное место в ионных рядах Гофмейстера. Так, по данным Шварца (Schwarz, 1907), возбудимость мышц снижается во все возрастающей степени при применении анионов в следующем порядке:



Следовательно, наивысшую возбудимость мышца обнаруживает в растворах роданида, наиминимую — в растворах цитрата. Имеются данные о том, что возбудимость периферических нервов уменьшается при применении анионов в следующем порядке (обратном по сравнению с мышцами):



Согласно данным Лилли (Lillie, 1906), мерцательное движение жабр мидий подавляется анионами в следующем порядке:



Пора (Pora, 1940) наблюдал значительное замедление деятельности изолированного сердца *Helix pomatia* при замене хлора в рингеровском растворе бромом.

Бельтюков (1949), изучая влияние брома на сокращение тонической мышцы (*m. reclus abdominis*) *Rana temporaria* под действием ацетилхолина, нашел, что замена хлора в рингеровском растворе бромом вызывает уменьшение сокращения мышцы. Интересны данные Цофиной (1960), полученные в нашей лаборатории, о сравнительном действии Cl⁻ и Br⁻ ионов на возбудимость сетчатки глаза лягушки (*Rana ridibunda*). Опыты проводились следующим образом: у энуклеированного глаза лягушки удалялись роговица, хрусталик и стекловидное тело. К ганглиозной клетке в сетчатке, выстилающей глазной бокал, подводился отводящий микроэлектрод. Фиксация отводящего электрода производилась под бинокулярной лупой при осциллографическом контроле. Второй электрод соприкасался с внешней поверхностью глаза. Глазной бокал заполнялся раствором Рингера. Сетчатка раздражалась вспышками видимого света. После каждой вспышки в раздражаемой ганглиозной клетке возникала серия нервных импульсов, которые отводились микроэлектролом и подсчитывались с помощью установки типа «Д». После нескольких вспышек обычный раствор Рингера (с NaCl) заменялся раствором Рингера с NaBr, и вспышки возобновлялись. По такой методике в I серии экспериментов было проведено три опыта, результаты которых представлены в табл. 45. Из таблицы видно, что во всех трех опытах замена Cl⁻ ионов в растворе Рингера Br⁻ ионами каждый раз оказывала активизирующее действие на сетчатку глаза, а именно, число нервных импульсов, возникающих в ганглиозной клетке при раздражении светом, увеличивалось в присутствии Br⁻ ионов в 2—5 раз.

Во II серии исследований Цофина раздражала сетчатку глаза лягушки ритмичной сменой света и темноты. «Глаз» лягушки освещался вспышками света продолжительностью в 1 сек., интервалы между вспышками также были равны 1 сек. Подобная смена света и темноты производилась десять раз подряд на протяжении 20 сек., после чего

Таблица 45

Влияние Вг-ионов на число нервных импульсов при раздражении сетчатки глаза лягушки всышками света
(по данным Цофиной, 1960)

Смена растворов	1-я		2-я		3-я		4-я		5-я	
	NaCl	NaBr	NaCl	NaBr	NaCl	NaBr	NaCl	NaBr	NaCl	NaBr
Раствор Рингера с солями										
Опыт 1										
Число измерений	15	13								
Разброс данных	5-12	28-37								
Среднее	10±0,02	32±0,8								
Опыт 2										
Число измерений	22	10	40	10	7	8				
Разброс данных	6-15	40-64	5-49	36-50	5-13	24-35				
Среднее	11±1,0	50±2,8	41±1,1	42±2,0	9±1,0	28±3,2				
Опыт 3										
Число измерений	19	16	18	6	18	16	16	8	10	
Разброс данных	9-17	15-26	8-22	11-27	4-13	5-20	4-10	34-64	3-15	
Среднее	13±0,6	22±0,8	17±0,9	28±2,9	10±0,7	11±0,9	6±0,4	44±3,5	8±1,1	

«глаз» отдыхал 30 сек. После отдыха снова производилось раздражение — свет и темнота сменяли друг друга. Ритмичные раздражения чередовались с отдыхом от 3 до 16 раз. При проведении этих наблюдений глазной бокал вначале наполнялся обычным раствором Рингера с NaCl, а затем раствором Рингера с NaBr. Смена растворов производилась 2—3 раза. В этой серии было проведено шесть опытов, результаты которых представлены в табл. 46. Из таблицы видно, что и в этой серии

Таблица 46

Влияние Br⁻ ионов на число нервных импульсов при раздражении сетчатки глаза лягушки чередованием вспышек света и тьмы длительностью в 1 сек.
(по данным Цофиной, 1960)

Смена растворов	1-я		2-я		3-я
	NaCl	NaBr	NaCl	NaBr	NaCl
	Опыт 1				
Количество измерений . . .	3×10	6×10	7×10		
Среднее число импульсов . . .	42±2,0	54±2,6	34±1,4		
	Опыт 2				
Количество измерений . . .	10×10	9×10	13×10		
Среднее число импульсов . . .	77±2,0	102±4,2	84±4,1		
	Опыт 3				
Количество измерений . . .	9×10	14×10	10×10		
Среднее число импульсов . . .	33±1,8	41±3,5	25±2,5		
	Опыт 4				
Количество измерений . . .	5×10	3×10	13×10	14×10	5×10
Среднее число импульсов . . .	24±0,1	41±1,0	32±1,8	40±2,7	25±1,3
	Опыт 5				
Количество измерений . . .	5×10	10×10	15×10		
Среднее число импульсов . . .	16±0,1	24±1,4	24±2,7		
	Опыт 6				
Количество измерений . . .	7×10	16×10	7×10	15×10	
Среднее число импульсов . . .	29±1,7	62±6,1	21±1,7	30±1,9	

опытов при смене Cl-ионов на Br-ионы среднее число импульсов, проходящихся на 10 раздражений, возрастает. В этих опытах бром оказывал активизирующее действие на ганглиозные клетки сетчатки лягушки тотчас же после смены растворов, причем это действие было обратимым.

В III серии опытов было изучено влияние замены Cl-ионов J-ионами на число нервных импульсов, возникающих при раздражении сетчатки глаза ритмичными вспышками. Данные одного из опытов этой серии представлены в табл. 47. Из таблицы видно, что при замене Cl-ионов J-ионами среднее число импульсов, приходящееся на 10 раздражений, возрастает, причем, как и следовало ожидать, в значительно большей степени, чем при замене Cl-ионов Br-ионами.

В одном из опытов IV серии, поставленном на переживающем изолированном глазе лягушки, при смене NaCl в растворе Рингера на NaBr и NaNO₃ были получены результаты, представленные в табл. 48.

Из табл. 48 видно, что в растворе NaCl среднее число импульсов, приходящихся на 10 раздражений, постепенно падает (95±1,4;

Таблица 47

Влияние J⁻-ионов (и Вг⁻-ионов) на число нервных импульсов при раздражении сетчатки глаза лягушки чередованием вспышек света и тьмы продолжительностью в 1 сек.

(по данным Цофиной, 1960)

Смена растворов	1-я		2-я		3-я		4-я		5-я	
	NaCl	NaJ								
Раствор Рингера с солями . . .										
Количество измерений . . .	12×10	8×10	6×10	7×10	5×10	4×10	4×10	9×10	6×10	1×10
Среднее число импульсов . . .	22±2,3	89±2,1	32±1,0	57±2,4	19±0,5	68±1,4	27±1,4	32±3,0	19±4,0	70±2,7

Таблица 48

Влияние Вг⁻- и NO₃⁻-ионов на число нервных импульсов при раздражении сетчатки глаза лягушки чередованием вспышек света и тьмы продолжительностью в 1 сек.

(по данным Цофиной, 1960)

Смена растворов	1-я		2-я		3-я		4-я		5-я	
	NaCl	NaBr	NaCl	NaBr	NaCl	NaNO ₃	NaCl	NaBr	NaNO ₃	NaNO ₃
Раствор Рингера с солями . . .										
Количество измерений . . .	4×10	7×10	4×10	5×10	7×10	9×10	7×10	5×10	7×10	7×10
Среднее число импульсов . . .	95±1,4	109±3,3	68±1,9	97±3,2	60±2,2	79±7,7	26±1,3	30±1,3	41±1,3	41±1,3

$68 \pm 1,9$; $60 \pm 2,2$; $26 \pm 1,3$). При смене Cl-ионов на Br- и NO₃-ионы среднее число импульсов возрастает, причем, как и следовало ожидать, эффект, наблюдающийся от NO₃-ионов, больше.

Итак, по своему действию на сетчатку глаза в отношении увеличения ее возбудимости анионы располагаются в ряд: Cl < Br < J, NO₃.

5. Влияние галонидов на процессы набухания тканей

Согласно данным Бернулли (Bernoulli, 1913), представляющим значительный интерес, мозговая ткань в растворах бромидов набухает в гораздо большей степени, чем в растворах хлоридов. В своих опытах Бернулли изучал процесс набухания мозговой ткани в растворах электролитов (NaCl, NaBr, KCl, KBr) разной концентрации. Опыты ставились с кашицей из мозговой ткани и с кусочками мозга. Методика постановки опытов с кашицей из мозга была следующей. Мозг только что убитых на бойне животных помещался в герметически закрывающийся сосуд. После удаления мозговых оболочек, из мозга быстро изготавлялась кашлица, часть которой помещалась в центрифужные пробирки, затем быстро взвешивалась. Затем в пробирки с кашлицей добавлялись испытуемые растворы солей (в 6- или 10-кратном объеме). Кашлица при неоднократном помешивании находилась в растворах от 30 до 60 мин. За это время происходило максимальное набухание мозговой субстанции. Затем пробирки центрифугировались до уплотнения осадка. Надосадочную жидкость удаляли декантацией; стенки пробирки тщательно обсушивали фильтровальной бумагой. После этого пробирку снова взвешивали. Разница в весе, после вычета веса пустой пробирки, позволяла судить о приросте или уменьшении веса мозговой кашицы. В дальнейшем прирост высчитывался в процентах по отношению к весу исходной субстанции. Произведя эти исследования, автор нашел, что изменение веса мозговой кашицы зависит от: 1) вида соли, 2) концентрации солевого раствора, 3) силы центрифугирования (в малой степени), и 4) температуры.

Для наглядности мы изобразили цифровой материал Бернулли графически (рис. 3, а, б, рис. 4). Из рис. 3, а видно, что чем выше была концентрация раствора бромистого калия (0,15 n, 0,3 n и 0,5 n), тем меньше было набухание. Согласно Бернулли, применение растворов этой соли с концентрацией ниже 0,15 n и выше 0,5 n недопустимо, так как при концентрации меньшей, чем 0,15 n, происходит такое сильное набухание, что декантация становится невозможной. При применении 0,5 n раствора полное отцентрифугирование становится невозможным потому, что часть мозговой субстанции собирается на поверхности жидкости. Из рис. 3, б видно, что все кусочки мозга, бывшие в растворе электролитов, увеличили свой вес по сравнению с контролем (принятым за 100%), причем в растворах калийных солей больше, чем в растворах соответствующих натриевых солей, и в растворах бромидов больше, чем в растворах хлоридов. Из рис. 4 видно, что сходные результаты были получены и для кашицы из мозга. В растворах калийных солей кашлица из мозга набухла больше, чем в растворах натриевых солей, в растворах бромидов больше, чем в растворах хлоридов.

Любопытно отметить, что при погружении кашицы из мышц в растворы электролитов наблюдались иные результаты: соли натрия обуславливали большее набухание кашицы из мышц, чем соли калия. При сравнении действия бромидов и хлоридов эффект не был постоянным.

Эти данные, полученные таким примитивным способом на кашлице из мозга и на кусочках мозга в опытах *in vitro*, конечно, нельзя перенести на неповрежденную ткань мозга, исследуемую *in vivo*.

При повторении опытов Бернулли с хлоридами, бромидами и йодидами мы получили аналогичные результаты. Анионы по степени вызываемого ими набухания мозговой ткани располагались в следующий ряд: $Cl < Br < J$.

В последнее время значительное число работ было посвящено изучению влияния различных анионов на процесс мышечного сокращения.

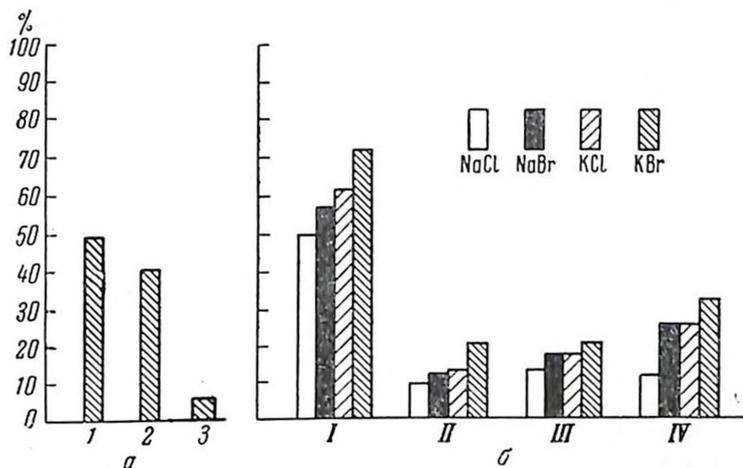


Рис. 3. (а) Увеличение веса кашки из мозга при погружении ее в раствор КВг разной концентрации (в % к весу свежей ткани) 1 — 0,15 *n*; 2 — 0,3 *n*; 3 — 0,5 *n*

(б). Увеличение веса кусочка мозга различных животных в растворах NaCl, NaBr, KCl, KBr различной концентрации (в % к весу свежей ткани)

I — мозг кролика в 0,15 *n*; II — мозг теленка в 0,15 *n*; III — мозг свиньи в 0,3 *n*; IV — то же в 1,0 *n*. (По данным Бернулли, 1913)

Так, Хилл и Макферсон (Hill a. Macpherson, 1954) показали, что если скелетную мышцу лягушки погрузить в раствор Рингера, в котором Cl' заменен на Br' , NO_3' или J' , то напряжение изометрического сокращения мышцы усиливается в отношении $Cl : Br : NO_3 : J = 100 : 155 : 235 : 310$.

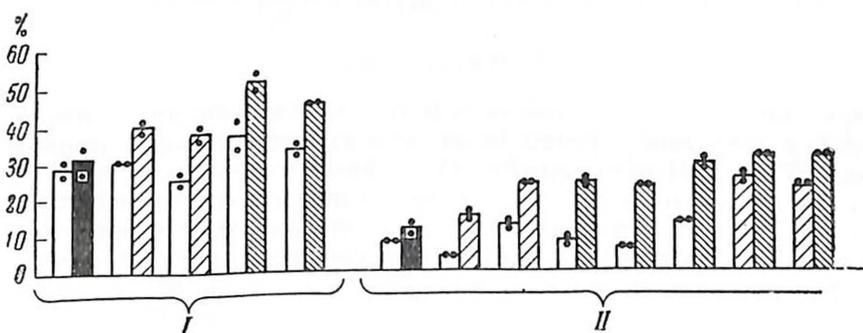


Рис. 4. Изменение веса кашки из мозга кролика при погружении ее в растворы различных солей (NaCl, NaBr, KCl и KBr) с концентрацией (I) 0,15 *n* и (II) 0,3 *n* (в % к весу свежей ткани). Обозначения те же, что и на рис. 3, б. (По данным Бернулли, 1913).

При применении этих анионов в таком же порядке одновременно возрастает также длительность сокращения мышцы и теплопродукция. В этом же направлении вели исследования Кан и Зэндоу (Kahn a. Sendow, 1955).

Другие авторы изучали влияние ряда анионов на следовый потенциал поперечнополосатого мышечного волокна (Etzensperger a. Bretonneau, 1956). В ряде работ изучалось влияние анионов на изменение сопротивления мышечной мембраны (Padsha, 1957), на выход анионов калия из мышечного волокна (Echvards, Harris a. Nishie, 1957) и на выход ионов хлора из мышечного волокна (Harris, 1958).

6. Выводы

1. Галоиды, введенные в организм лягушки, оказывают задерживающее действие на проявление судорожного эффекта, вызванного отравлением стрихнином. Наименьший эффект наблюдается при применении хлоридов, наибольший при применении йодидов. Бромиды занимают промежуточное положение. По силе задерживания проявлений судорожного эффекта галоиды располагаются в ряд: $Cl < Br < J$.

2. При введении галоидов в организм спинальной лягушки латентный период сгибательного рефлекса лапки лягушки при погружении ее в кислоту значительно удлиняется. Оказалось, что бромиды затормаживают спинномозговые рефлексы в значительно большей степени, чем хлориды, но эта разница чисто количественная.

3. Возбудимость ганглиозных клеток сетчатки изолированного глаза лягушки значительно возрастает при замене $NaCl$ в растворе Рингера на $NaBr$ и в еще большей степени при замене $NaCl$ на NaJ или на $NaNO_3$. По своему влиянию на процесс возбуждения сетчатки анионы располагаются в следующем порядке:



4. Галоиды, примененные в соответствующих концентрациях, вызывают значительное набухание тканей. Бромиды вызывают большее набухание, чем хлориды. Характер катионов также имеет значение: в растворах калиевых солей ткани набухают больше, чем в растворах натриевых солей.

Глава VIII

СОДЕРЖАНИЕ БРОМА В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

1. Введение

Изучению содержания брома в животном организме посвящена довольно большая литература. Значительная часть данных приведена в сводке о бrome (Brom. Gmelin's Handbuch der anorganischen Chemie, 1931). Следует отметить, что данные последних лет хорошо сравнимы друг с другом, тогда как в работах раннего периода имеется большая разноречивость, обусловленная главным образом несовершенством применявшихся методов определения брома.

2. Методы определения малых количеств брома в биологическом материале

Для определения брома в органах и тканях животных было предложено много методов. Самый факт наличия многих методов говорит о важности этого вопроса и трудности его разрешения. Методы раннего периода (1850—1907) были рассчитаны на определение сравнительно больших количеств брома, главным образом после его введения с терапевтическими целями. По мере усовершенствования методов, появилась

возможность сначала обнаруживать, а затем и количественно определять бром, присутствующий в организме в норме в очень малых количествах, порядка 10^{-3} — 10^{-5} весовых процентов (Вернадский, 1934). Наличие других галоидов — хлора и йода, имеющих сходные с бромом свойства, а следовательно, и реакции, также затрудняет количественное определение брома.

Имеется несколько групп методов определения брома, основанных на различных принципах.

Большую группу составляют различные варианты колориметрического метода, основанные на изменении в присутствии брома цвета некоторых веществ (хлороформ, сероуглерод, фуксин, флуоресцеин и др.). Сюда относятся методы Юстуса (Justus, 1907), Гуаресчи (Guareschi, 1913) Пинкуссена и Романа (Pincussen u. Roman, 1929), Флейшхакера и Шнейдерера (Fleischhacker u. Schneiderer, 1932), Пинкуссена (1932), Хапа (F. Hahn, 1935), Укко (1936), Викова, Баме и Брандта (Wikoff, Bame a. Brandt, 1939), Халля (Hall, 1943), Титаева и Кулябко (1955), Шевшиковой (1955) и др.

Различные варианты колориметрического метода страдают многими недостатками. В ряде случаев они недостаточно чувствительны. Иные из них, отличающиеся достаточной чувствительностью, основаны на использовании недостаточно хорошо изученных реактивов, изменение или появление окраски которых может обуславливаться присутствием не только брома, но и других веществ. Так, например, Маламуд, Браун и Муллинс (Malamud, Brown a. Mullins, 1934) установили, что возможность определения брома в тканях по методу Вальтера зависит от концентрации присутствующих хлоридов.

Вторую группу составляют методы, представляющие собой различные модификации метода, предложенного Ван-дер-Меуленом (Van der Meulen, 1931). При этом Вг-ионы окисляют в Вг O_3 -ионы посредством раствора гипохлорита, избыток которого разрушают при помощи муравьинокислого натрия или иного восстановителя, и, наконец, йодометрически определяют бром [Диксон (Dixon, 1934), Виннек и Смит (Winnick a. Smith, 1937), Селиванов, 1946]. В основу методов этой группы положены хорошо известные реакции. Метод Ван-дер-Меулена, усовершенствованный Селивановым и испытанный им при производстве многочисленных анализов, может быть рекомендован для определения ничтожно малых количеств брома, измеряемых величинами порядка 10^{-4} — 10^{-7} весовых процентов, которые встречаются в пресных водах, илах, воздухе и т. п.

Третью группу составляют методы, основанные на отделении свободного брома, образовавшегося под воздействием окислителей ($K_2Cr_2O_7$ и $KMnO_4$ и др.), с последующим превращением брома в бромиды и гипобромиты, а затем в броматы. Содержание брома определяется йодометрическим титрованием. Таковы методы Лейперта—Вацлавека (1934), Френсиса и Гарвея (Francis a. Harvey, 1933), Хеннели и Ятса (Hennelli a. Yates, 1935), Шошина, 1940, Хантера (Hunter, 1953, 1955) и др.

Четвертую группу составляют методы, при которых сжигание исследуемых тканей происходит в щелочной среде ($NaOH + KNO_3$) с последующим окислением бромида в бромат и йодометрическим определением брома [Бернар, Броди и Фридман (Bernard, Brodie a. Friedman, 1938 и др.)]. Методы этой группы не получили широкого распространения.

Пятую группу составляют методы, пригодные для работы в определенных условиях: полярографический — для определения Вг и J при их одновременном присутствии [Остер (Oster, 1935)], электрометрический — для определения брома в присутствии больших количеств хлора (Владимиров и Эпштейн, 1935), абсорбционные — для совместного

определения бромидов, хлоридов и роданидов [Конвей и Флуд (Conway a. Flood, 1936) и др.].

Подробное описание и критическую оценку ряда методов можно найти в обзорах Бернгардта и Укко (1925), Пинкуссена (1932), Хана (E. Hanp, 1933), Ольжиска (Olszycka, 1935), Нейфельда (Neufeld, 1936), Де-Джонга (De Jong, 1936), Дмитриева (1937), Селиванова (1946) и др. Поэтому нет необходимости приводить его в нашей работе.

3. Микрхимический метод определения брома Лейперта — Вацлавека

Ознакомившись с достоинствами и недостатками различных методов определения малых количеств брома, мы убедились в том, что в настоящее время для определения брома в образцах биологического происхождения наилучшими являются следующие методы: 1) влажного озоления, предложенный Лейпертом и Вацлавеком (1934), — для определения брома в крови и моче, а после усовершенствования его Шошиным (1940) — также и в органах и тканях животного, содержащих бром в количествах от 10^{-5} до 10^{-3} весовых процентов, 2) сплавления с поташом, разработанный и описанный Л. С. Селивановым (1946) и пригодный преимущественно для определения брома в воздухе, природных водах, почвах и растительных остатках с содержанием брома от 10^{-7} до 10^{-4} весовых процентов.

В нашей работе для определения брома в различных органах и тканях животных мы воспользовались методом Лейперта — Вацлавека. Главным преимуществом этого метода перед другими служит то, что он, будучи очень чувствительным (с его помощью можно определять бром с точностью до 2μ), основан на хорошо изученных реакциях.

Общий вид прибора Лейперта — Вацлавека изображен на рис. 5, а отдельные его части — на рис. 6.

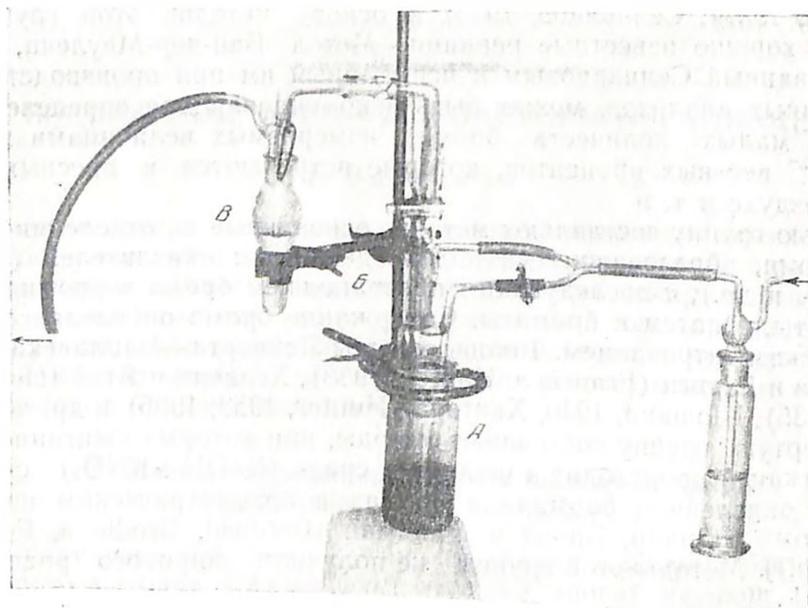


Рис. 5. Прибор для определения брома по микрометоду Лейперта — Вацлавека в собранном виде ($1/4$ натуральной величины)

А — сосуд для озоления тканей; Б — промежуточный сосуд; В — приемник. Воздух поступает справа; слева прибор присоединяется к водоструйному насосу

Для анализа мы пользовались суспензией, получаемой из измельченных органов и тканей (брались «средние» пробы) при обработке их раствором 1 *n* NaOH.

Полученную суспензию подвергали влажному озолению в сосуде (А) особой конструкции (см. рис. 5), который помещался в парафиновую ванну (на фотографии не изображена), постепенно нагреваемую до 130°. В качестве сжигающей смеси использовалась хромовосерная кислота с добавлением сернокислого серебра.

При таком влажном озолении (минерализации) отдельные галоиды (хлор, бром, йод) переводятся в состояние, при котором они легко могут быть разделены. Йод в виде йодноватой кислоты (HIO₃) удерживается в жидкости для озоления (в сосуде А). Хлор и бром, освобождающиеся в элементарном виде (Cl₂ и Br₂), увлекаются током воздуха в промежуточный сосуд (Б) со стеклянной ватой, смоченной раствором H₂SO₄ (1:3); здесь из части хлора образуется оранжевый хлористый хромил CrO₂Cl₂. Остаток хлора и весь бром поступают с током воздуха в приемник (В) с поглотителем — 5 мл 1 *n* NaOH; здесь в щелочной среде из элементарных хлора и брома образуются хлориды и гипохлориты, бромиды и гипобромиты. По окончании сжигания в приемник добавляют борную кислоту и нагревают его на кипящей водяной бане в течение 10 мин. Борная кислота в присутствии хлорида натрия переводит гипохлориты в свободную хлорноватистую кислоту (HOCl), которая при непродолжительном нагревании окисляет бромиды и гипобромиты в броматы, согласно реакциям:

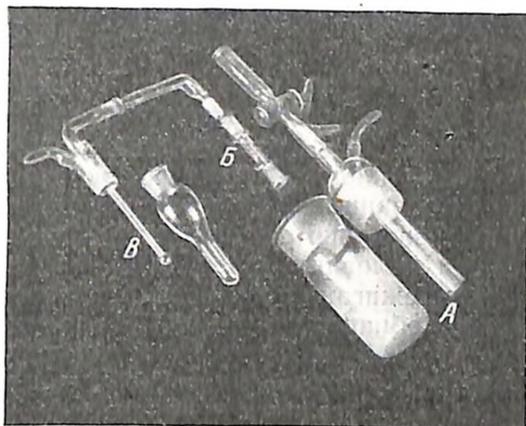


Рис. 6. Важнейшие детали прибора Лейберта—Вацлавека в разобранном виде

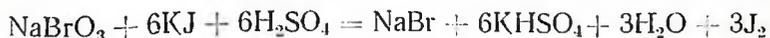


Присутствие хлора в сжигаемом объекте не только не мешает определению брома (что имеет место в большинстве других микрометодов определения брома), но является очень желательным, так как в этом случае отпадает необходимость специально добавлять гипохлорит.

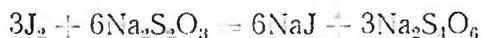
В дальнейшем содержимое приемника (В) переносят в эрленмейеровскую колбочку, где избыток гипохлорита разрушается формиатом натрия (1 мл 20% раствора) при 5-минутном кипячении на горелке согласно реакции:



После охлаждения к испытуемому раствору, находящемуся в эрленмейеровской колбе, приливают йодид калия и серную кислоту. Образовавшийся бромат восстанавливается в бромид при взаимодействии с йодидом калия в кислой среде согласно реакции:



При этом выделяется свободный йод. Для полноты реакции кислотность раствора должна быть очень значительной, так как необходимо нейтрализовать образовавшийся в процессе анализа боратный буфер с сильно щелочной реакцией, а также избыток молибдата аммония $[(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4]$, добавляемого в качестве катализатора. Выделившийся йод оттитровывается тиосульфатом натрия в присутствии растворимого крахмала в качестве индикатора. Реакция идет согласно уравнению:



После титрования йода производятся соответствующие расчеты. Так как при восстановлении одной молекулы бромата образуется 6 атомов йода (3I_2), то возможная ошибка снижается в 6 раз.

Было найдено, что на титрование 80 γ Br идет 6 мл 0,001 н $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, а на титрование 1 γ Br идет соответственно 0,075 мл 0,001 н $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, что приблизительно равняется двум каплям, так как объем одной капли в наших условиях равен 0,035 мл.

При сжигании соединений с известным содержанием брома нам удалось обнаружить до 99,2% присутствовавшего брома, что говорит о достаточной точности и чувствительности метода. Все используемые реактивы готовились нами в соответствии с инструкцией авторов методики (Лейперта и Вацлавека, 1934).

Очистка реактивов осуществлялась в соответствии с указаниями Карякина (1947). Все приготовленные реактивы проверялись на содержание в них брома. Слепые опыты, постоянно повторяемые с каждым прибором отдельно, проводимые полностью, но без добавления биологического материала, обнаруживали содержание брома во всех реактивах меньше, чем 2 γ , что вполне допустимо.

Содержание брома, как правило, определялось в двух параллельных пробах. Сходимость результатов была вполне удовлетворительной. Обычно она измерялась величинами порядка 4—6%. Все анализы проводились в стандартных условиях на четырех приборах одновременно.

4. Содержание брома в организме животных

Содержание брома мы определяли в органах и тканях животных (белых крыс, морских свинок, кроликов, собак), бывших контрольными при постановке ряда опытов, а также в головном мозгу коров, в крови и щитовидной железе людей. Во всех случаях содержание брома в различных органах и тканях выражено в мг%. Бромная нагрузка (в виде носителя при введении Br^{82}), дававшаяся животным при постановке некоторых опытов, выражается в мг на 1 кг веса животного (мг/кг).

Данные анализов (среднее из двух параллельных проб) представлены в табл. 49, в которой, как и в последующем изложении, номера опытов даны по рабочему журналу. Опыты, проведенные на крысах, расположены в порядке возрастания бромной нагрузки — для крыс от 0 до 0,58 мг/кг, для кроликов от 0 до 26,73 мг/кг. Из табл. 49 видно, что у крыс, не получавших бромной нагрузки (опыт № 15), больше всего брома содержится в щитовидной железе (1,33 мг%) и в крови (1,06 мг%). В надпочечниках содержится 0,30 мг% брома, в гипофизе — 0,56 мг% (т. е. вдвое меньше чем в крови), в нервах — 0,60 мг%. В различных отделах головного мозга брома содержится очень мало — от 0,13 до 0,18 мг%.

Из табл. 49 и рис. 7 видно, что у кролика (опыт № 5, проведен без бромной нагрузки) содержание брома в отдельных органах убывает в следующей последовательности: слизистая желудка (2,63 мг%), затем щитовидная железа (2,40 мг%), мозговой слой почек (2,18 мг%), кровь

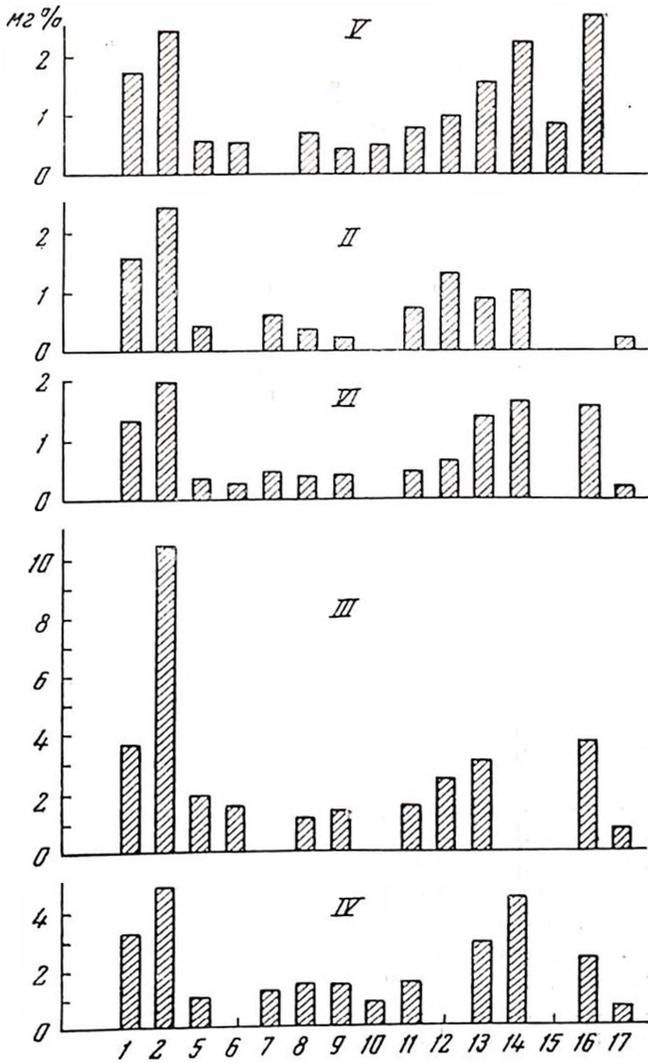


Рис. 7. Содержание брома в некоторых органах и тканях кроликов при различной бромной нагрузке

1 — кровь; 2 — щитовидная железа; 5 — большие полушария; 6 — средний мозг; 7 — гипоталамус; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 10 — спинной мозг; 11 — печень; 12 — селезенка; 13 — почки (корковый слой); 14 — почки (мозговой слой); 15 — надпочечники; 16 — слизистая желудка; 17 — мышцы. II; III; IV; V и VI — номера опытов

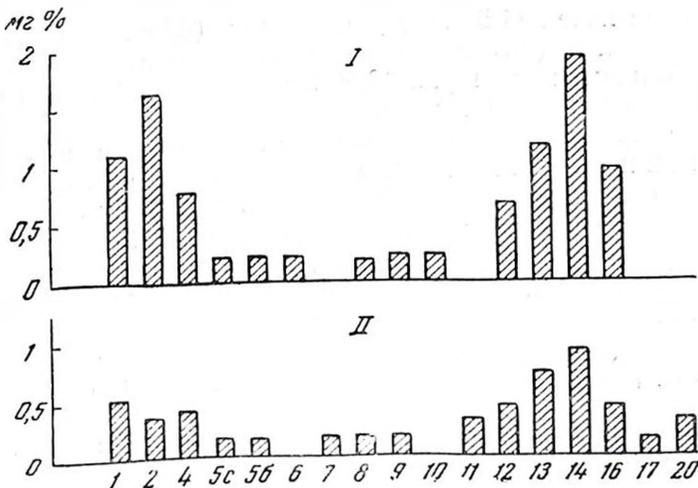


Рис. 8. Содержание брома в некоторых органах и тканях собак

1 — кровь; 2 — щитовидная железа; 4 — нервы; 5c — большие полушария (преимущественно серое вещество); 5b — большие полушария (преимущественно белое вещество); 6 — средний мозг; 7 — гипоталамус; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 10 — спинной мозг; 11 — печень; 12 — селезенка; 13 — почки (корковый слой); 14 — почки (мозговой слой); 16 — слизистая желудка; 17 — мышцы; 20 — поджелудочная железа
I — опыт № 29; II — опыт № 31

Содержание брома в некоторых органах и тканях белых крыс,

№ опыта	Крысы						Морские							
	15		17		7		16		26			30		
	20*		2		2		2		3			3		
Число животных	20*		2		2		2		3			3		
Вес животных, г	от 130 до 160		260	255	330	220	190	270	265	250	320	305	340	
Бромная нагрузка мг/кг	0		0	0,37	0,29	0,50	0,58	Нет данных			0,81			
№**	Орган или ткань	Содержание												
1	Кровь	1,06	0,45	0,86	0,66	1,03	1,09	1,45	—	1,66	2,37	—	2,73	
2	Щитовидная железа	1,33	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
3	Гипофиз	0,56	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
4	Нервы	0,60	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
5	Большие полушария	0,13	0,13	0,13	—	0,14	—	—	0,31	—	—	—	0,54	
5а	серое вещество	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
5б	белое вещество	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
6	Средний мозг	0,18	—	—	0,17	0,43	—	—	0,44	—	—	—	—	
7	Гипоталамус	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
8	Мозжечок	0,13	—	—	—	0,46	—	—	0,41	—	—	—	0,66	
9	Продолговатый мозг	0,15	—	—	—	0,33	—	—	0,42	—	—	—	1,04	
10	Спинальный мозг	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
11	Печень	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
12	Селезенка	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
13	Почки (корковый слой)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
14	Почки (мозговой слой)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
15	Надпочечники	0,30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
16	Слизистая желудка	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
17	Мышцы	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
20	Поджелудочная железа	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

* В опыте № 15 анализу были подвергнуты органы и ткани 20 крыс с тем, чтобы получить достаточное для анализа количество ткани щитовидной железы (412 мг), гипофиза (94 мг) и надпочечников (540 мг).

** Данные номера органов и тканей сохраняются за ними в последующих таблицах и рисунках.

*** В опыте № 34 анатомическое положение щитовидной железы у собаки было аномальным.

(1,69 мг%), кора почек (1,51 мг%), селезенка (0,99 мг%), надпочечники (0,81 мг%), печень (0,73 мг%), различные отделы мозга — мозжечок (0,64 мг%), большие полушария (0,50 мг%), средний мозг (0,49 мг%), продолговатый мозг (0,39 мг%)¹.

В опытах с кроликами, проведенных с относительно малой бромной нагрузкой (№ 2 и 6), были получены сходные значения содержания брома. Меньше всего брома найдено в мышцах. В опытах № 3 и 4, проведенных с относительно большой бромной нагрузкой (21,45 и 26,73 мг/кг), содержание брома как в крови, так и в других органах кроликов оказалось резко повышенным. Однако соотношение между органами и тканями по содержанию брома не изменилось.

Из табл. 49 и рис. 8 видно, что аналогичное распределение брома наблюдалось и в организме собак. Так, у собаки Пальмы (опыт № 29), по-

¹ Относительно высокое содержание брома в организме кроликов и морских свинок, по-видимому, связано с наличием в их пищевом рационе моркови, которая очень богата бромом.

морских свинок, кроликов, собак и коров

свинки			Кролики					Собаки		Коровы	
38			5	2	6	3	4	29	34	I	II
3			1	1	1	1	1	Пальма	Шарик	1	1
325	295	300	3125	2600	3300	2750	2150	16000	9600	Нет данных	
2,21			0	2,51	0,82	21,45	26,73	1,65	0,85	0	0

брома, мг %

1,53	1,39	1,41	1,69	1,55	1,30	3,64	3,21	1,09	0,50	—	—
—	—	—	2,40	2,40	1,92	10,40	4,80	1,58	0,33***	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,88	—
—	—	—	—	—	—	—	—	0,72	0,39	—	—
0,35	—	0,34	0,50	0,37	0,31	1,80	1,07	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	0,20	0,14	0,55	0,46
—	—	—	—	—	—	—	—	0,19	0,14	0,41	0,32
—	—	—	0,49	—	0,25	1,45	—	0,20	—	—	—
—	—	—	—	0,55	0,43	—	1,23	—	0,16	—	0,39
—	—	—	0,64	0,33	0,36	1,12	1,48	0,18	0,15	0,37	0,47
—	—	—	0,39	0,20	0,38	1,22	1,43	0,20	0,15	0,43	0,35
—	—	—	0,42	—	—	—	0,81	0,21	—	Таламус:	
—	—	—	0,73	0,70	0,46	1,53	1,53	—	0,30	0,56	0,51
—	—	—	0,99	1,25	0,60	2,40	—	0,63	0,43	Четверохолмие:	
—	—	—	1,51	0,85	1,36	2,99	2,84	1,21	0,72	0,13	0,14
—	—	—	2,18	1,00	1,60	—	4,40	1,86	0,89	Варолев мост:	
—	—	—	0,81	—	—	—	—	—	—	0,14	—
—	—	—	2,63	—	1,51	3,58	2,36	0,93	0,44	Аммонов рог:	
—	—	—	—	0,20	0,17	0,73	0,62	—	0,14	—	0,24
—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,29	Эпифиз: 0,90	

лучившей относительно небольшую бромную нагрузку (1,65 мг/кг), содержание брома в отдельных органах было следующим: мозговой слой почек — 1,86 мг%, щитовидная железа — 1,58 мг%, кора почек — 1,21 мг%, кровь — 1,09 мг%, слизистая желудка — 0,93 мг%, селезенка — 0,63 мг%, нервы (n. ischiadicus) — 0,72 мг%, различные отделы мозга — от 0,19 до 0,21 мг%.

У собаки Шарика (опыт № 34), получившей бром в виде «носителя» в количестве 0,85 мг/кг, содержание брома во всех органах и тканях было значительно ниже, чем у собаки Пальмы, однако, соотношение органов и тканей по содержанию брома оставалось неизменным. Исключение составила щитовидная железа, содержание брома в которой (0,33 мг%) было значительно ниже, чем в крови (0,50 мг%), что наблюдалось нами крайне редко. Следует отметить, что собака Шарик перед использованием в остром опыте была несколько раз оперирована (вживление электродов в мозг, выведение слюнной фистулы, многократное взятие крови из v. femoralis). При вскрытии оказалось, что щитовидная железа у этого животного имеет вид двух овальных долек темно-красного цвета, занимающих аномальное положение — по обе стороны от трахеи, на значительном расстоянии от нее. В том, что это была щитовидная железа, у нас не было никаких сомнений: кроме парности образования, цвета и характерной железистой структуры, этот орган

Содержание брома в крови домашних животных

Животные	Содержание брома, мг %	Число обследованных животных	Метод определения брома	Автор, г
Собаки	0,55—1,71 (цельная кровь)	13	Гуарешн	Бернгардт и Укко (1926)
»	0,56—0,89 (» »)		Бертранда	Ривон (1938)
»	0,61 (» »)		Пинкуссена и Романа	Саито (Saito, 1938)
»	0,17—0,45 (» »)	40	Дейперга—Вацлавека	Васильев (1948)
»	0,30—1,10 (» »)		Титаева и Кулябко	Крылов (1955)
»	0,19—1,14 (» »)		» » »	Татарinov (1956)
»	0,30±0,15 (дефибр. кровь)		Морущин и Гуарешн	Морущин и Гуарешн (1936)
Кролики	0,27±0,12 (» »)		» » »	» » »
Быки	0,45±0,05 (» »)		» » »	» » »
»	2,674—2,694 (цельная кровь)		Беллуччи	Беллуччи (Bellucci, 1935)
Коровы	0,25—0,70 (» »)	75	Индовина (модиф. Киргофа)	Хассельбек (Hasselbeck, 1938)
Лошади	0,40—0,50 (» »)	55	»	» » »

характеризовался тем, что часть включенного им радиоактивного брома оказалась связанной с белковой фракцией. Как показали наши исследования (см. гл. XI), последнее обстоятельство имеет место только в цитовидной железе.

Из табл. 49 видно, что содержание брома в различных отделах мозга у двух коров было очень сходным между собой и относительно высоким.

В заключении этого раздела целесообразно привести некоторые литературные данные о содержании брома в крови у домашних млекопитающих животных (табл. 50).

5. Влияние бромной нагрузки на содержание брома в организме животных

Вопрос о том, как влияют бромные нагрузки на содержание брома в животном организме, представляет особый интерес как для физиологов, так и для клиницистов. По этому поводу у нас накопился довольно большой материал.

В этом разделе уместно привести данные трех опытов, один из которых был проведен на собаке и два — на крысах.

У собаки Шарика весом в 9,6 кг (опыт № 34) кровь брали из *v. femoralis*, натошак, три раза: два раза до бромной нагрузки для установления исходного содержания брома в крови, третий раз — спустя 18 час. после введения известного количества бромидов. Собаке было введено подкожно 2 мл раствора NaBr, с активностью Br⁸² 16,35 мккюри/кг и общим содержанием обычного брома (носителя) 8,14 мг. Таким образом, величина бромной нагрузки была равна $\frac{8,14 \text{ (мг)}}{9,6 \text{ (кг)}} = 0,85 \text{ мг/кг} = 0,085 \text{ мг на } 100 \text{ г}$.

Полученные данные представлены в табл. 51.

Таблица 51
Содержание брома в крови собаки Шарика до и после бромной нагрузки

Дата	Время взятия крови	Бромная нагрузка	Содержание брома в крови, мг %
23. IX 1954	10 ⁰⁰	0	0,43 0,43
30. IX 1954	10 ⁰⁰	0	0,39 0,42
30. IX 1954		В 16 ⁰⁰ введен Br 0,085 мг/100 г	
1. X 1954	10 ⁰⁰		0,50 0,50

Из табл. 51 видно, что в норме содержание брома в крови собаки Шарика характеризуется значительным постоянством — 0,43 мг%, через неделю — 0,42 мг%. Из той же таблицы можно видеть, что после введения бромидов содержание брома в крови животного возросло до 0,50 мг%. С количественной стороны дело обстоит следующим образом. Если предположить, что бром, введенный в организм животного в качестве носителя, равномерно (0,085 мг/100 г) распределился по всем органам и тканям, то повышение содержания брома в крови на 0,08 мг% (было 0,42 мг% — стало 0,50 мг%) вполне оправдано. По истечении 18 час. часть введенного брома была выведена почками. Однако не сле-

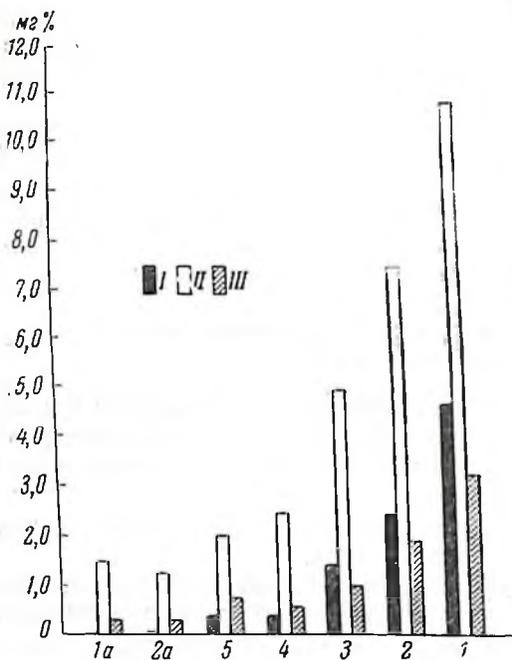


Рис. 9. Влияние бромной нагрузки на содержание брома в крови и мозге белых крыс; по горизонтали номера животных; I — бромная нагрузка, мг/100 г; II — содержание брома в крови, мг%; III — содержание брома в мозге, мг%

Из табл. 52 и рис. 9 видно, что в опыте № 12 по мере увеличения бромной нагрузки почти пропорционально возрастает содержание брома в крови и мозге крыс. Полученные данные имеют существенное значение при рассмотрении вопроса об уровне содержания брома в крови животных и, соответственно, в других органах и тканях.

дует забывать, что содержание брома в крови обычно бывает выше, чем в большинстве других тканей. Этот опыт наглядно показывает, как осторожно надо относиться к данным, полученным при использовании бромных нагрузок.

В опытах № 13 и 12, проведенных на крысах, было выяснено, как влияют разные бромные нагрузки на содержание брома в крови и мозговой ткани подопытных животных. В опыте № 13 две крысы получили за 6 час. до забоя очень маленькие бромные нагрузки — 0,35 и 0,36 мг/кг. В опыте № 12 пять крыс получили за 18 час. 30 мин. до забоя различные бромные нагрузки — от 3,68 до 45,80 мг/кг. Полученные данные представлены в табл. 52, а также на рис. 9. Для удобства сравнения бромная нагрузка, как и содержание брома в тканях, изображена в мг на 100 г, а потому может измеряться в мг%.

Таблица 52

Содержание брома в крови и мозге белых крыс после введения различных бромных нагрузок

№ опыта	13				12		
	200	195	190	180	190	190	190
Вес животных, г	200	195	190	180	190	190	190
Бромная нагрузка:							
мг/кг	0,35	0,36	3,68	3,88	14,21	24,74	45,80
мг/100 г (мг %)	0,035	0,036	0,368	0,388	1,421	2,474	4,580
Орган или ткань	Содержание брома, мг %						
Кровь	1,49	1,24	2,00	2,46	4,88	7,40	10,67
Мозг (кашица из всего мозга)	0,29	0,29	0,74	0,55	0,99	1,89	3,20

6. Содержание брома в крови здоровых людей

Хотя содержание брома в крови здоровых людей определялось неоднократно, нам представлялось целесообразным самим провести эти исследования, чтобы установить границы колебаний содержания брома в крови, а также уточнить вопрос о половых и возрастных различиях.

Содержание брома в крови 19 женщин (из них 16 доноров) в возрасте от 19 до 48 лет колебалось в довольно узких пределах — от 0,17 до 0,35 мг%, давая (при $\sigma = \pm 0,045$) в среднем величину $M_{\text{ж}} \pm m_{\text{ж}} = 0,25 \pm 0,01$ мг%. Содержание брома в крови у 6 мужчин (из них 4 донора) в возрасте от 20 до 57 лет колебалось в пределах от 0,19 до 0,43 мг%, давая (при $\sigma = \pm 0,097$) в среднем величину $M_{\text{м}} \pm m_{\text{м}} = 0,30 \pm 0,04$ мг%. Для наглядности весь материал изображен графически на рис. 10, где все испытуемые расположены в порядке увеличения возраста.

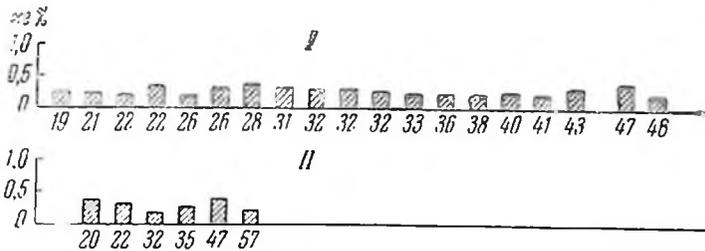


Рис. 10. Содержание брома в крови здоровых людей по горизонтали возраст, в годах: I — женщины; II — мужчины

Полученные данные позволяют сделать следующие выводы. Содержание брома в крови здоровых людей (москвичей), не получавших брома, колеблется в сравнительно узких пределах — от 0,17 до 0,35 мг% у женщин и от 0,19 до 0,43 мг% у мужчин. Среднее значение $0,27 \pm 0,04$ мг%. Наблюдавшиеся небольшие различия в содержании брома в крови могут быть объяснены различным содержанием брома в пище. Люди, употребляющие малосоленую пищу, получают меньше брома, чем любители разных солений. Характер пищи, как это было показано в главе II, также влияет на количество поступающего в организм брома.

Разница между содержанием брома в крови мужчин ($0,30 \pm 0,04$ мг%) и женщин ($0,25 \pm 0,01$ мг%) имеет следующее значение: $M_{\text{diff}} \pm m_{\text{diff}} = 0,30 - 0,25 \pm \sqrt{0,04^2 + 0,01^2} = 0,05 \pm 0,04$ мг%, откуда отношение этих величин (r), характеризующее достоверность, равно:

$$r = \frac{M_{\text{diff}}}{m_{\text{diff}}} = \frac{0,05}{0,04} = 1,25.$$

Поскольку значение $r < 3,0$, наблюдаемая разница не является величиной статистически достоверной.

Следовательно, наши данные не подтверждают выдвигаемое некоторыми авторами положение о более высоком содержании брома в крови мужчин, чем у женщин.

Необходимо также отметить, что никаких возрастных изменений в содержании брома в крови на нашем материале не наблюдается. Среди женщин наименьшее содержание брома — 0,17—0,24 мг% — наблюдалось в возрасте 21, 22, 26, 32, 33, 36, 38, 40, 41 и 48 лет, а наибольшее содержание — 0,23—0,35 мг% — в возрасте 22, 28, 31, 43 и 47 лет. Среди мужчин наибольшее содержание брома было у юноши 20 лет (0,43 мг%), но почти таким же (0,40 мг%) оно было в крови мужчины 47 лет.

Никакой зависимости между содержанием брома в крови и принадлежностью человека к той или иной группе крови (у нас были доноры с I и II группой крови) не было отмечено.

7. Содержание брома в щитовидной железе людей

Как будет показано ниже, на протяжении всей нашей работы мы постоянно сталкивались с высоким содержанием радиоактивного брома в щитовидной железе.

Совершенно естественно, что изучение содержания обычного брома в щитовидной железе представляет исключительно большой интерес. Нами (Верховская и Цофина, 1953) были исследованы щитовидные железы нескольких людей, погибших от несчастных случаев, у которых в истории болезни было отмечено: «щитовидная железа — норма». Материал мы получали в институте травматологии им. Склифосовского. Все железы, подвергшиеся анализу, имели нормальное строение и размеры.

Содержание брома в щитовидной железе у 4 женщины в возрасте от 20 до 60 лет колебалось от 0,66 мг% до 0,79 мг%, давая в среднем (при $\sigma = \pm 0,056$) величину $M_{ж} \pm m_{ж} = 0,71 \pm 0,03$ мг%. Содержание брома в щитовидной железе у 6 представителей мужского пола в возрасте от 9 до 72 лет колебалось от 0,67 до 0,96 мг% (при $\sigma = \pm 0,11$), давая в среднем величину $M_{м} \pm m_{м} = 0,81 \pm 0,05$ мг%. Создается впечатление, что наш материал говорит о несколько большем содержании брома в щитовидной железе у мужчин ($0,81 \pm 0,05$ мг%) по сравнению с таковым у женщин ($0,71 \pm 0,03$ мг%). Однако эта разница нереальна, так как

$$r = \frac{M_{\text{diff}}}{m_{\text{diff}}} = \frac{0,10}{0,06} = 1,67, \text{ т. е. } r < 3,0.$$

Полученные данные показывают, что содержание брома в щитовидной железе у людей в норме колеблется в сравнительно небольших пределах — от 0,66 до 0,96 мг% и в среднем равно $0,77 \pm 0,06$ мг%. Существенным является то, что среднее содержание брома в щитовидной железе как у женщин, так и у мужчин ($0,77 \pm 0,06$ мг%) в 2,5—3,0 раза выше, чем среднее содержание брома в крови — $0,27 \pm 0,04$ мг% (см. стр. 123).

8. Содержание брома в крови животных, и тип их нервной деятельности (критический разбор данных М. Ф. Васильева)

Полученные нами данные противоречат представлению о том, что содержание брома в крови животных зависит от типа их нервной деятельности, выдвинутому М. Ф. Васильевым (1948), а затем широко цитировавшемуся в литературе (Тараканов, 1953; Беренштейн, 1956; Михайлов, 1957 и др.).

Не располагая собственными материалами по этому вопросу, мы проанализировали данные М. Ф. Васильева, определявшего по методу Лейперта — Вацлавека содержание брома в крови у 40 собак (в зимние месяцы 1938—1939 гг.) и нашедшего, что у собак со «слабым» типом нервной деятельности содержание брома в крови ниже, чем у представителей «сильного типа». Согласно автору, содержание брома в крови 12 собак «слабого типа» колебалось от 0,12 до 0,29 мг%, а у 28 собак «сильного типа» — от 0,27 до 0,45 мг%. Полученные данные автором статистически не обрабатывались. М. Ф. Васильев приводит также данные 6 определений содержания брома в крови одной собаки «слабого типа», полученные у нее в разных опытах: они колебались от 0,15 до 0,35 мг%. Можно видеть, что эти колебания почти полностью перекрывают диапазон колебаний брома в крови собак двух групп, выделенных автором.

Чтобы проследить влияние возраста собак на содержание брома в их крови, М. Ф. Васильев разделил 12 собак «слабого типа» на три груп-

ны. В каждой группе были получены следующие средние цифры содержания брома (в мг%):

I группа в возрасте от 1 до 2 лет	—0,25
II « » » » 3 до 6 лет	—0,24
III « » » » 7 и выше	—0,22

По мнению автора, «эти цифры указывают на возрастные изменения в количестве брома». По нашему мнению, они свидетельствуют об обратном — о несомненном отсутствии каких бы то ни было возрастных сдвигов, поскольку средние данные для всех групп (0,25, 0,24 и 0,22 мг%) практически одинаковы. И это несмотря на то, что подопытные животные распределены автором в произвольно взятые группы. В первой группе возрастной диапазон 1 год (от 1 года до 2 лет), во второй группе — 3 года (от 3 до 6 лет), в третьей он неизвестен (от 7 лет и выше). Столь же необоснованны выводы автора относительно возрастных колебаний в содержании брома в крови собак «сильного типа» (для тех же возрастных групп — 0,45, 0,35 и 0,32 мг%).

Характеризуя подопытных животных, автор пишет: «Предварительно у животных в течение долгого времени определялся тип. Особенное внимание было обращено на силу процессов возбуждения и торможения и на их подвижность. Экспериментальные животные в продолжении многих лет служили объектом изучения, и их типовые особенности были проверены несколько раз».

Следовательно, подопытные собаки получали бром и при неоднократном определении типа их нервной деятельности и при многолетней работе с ними в лаборатории условных рефлексов физиологического института им. И. П. Павлова. Сделав оговорку, что животные все время были на неизменной диете, М. Ф. Васильев упустил важнейшее: указать сколько брома и за какой срок до проведения анализов получали подопытные собаки. В связи с этим следует напомнить, что даже по истечении нескольких месяцев после введения бромидов они не выводятся полностью из организма. Одно из основных положений павловской школы, касающееся применения брома, гласит: чем слабее тип нервной системы, тем меньшие дозы брома надо давать. Следовательно, у Васильева в своей предыстории собаки слабого типа получали малые дозы брома, а собаки сильного типа — большие. Таким образом, подопытные животные получали разные бромные нагрузки.

В этой связи работа М. Ф. Васильева, чрезмерно доверчиво принятая многими исследователями, заслуживает самой резкой отрицательной оценки: она выполнялась на неполноценном материале — подопытные животные за время пребывания в лаборатории получали бром и притом в разных количествах, результаты, полученные автором, статистически недостоверны, выводы автора необоснованны и тенденциозны.

Нам кажется, что подобную работу следовало бы проводить в обратном порядке: взять собак, не бывших в опыте, выдержать их в течение двух-трех недель на одинаковой диете, затем определить несколько раз содержание брома в крови, и только после этого заняться установлением типа их нервной деятельности. Причем, было бы желательно, чтобы данные о содержании брома и об установлении типа были до определенного времени зашифрованы.

Наши выводы относительно работы М. Ф. Васильева подтверждаются данными Ю. Б. Вишневого и Л. А. Кабрановой (1955). Изучая возрастные колебания содержания брома в крови здоровых детей, эти авторы констатировали отсутствие какой-либо закономерной связи между уровнем содержания брома в крови у детей и типологическими особенностями их высшей нервной деятельности.

В дополнение к этому разделу уместно привести данные Гофмана (1941), показывающие, что содержание хлоридов в крови у собак подвержено значительным колебаниям на протяжении даже очень малых отрезков времени. Содержание хлоридов определялось в артериальной крови голодных собак по методу Рушняка. Порции крови на анализ брались через каждые три минуты на протяжении 1—2 час. Для 9 собак были получены данные, приведенные в табл. 53.

Таблица 53

Колебания содержания хлоридов в артериальной крови собак на протяжении одного-двух часов.
(по данным Гофмана, 1941)

Кличка животного	Начало опыта			Конец опыта			Пределы колебаний содержания хлора, мг %	
	время.		содержание Cl, мг %	время.		содержание Cl, мг %	минимум	максимум
	час.	мин.		час.	мин.			
Рябая	9	00	385,1	10	42	355,0	300,0	404,7
Спорт	»	»	362,0	10	42	376,3	347,9	404,7
Мохнатка	»	»	372,7	10	30	372,7	331,6	386,9
Полкан	»	»	390,5	10	36	401,1	263,8	408,9
Злючка	»	»	294,6	10	30	294,6	292,8	328,0
Рыжий	»	»	284,0	10	14	355,0	259,1	355,0
Биль	»	»	337,2	10	09	287,5	276,0	344,3
Красавчик	»	»	284,0	10	06	289,3	269,8	333,7
Гордончик	»	»	269,8	10	27	306,2	259,1	337,2

Из данных табл. 53 видно, что содержание хлора в артериальной крови собаки на протяжении 1—2 часов подвержено значительным колебаниям: у Рябой — на 34,9%, у Полкана — на 55%. Если же рассматривать данные автора, приведенные им для каждого трехминутного интервала на протяжении полутора часов для всех 9 собак, то отметить какую бы то ни было закономерность в колебаниях уровня хлоридов в крови становится еще труднее. Этот вопрос еще совершенно не изучен. Но не исключена возможность, что изменчивость солевого состава крови в микромасштабах времени связана с быстрыми колебаниями водного обмена тканей.

9. Выводы

1. Содержание брома в крови животных одного и того же вида подвержено довольно значительным колебаниям.
2. Содержание брома в крови у здоровых людей, живущих в Москве (всего мы обследовали 25 человек), колеблется в пределах от 0,17 до 0,43 мг%, среднее значение $0,27 \pm 0,04$ мг%.
3. Между возрастом и содержанием брома в крови у здоровых людей отсутствует какая-либо зависимость — низкие и высокие значения встречаются как у молодых, так и у пожилых людей.
4. Содержание брома в крови людей не зависит от пола. Небольшое различие в величинах среднего для мужчин ($0,30 \pm 0,04$ мг%) и женщин ($0,25 \pm 0,01$ мг%) статистически недостоверно ($r=1,25$).
5. Критический анализ данных М. Ф. Васильева позволяет сделать вывод о том, что содержание брома в крови собак не зависит от типа нервной деятельности животного.
6. Среднее содержание брома в щитовидной железе у женщин и мужчин равно $0,77 \pm 0,06$ мг%, т. е. в 2,5—3,0 раза выше среднего содер-

жания брома в крови ($0,27 \pm 0,04$ мг%). Небольшое различие в величинах среднего для мужчин ($0,81 \pm 0,05$ мг%) и женщины ($0,71 \pm 0,03$ мг%) статистически недостоверно ($t=1,67$).

7. По содержанию брома органы и ткани всех исследованных нами животных располагаются в определенном порядке. Больше всего брома, как правило, находят в щитовидной железе, обычно превосходящей по этому признаку и кровь. Высок (иногда выше, чем в щитовидной железе), но изменчив уровень брома в слизистой желудка и в мозговом слое почек. Изменчивость содержания брома в этих тканях, варьирующая от животного к животному, вероятно, связана с различным функциональным состоянием слизистой желудка и выделительной системы. Средние значения содержания брома, равные от 40 до 60% его содержания в крови, наблюдаются в печени, селезенке, надпочечниках, периферических нервах и гипофизе. Содержание брома в различных отделах мозга обычно не превышает 15—30% от его содержания в крови. Меньше всего брома в скелетных мышцах.

8. Содержание брома в гипофизе животных ниже, чем в крови, но выше, чем в других отделах мозга.

9. При бромных нагрузках содержание брома резко увеличивается как в крови, так и во всех остальных органах животного пропорционально содержанию в них брома до бромной нагрузки. Избирательного накопления вводимого брома в каком-либо органе или ткани не наблюдается.

Глава IX

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВНОВЬ ВВОДИМЫХ БРОМИДОВ, МЕЧЕННЫХ Br^{82} , В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ И ИНТЕНСИВНОСТЬ БРОМНОГО ОБМЕНА В РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНАХ И ТКАНЯХ

1. Введение

Наряду с определением нормального содержания обычного брома в органах и тканях животного нас интересовала судьба брома, вводимого в организм, что имеет существенное значение для понимания механизма действия препаратов брома (главным образом, бромидов), вводимых с терапевтическими целями.

Для установления, где и как распределяется бром, вводимый в организм, какова динамика этого процесса, мы воспользовались методом изотопных индикаторов. При определении интенсивности бромного обмена в различных органах и тканях приходилось сочетать методы изотопного и микрохимического анализов.

2. Изотопный метод исследования

Из всех радиоактивных изотопов брома наиболее удобным для работы является изотоп Br^{82} , обладающий периодом полураспада в 36 час. ($T=35,88$ час.). Этот изотоп имеет следующую схему распада (рис. 11), из которой видно, что он обладает относительно мягким бета-излучением (0,181, 0,323 и 0,477 Мэв) и очень разнообразным в энергетическом отношении гамма-излучением (от 0,248 до 1,464 Мэв).

Активность препарата NaBr^{82} , подлежащего введению в животное, варьировала в различных опытах, в зависимости от намеченных исследований, — от 10 до 30 мккюри/кг. При введении этих активностей величина общей поглощенной дозы (по β -излучению) за 16 час. (длитель-

ность опыта) при введении 10 мккюри/кг составляла около 0,05 рад, а при введении 30 мккюри/кг — около 0,15 рад¹. В каждом случае выбиралась такая активность, которая в наших условиях позволяла произвести задуманный эксперимент с достаточной степенью точности. Однако во всех опытах применялись наименьшие из возможных активностей, с тем чтобы свести к минимуму вредный эффект от облучения².

По истечении некоторого времени (обычно через 16 час.) животных убивали и из их органов и тканей готовили образцы, активность

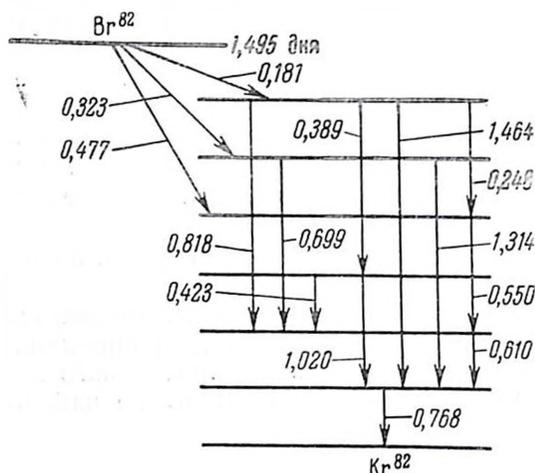


Рис. 11. Схема распада Br^{82}

1.495 дня — период полураспада; 0,181; 0,323 и 0,477 Мэв — энергии β -излучения; остальные цифры — энергия излучения гамма-квантов. Мэв

ки определяли собой границы образца, который, следовательно, размывался на площади 3,14 см². В работе пользовались навесками сырых тканей не больше 40 мг (взвешивание производилось на торсионных весах). Таким образом, на 1 см² приходилось 40 : 3,14 = 12,74 мг сырой ткани. Так как содержание воды в тканях в среднем равно 75%, — при высыхании образцов получалась навеска в 3,18 мг сухой ткани на 1 см². В этих условиях препарат был достаточно тонок, и несмотря на относительную мягкость бета-излучения изотопа Br^{82} , эффект самопоглощения не превышал 6%. В этом мы убедились, производя определения активности образцов разного веса, приготовленных из печени и мозга крыс.

При изготовлении образцов из крови пользовались следующей методикой. Быстро взятая кровь выливалась в бюкс, где она хорошо размешивалась с небольшим количеством оксалата кальция. Затем оксалатная кровь намазывалась стеклянной палочкой на одну сторону кружка, вырезанного из тонкой фильтровальной бумаги. Предварительно взвешенный кружок (площадью в 3,14 см²) снова быстро взвешивался уже с кровью. По разности определялся вес крови. Кружки с кровью также наклеивались на предметные стекла.

Одинаково приготовленные образцы вдвигались под счетчик на алюминиевой подложке (а) через прорезь в дверце свинцового домика

¹ Международным конгрессом 1953 г. в качестве единицы поглощенной дозы принят рад. 1 рад соответствует поглощению 100 эрг энергии ионизирующего излучения на 1 г вещества (1 рад = 100 эрг/г). Эта единица пригодна для определения поглощенной дозы, обусловленной воздействием любого ионизирующего излучения.

² Уместно указать, что Болховитина (1956) нашла, что Br^{82} , применяемый в дозах 200—1100 мккюри/кг, не оказывает резкого воздействия на высшую нервную деятельность собак. Наблюдающиеся отклонения в условнорефлекторной деятельности исчезают в течение нескольких дней.

(рис. 12). Положение подложки под счетчиком было строго фиксированным. Это обеспечивало постоянство геометрических условий измерения активности. Сходимость значений параллельных препаратов была очень хорошей — они отличались друг от друга на 3—4%.

В наших условиях измерения учитывались 22% бета-активности Br^{82} , присущей препарату, согласно данным его паспорта.

Попутно были испробованы различные способы озолнения тканей с последующим осаждением брома азотнокислым серебром в виде AgBr^{82} и измерением его активности. Однако преимущества этого метода были не больше, чем при работе с сырыми навесками. То, что мы выгадывали на возможности брать большее количество исследуемого материала для озолнения и последующего измерения активности, терялось от необходимости вводить животному большую активность в связи с более длительной подготовкой проб к измерению активности. Увеличение веса испытываемого материала в ряде случаев было невозможно из-за малых размеров исследуемых органов (щитовидная железа, гипофиз, различные отделы головного мозга) у мелких животных. Кроме того, следует учитывать, что все дополнительные манипуляции с материалом всегда связаны с увеличением риска его потерять или загрязнить, а потому без особой надобности к ним не следует прибегать.

При измерении активности различных биохимических фракций мы наносили полученные осадки и фильтраты на латунные диски (рис. 12, *г*) площадью в $3,14 \text{ см}^2$ ($r=1 \text{ см}$) и глубиной в 1,0 мм. Диски помещались в соответствующее углубление на алюминиевой лопаточке-подложке (см. рис. 12, *в*). Условия измерения активности во всех случаях были одинаковыми.

Активность образцов подсчитывалась с заранее намеченной степенью точности, обычно — в 5%, реже — 3%. Для определения длительности счета образцов, обладающих той или иной активностью по отношению к фоновым отсчетам ($K = \frac{N_{o+\phi}}{N_{\phi}}$), пользовались таблицей, составленной Л. Н. Бэллом, в которой указано, какое число импульсов надо сосчитать для «образца плюс фон» ($N_{o+\phi}$) и фона (N_{ϕ}) с тем, чтобы работать с намеченной степенью точности (табл. 54).

В табл. 54 ниже ломаной линии находятся такие условия счета, при которых значения фона могут не приниматься во внимание. Фон измеряется изредка лишь для того, чтобы удостовериться, что условия измерения активности остаются неизменными.

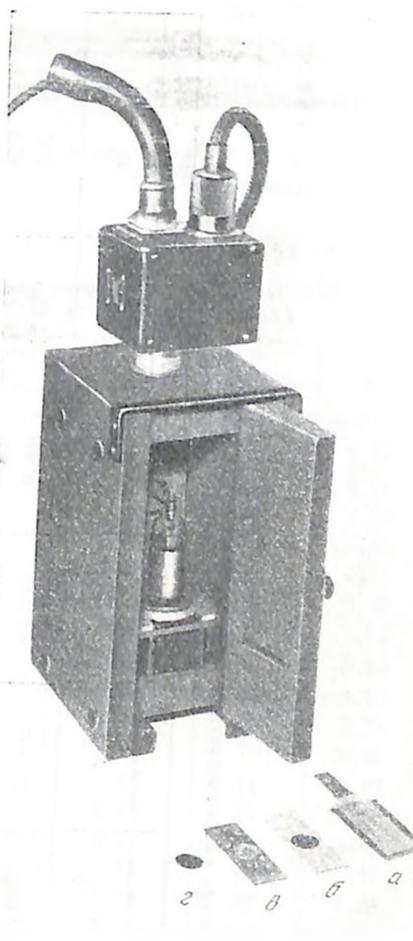


Рис. 12. Свинцовый домик

а — подложка; *б* — предметное стекло с наклеенным на обороте бумажным кружком; *в* — алюминиевая подложка (такой же толщины, как предметное стекло) с углублением; *г* — латунный диск

Таблица 54

Определение числа импульсов, обеспечивающих заданную точность счета Δ

$K = \frac{N_{o+\phi}}{N_{\phi}}$	$\Delta = 1\%$		$\Delta = 2\%$		$\Delta = 3\%$		$\Delta = 5\%$		$\Delta = 10\%$	
	N_{ϕ}	$N_{o+\phi}$	N_{ϕ}	$N_{o+\phi}$	N_{ϕ}	$N_{o+\phi}$	N_{ϕ}	$N_{o+\phi}$	N_{ϕ}	$N_{o+\phi}$
	1,3	240 000	350 000	60 000	90 000	27 000	40 000	9 500	14 000	2 400
1,5	89 000	163 500	22 000	41 000	10 000	18 000	3 600	6 500	900	1 600
1,7	47 000	105 000	12 000	26 000	5 000	12 000	2 000	4 000	470	1 000
2,0	24 000	68 000	6 000	17 000	2 700	7 600	1 000	2 700	240	710
3,0	11 500	46 000	3 000	11 000	1 300	5 100	450	1 800	115	450
5,0	2 000	23 000	500	5 700	200	2 600	80	900	20	230
10,0	500	16 000	130	4 000	60	1 800	20	650	5	160
20,0	150	13 000	40	3 300	20	1 500	6	540	(4,5)	130
50,0	34	11 900	9,0	3 000	4	1 300	(1,3)	480	(0,34)	120
100,0	11	11 200	(3,0)	2 800	—	1 200	(0,4)	450	—	112
	(0)	10 000	—	2 500	—	1 100	—	400	—	100

Отсчеты активности большинства препаратов производились в течение 10 мин., малоактивные препараты отсчитывались в течение 20—25 мин.

Ввиду того, что Br^{82} обладает относительно коротким периодом полураспада ($T \approx 36$ час.), приходилось вносить поправки на распад через интервалы времени, равные одному часу. Для учета распада пользова-

лись значениями поправочного коэффициента $K = e^{\lambda t} = e^{0,693 \frac{t}{T}}$ (табл. 55), вычисленными по составленным нами таблицам (И. Верховская, 1954, 1955).

Т а б л и ц а 55

Значения поправочного коэффициента $K = e^{\lambda t}$ для радионуклида Br^{82} ($T \approx 36$ час.), рассчитанные для различных интервалов времени t (в часах)

t	K	t	K	t	K	t	K
0	1	20	1,47	40	2,14	60	3,17
1	1,02	21	1,50	41	2,19	61	3,25
2	1,04	22	1,53	42	2,23	62	3,29
3	1,06	23	1,56	43	2,27	63	3,35
4	1,08	24	1,59	44	2,32	64	3,42
5	1,11	25	1,62	45	2,36	65	3,49
6	1,13	26	1,64	46	2,42	66	3,54
7	1,15	27	1,68	47	2,47	67	3,62
8	1,17	28	1,71	48	2,51	68	3,70
9	1,19	29	1,74	49	2,56	69	3,78
10	1,21	30	1,77	50	2,61	70	3,85
11	1,23	31	1,81	51	2,66	71	3,91
12	1,25	32	1,85	52	2,72	72	4,00
13	1,28	33	1,89	53	2,77	73	4,08
14	1,31	34	1,93	54	2,82	74	4,16
15	1,34	35	1,95	55	2,88	75	4,24
16	1,36	36	2,00	56	2,94	76	4,31
17	1,38	37	2,03	57	2,98	77	4,44
18	1,41	38	2,05	58	3,04	78	4,50
19	1,44	39	2,10	59	3,11	79	4,57

Приведенная таблица очень удобна и проста в обращении: каждому времени t , выраженному в часах, соответствует определенное значение поправочного коэффициента K .

Величина поправочного коэффициента была вычислена нами, исходя из универсального уравнения радиоактивного распада:

$$N_t = N_0 \cdot e^{-\lambda t},$$

где N_t — активность препарата в момент времени t ,
 N_0 — активность препарата в момент времени $t=0$,
 e — основание натуральных логарифмов,
 λ — константа распада,
 t — время.

Имея перед собой таблицу вычисленных значений поправочного коэффициента $K = e^{\lambda t}$ и зная исходную активность N_0 , легко найти по таблице вычисленных значений поправочного коэффициента значение активности в любой момент времени t :

$$N_t = \frac{N_0}{K}.$$

и, наоборот, зная N_t , легко найти N_0 :

$$N_0 = N_t \cdot K.$$

Обычно за нулевую точку (t_0) принималось время начала измерений активности образцов под счетчиком, и от нее уже отсчитывались интервалы времени, через которые надо было вносить соответствующие поправки на распад.

В результате измерений получались данные о скорости счета образца, выраженные в импульсах в минуту. После перерасчета значений скорости счета на 100 мг исследуемой ткани и внесения поправки на распад получались данные о скорости счета органов и тканей (в *имп/мин*), вполне сравнимые друг с другом.

Хорошая сходимости значений скорости счета параллельных проб убеждала нас в достаточной тщательности проводимой работы и позволяла доверять полученным результатам.

Если по ходу работы (например, при определении удельной активности) нужно было иметь данные об истинной (абсолютной) активности препарата (определяемой числом распадов в минуту), то эта активность определялась на основании учета эффективности работы установки. В наших условиях эффективность работы установки, проверяемая перед каждым опытом путем измерения скорости счета исходного препарата Br^{82} и сравнения полученных данных с паспортными, а изредка по урановому препарату, в течение долгого времени была постоянной и, как указывалось выше, равнялась 22%.

3. Динамика поступления бромидов в кровь животных при различных способах их введения

Вопрос о способе введения фармакологического агента в организм животного в ряде случаев является очень существенным. Поэтому для разрешения его в отношении бромидов был поставлен ряд опытов. В качестве индикатора использовался раствор бромистого натрия, меченный радиоизотопом Br^{82} . Раствор вводился крысам (в каждом случае двум животным) одним из четырех способов:

- а) *per os* (опыт № 74) с активностью 30,71 *мккюри/кг*,
- б) подкожно (опыт № 32) с активностью 10,22 *мккюри/кг*,
- в) внутривенно (опыт № 83) с активностью 20,47 *мккюри/кг*,
- г) внутрисердечно (опыт № 47) с активностью 10,22 *мккюри/кг*.

Затем у каждой пары крыс через различные интервалы времени брали кровь из хвоста.

Данные об активности периферической крови, полученные при различных способах введения бромидов крысам, представлены на рис. 13, из которого видно, что во всех случаях, независимо от способа введения, в течение первых 1,5—2 часов происходит нарастание активности периферической крови. В дальнейшем уровень активности крови долгое время остается неизменным, и лишь затем постепенно понижается.

Наши данные, полученные с помощью быстрого изотопного метода («экспресс-метода»), полностью подтверждают результаты очень тщательных и кропотливых исследований Георгиевской и Усиевич (1935), которые нашли, что при введении собакам бромидов они обнаруживают бром задерживается в течение 3—5 дней, после чего количество его начинает постепенно убывать. Однако даже по истечении 19 дней концентрация брома в крови не падала до исходного уровня.

Факт длительной задержки брома в крови свидетельствует о том, что бром в значительной мере остается в кровяном русле, а не утилизи-

руется тканями. Для сравнения любопытно привести данные о динамике изменения содержания радиоактивного фосфора в крови человека и кролика после его внутривенного введения (табл. 56 и рис. 14).

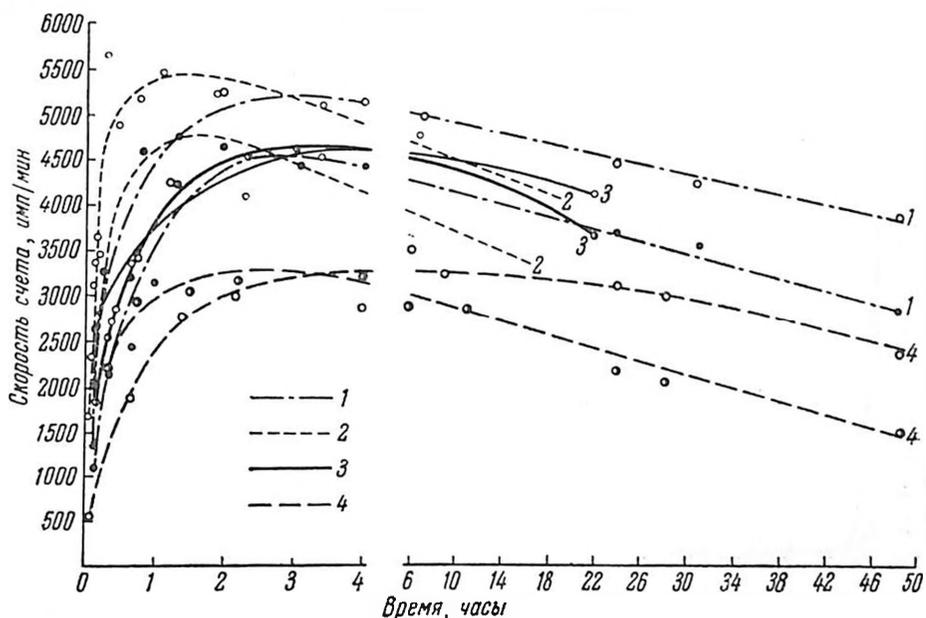


Рис. 13. Динамика поступления в периферическую кровь крыс бромидов при различных способах их введения

1 — per os (30,71 мккюри/кг); 2 — внутрисердечно (10,22 мккюри/кг); 3 — внутривенно (20,47 мккюри/кг); 4 — подкожно (10,22 мккюри/кг)

Из табл. 56 и рис. 14 видно, что как у человека, так и у кролика радиоактивный фосфор быстро исчезает из кровяного русла. Это указывает на энергичную утилизацию фосфора различными органами и тканями.

Возвращаясь к данным о динамике поступления радиоактивного брома в кровь, необходимо отметить следующее. Значительное постоянство

Таблица 56

Изменение содержания фосфора (P^{32}) в крови человека и кролика после внутривенного введения (в % от введенного количества) (по данным Хевеши, 1938)

Длительность опыта	Организм									
	0	3 мин.	10 мин.	25 мин.	1 час.	1,5 час.	2 час.	24 час.	72 час.	180 час.
Человек	100	—	—	—	—	—	2,2	0,7	—	0,4
Кролик	100	19	10	5,7	3,5	3,3	2,0	—	1,3	—

активности крови во времени, наблюдаемое при всех способах введения радиоброма, позволяет принять ее в качестве единицы сравнения. Это удобно потому, что кровь присутствует во всех органах и тканях животного. Приняв активность крови равной 1 (или за 100%), и сравнивая с ней активность других органов и тканей того же животного, мы оперируем с более удобными величинами относительной активности. Удобство заключается не только в легкости сравнения активностей органов и тканей одного и того же животного, но и в возможности сопоставле-

ния данных об активности, полученных для разных животных в разных опытах, неизбежно несколько отличающихся друг от друга как по весу подопытных животных, так и по введенным активностям. Сравнение активности органов и тканей животного с активностью его крови гораздо удобнее и точнее, чем сравнение с активностью некоторой «средней ткани». Активность крови есть величина экспериментально измеримая, тогда как активность «средней» ткани в основном является величиной умозрительной, определяемой расчетным способом, исходя из величины введенной активности и веса животного.

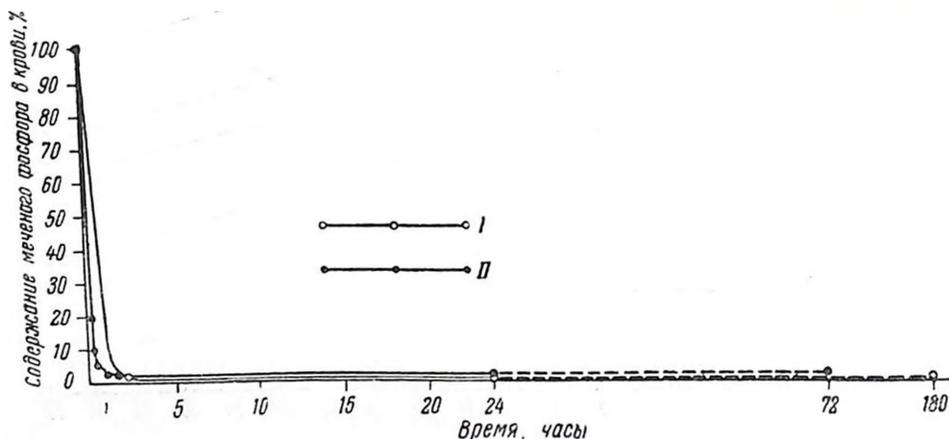


Рис. 14. Динамика изменения содержания фосфора (P^{32}) в крови человека (I) и кролика (II) после внутривенного введения Na_2HPO_4 (По данным Хевеши, 1938)

Вследствие неравномерности распределения брома по тканям, а также различий скорости всасывания брома из места инъекции и скорости его выведения у разных животных, вычисленное значение активности «средней» ткани в качестве эталона для сравнения может быть очень неполноценным. Кроме того, всегда следует иметь в виду возможность ошибки определения величины введенной активности. Недоучет этих обстоятельств приводит иногда к курьезным результатам. Так, в одной из цитированных выше работ активность всех без исключения органов и тканей была ниже активности «средней» ткани.

4. Динамика поступления бромидов в некоторые органы и ткани белых крыс

При решении многих вопросов терапии очень важно знать динамику поступления испытуемого вещества в разные органы и ткани. Для выяснения этого вопроса в отношении бромидов нами были поставлены следующие опыты.

В опыте № 31 12 крысам-самцам подкожно вводился раствор $NaBr$, меченный Br^{82} , с активностью 10,22 мккюри/кг. Затем крыс попарно убивали декапитацией через 0,5 часа, 2; 4; 6; 24 и 50 час. после введения радиоброма и определяли активность некоторых из их органов и тканей.

После измерения активности образцов с точностью до 3—5%, вычисления активности 100 мг ткани, внесения поправки на распад и отнесения полученных данных к активности крови исследуемого животного, принятой за единицу, мы получали значения относительной активности тканей. Эти данные представлены в табл. 57 и на рис. 15.

В аналогичном опыте (№ 33) 8 крысам-самцам вводили подкожно раствор Br^{82} с активностью 16,33 мккюри/кг. Затем крыс попарно

Таблица 57

Динамика распределения бромидов (меченных Br^{82}) в некоторых органах и тканях крыс (опыт № 31)

Длительность опыта, часы	0,5		2		4		6		24		50	
№ крысы . . .	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Вес животного, г	165	160	180	160	175	165	160	200	155	165	220	210
Орган или ткань	Относительная активность											
Кровь	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Щитовидная железа	1,23	1,11	0,96	0,85	0,97	0,83	0,98	0,94	0,95	1,06	1,03	1,13
Гипофиз	0,45	0,48	0,42	0,54	0,41	0,42	0,50	0,55	0,54	0,44	0,59	0,54
Большие полушария	0,08	0,08	0,15	0,13	0,14	0,19	0,22	0,18	0,18	0,19	0,12	0,10
Мозжечок	0,13	0,13	0,17	0,19	0,24	0,26	0,29	0,23	0,24	0,21	0,33	0,15
Нервы	0,30	0,38	0,59	0,56	0,75	0,65	0,75	0,70	0,63	0,68	0,77	0,63

убивали через 0,25 часа; 2,5; 10 и 22 часа после введения радиоброма и определяли активность их органов и тканей. После соответствующих перерасчетов были получены данные об относительной активности тканей, представленные в табл. 58 и на рис. 16.

Из графиков (рис. 15 и 16) видно, что равновесие устанавливается довольно быстро (через 1,5—2 часа), после чего в течение длительного времени сохраняется стационарное состояние — отсутствует перераспре-

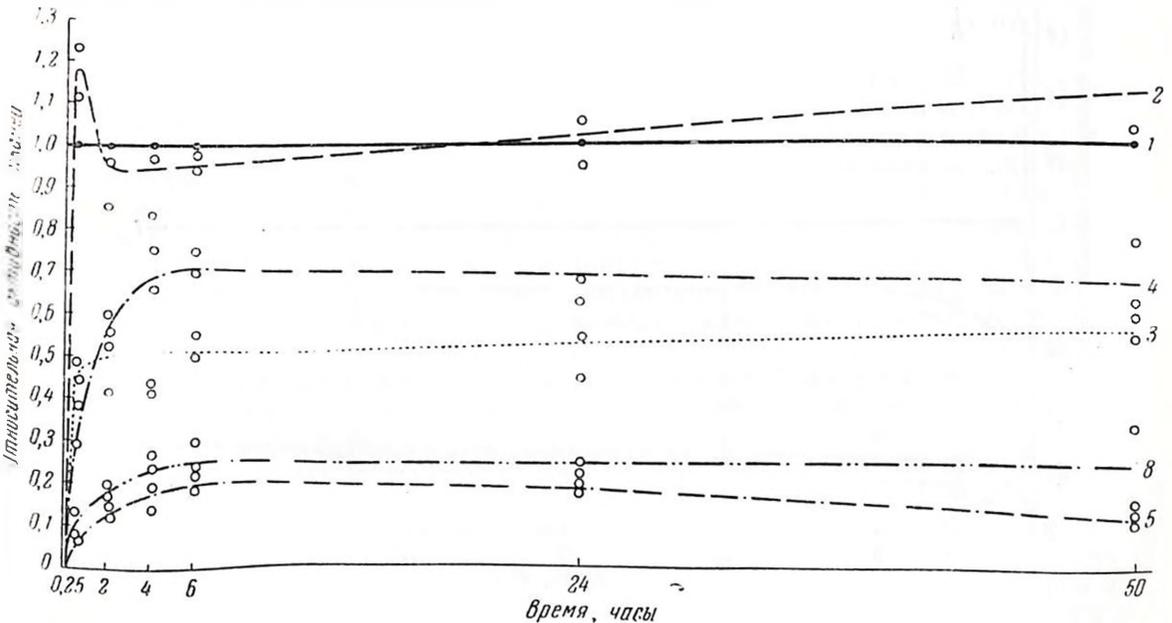
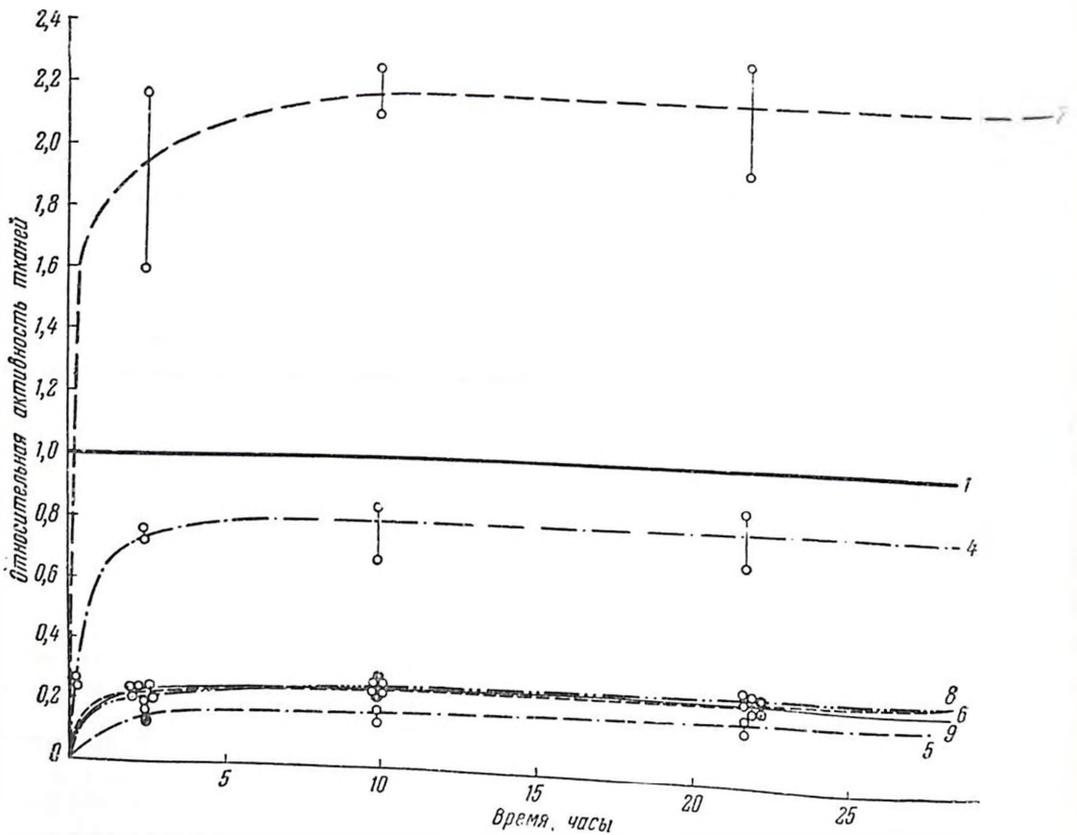


Рис. 15. Динамика распределения бромидов (меченных Br^{82}) в некоторых органах и тканях белых крыс. Активность крови, принята равной 1,00, изображена в виде прямой, параллельной оси абсцисс

1 — кровь; 2 — щитовидная железа; 3 — гипофиз; 4 — нервы; 5 — большие полушария; 6 — мозжечок

Динамика распределения бромидов (меченных Br^{82}) в некоторых органах и тканях крыс

Длительность опыта, часы	0,25		2,5		10		22	
	1	2	3	4	5	6	7	8
№ крысы	190	185	295	185	275	185	265	280
Вес животного, г								
Орган или ткань	Относительная активность							
Кровь	1	1	1	1	1	1	1	1
Щитовидная железа	2,38	1,31	2,18	1,60	2,28	2,12	1,99	2,33
Гипофиз	0,45	0,48	—	—	—	—	—	0,39
Нервы	0,26	0,26	0,74	0,75	0,68	0,83	0,70	0,87
Большие полушария	0,09	0,07	0,16	0,14	0,14	0,17	0,15	0,19
Средний мозг	0,09	0,08	0,22	0,24	0,24	0,26	—	—
Мозжечок	0,11	0,12	0,21	0,19	0,25	0,26	0,25	0,29
Продолговатый мозг	0,09	0,10	0,22	0,25	—	0,27	0,22	0,27

Рис. 16. Динамика распределения бромидов (меченных Br^{82}) в некоторых органах и тканях белых крыс

1 — кровь; 2 — щитовидная железа; 3 — нервы; 4 — большие полушария; 5 — средний мозг; 6 — мозжечок; 7 — продолговатый мозг

деление радиоактивного брома в тканях. Это с несомненностью указывает на то, что бром не вовлекается в более глубокий обмен.

Отсутствие перераспределения радиоактивного брома в органах и тканях животного позволяет производить измерения активности практически в любое время, не считая первых полутора часов после введения бромида, меченного Br^{82} , когда сказываются различные условия проницаемости тканей. Исследованные ткани располагаются в порядке убывания относительной активности обычно следующим образом: щитовидная железа, кровь, нервы, гипофиз, мозжечок, средний мозг, продолговатый мозг, большие полушария.

5. Распределение вновь вводимых бромидов в организме животных

Характер распределения того или иного элемента, наличие или отсутствие его избирательной локализации очень важно для понимания роли этого элемента в организме. Для выяснения этих вопросов в отношении бромидов был поставлен ряд опытов на белых крысах, морских свинках, кроликах и собаках. Методика проведения опытов была следующей: подопытным животным подкожно вводили раствор бромистого натрия, содержащий Br^{82} . Через несколько часов после введения радиоброма животных убивали и из их органов и тканей готовились образцы, активность которых измерялась на торцовом счетчике. На основании полученных данных вычисляли значение относительной активности органов и тканей по отношению к активности крови, принятой за единицу.

Распределение вновь вводимых бромидов в организме белых крыс в норме. Данные об относительной активности различных органов и тканей белых крыс, бывших контрольными при постановке различных опытов, дают представление о распределении вновь вводимых бромидов в организме крыс. В табл. 59 приведены итоговые данные о средней относительной активности тканей ($M \pm m$), о числе проведенных определений « n » (не считая параллельных проб), а также указаны границы индивидуальных отклонений.

Данные, приведенные в табл. 59, изображены на рис. 17 (точками обозначены относительные активности тканей отдельных животных).

Распределение вновь вводимых бромидов в организме морских свинок. При изучении распределения радиоброма в организме морских свинок были получены данные об относительной активности органов и тканей 15 нормальных животных, бывших контрольными в ряде опытов. Эти данные, наряду с некоторыми другими сведениями, об условиях опыта, приведены в табл. 60. Данные об относительной активности исследованных тканей изображены также на рис. 18.

Распределение вновь вводимых бромидов в организме кроликов. Для выяснения распределения бромидов в организме кроликов было поставлено пять опытов с радиоактивным бромом и один опыт (№ 5) с обычным (нерадиоактивным) бромом.

Так как в первых опытах активность образцов определялась по гамма-излучению Br^{82} и эффективность счета была очень низкой, нам пришлось вводить кроликам препараты радиоброма довольно большой активности. Полученные данные об относительной активности органов и тканей кроликов представлены в табл. 61 и на рис. 19.

Распределение вновь вводимых бромидов в организме собак. В нашем распоряжении были две собаки: самка Пальма и самец Шарик. Пальма была здоровым жизнерадостным животным. Шарик к моменту постановки опытов по изучению распределения радиоактивного и обычного брома и удельной активности различных органов и тканей также был вполне здоров. Однако за год до этого Шарик

Распределение бромидов (меченных $B\gamma^{82}$) в различных органах и тканях белых крыс (итоговые данные)

Орган или ткань	Относительная активность, $M \pm m$	Число исследованных животных, n	Границы индивидуальных отклонений
Кровь	1,00	73	
Щитовидная железа	$1,28 \pm 0,07$	72	0,57—2,77
Гипофиз	$0,55 \pm 0,02$	38	0,34—0,74
Нервы	$0,60 \pm 0,02$	18	0,45—0,77
Большие полушария	$0,20 \pm 0,01$	41	0,13—0,30
Средний мозг	$0,24 \pm 0,01$	41	0,18—0,34
Мозжечок	$0,26 \pm 0,01$	41	0,20—0,36
Продолговатый мозг	$0,28 \pm 0,01$	41	0,19—0,42
Печень	$0,45 \pm 0,07$	4	0,31—0,63
Селезенка	$0,49 \pm 0,03$	2	0,46—0,52
Почки (корковый слой)	$0,57 \pm 0,05$	2	0,53—0,62
Почки (мозговой слой)	$1,18 \pm 0,07$	2	1,12—1,25
Надпочечники	$0,35 \pm 0,01$	11	0,28—0,43
Мышцы	$0,21 \pm 0,02$	20	0,14—0,33

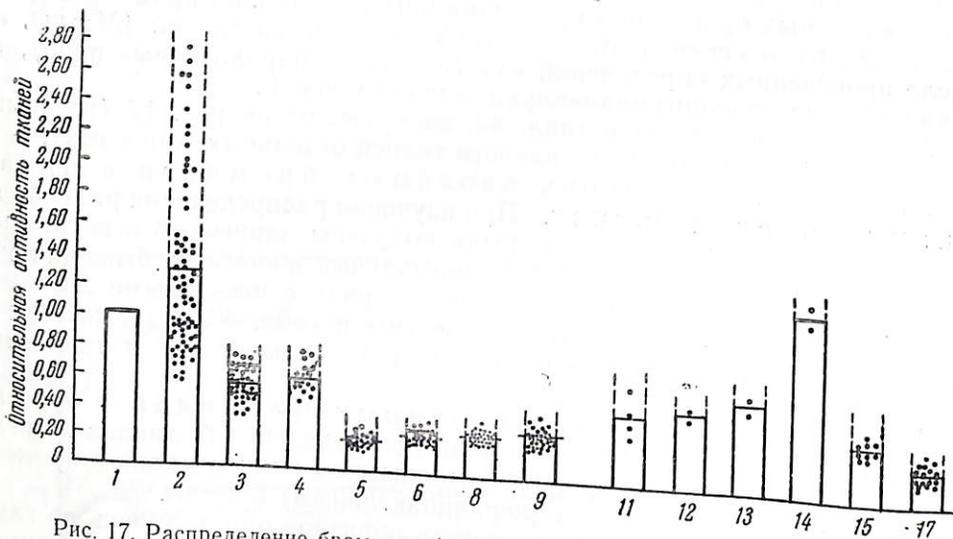


Рис. 17. Распределение бромидов (меченных $B\gamma^{82}$) в организме белых крыс. Относительная активность различных органов и тканей; активность крови принята равной 1; каждая точка — данные для отдельного животного

1 — кровь; 2 — щитовидная железа; 3 — гипофиз; 4 — нервы; 5 — большие полушария; 6 — средний мозг; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 11 — печень; 12 — селезенка; 13 — почки (корковый слой); 14 — почки (мозговой слой); 15 — надпочечники; 17 — мышцы

Таблица 60

Распределение бромидов (меченных Br⁸²) в различных органах и тканях морских свинок

№ опыта	№ 36			№ 37			№ 30			№ 26			№ 38			Итоговые данные					
	11.X.1954 г.			18.X.1954 г.			17.VI.1954 г.			7.VI.1954 г.			26.X.1954 г.								
Дата	10.22			12.2			26.66			32.72			16.36			средние значения относительной активности, $M \pm m$			число исследованных животных, n	границы индивидуальных отклонений	
Введено Br ⁸² , мкюри/кг	0,24			1,86			0,81			—			2,21								
Введено брома, мг/кг	16 час.			18 час.			17 час.			16 час.			16 час. 30 мин.			3			3	3	
Длительность опыта	3			3			3			3			3								
Число животных	267	267	268	283	300	268	320	305	340	270	250	265	325	295	300	Относительная активность			1,00	15	
Вес животных, г																					
Орган или ткань																					
Кровь	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1,00	15	
Щитовидная железа	1,17	1,18	1,13	1,81	1,76	—	1,26	1,36	1,19	1,30	1,57	1,50	1,43	1,38	1,39	1,39±0,06	14	1,13—1,81			
Гипофиз	0,49	0,92	1,01	0,72	0,73	0,70	0,46	0,57	0,55	0,46	0,47	0,61	—	—	—	0,64±0,05	12	0,46—1,01			
Нервы	0,58	0,67	0,58	0,78	0,75	0,82	0,60	0,56	0,56	0,43	0,51	0,51	0,67	0,74	0,63	0,63±0,03	15	0,43—0,82			
Большие полушария	0,28	0,26	0,27	0,27	0,25	0,22	0,27	0,22	0,23	0,20	0,24	0,21	—	—	—	0,24±0,01	12	0,22—0,28			
Средний мозг	0,34	0,34	0,32	0,28	0,25	0,28	0,30	0,26	0,28	0,22	0,25	0,27	—	—	—	0,28±0,01	12	0,22—0,34			
Мозжечок	0,28	0,30	0,34	0,30	0,34	0,27	0,29	0,27	0,22	0,25	0,25	0,23	—	—	—	0,28±0,01	12	0,22—0,34			
Продолговатый мозг	0,37	0,34	0,35	0,26	0,35	0,32	0,37	0,33	0,30	0,23	0,27	0,22	—	—	—	0,31±0,02	12	0,22—0,37			
Спинальный мозг	0,54	0,41	0,37	0,25	0,36	0,36	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,38±0,04	6	0,25—0,54			
Надпочечники	—	—	—	—	—	—	0,33	0,36	0,33	0,35	0,30	0,43	—	—	—	0,35±0,02	6	0,30—0,43			

был подвергнут неудачной операции, связанной с вживлением электродов в мозг, а за четыре месяца до опыта перенес операцию выведения слюнной фистулы. При вскрытии макроскопически в мозгу не было обнаружено никаких отклонений от нормы. Щитовидная железа у этого

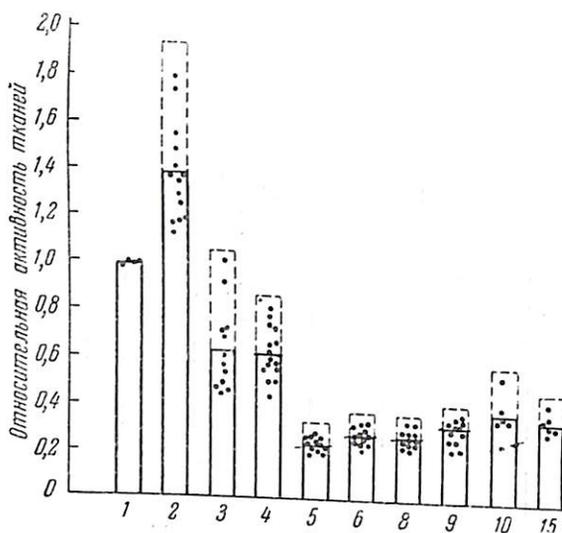


Рис. 18. Распределение бромидов (меченных Br^{82}) в организме морских свинок. Относительная активность различных органов и тканей:

1 — кровь; 2 — щитовидная железа; 3 — гипофиз; 4 — нервы; 5 — большие полушария; 6 — средний мозг; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 10 — спинной мозг; 15 — надпочечники

животного была представлена в виде двух бобовидных темно-красных образований, — расположенных необычным образом, далеко от трахей и ниже уровня перстневидного хряща — прямо среди других мягких тканей. Кровоснабжение железы было необычно малым. Железистая структура ее была ярко выражена. Содержание нерадиоактивного брома в ней было меньше обычного (см. стр. 119, табл. 49). Относительная активность была также очень невысокой и составляла 0,58 (табл. 62). Однако, как показали опыты по фракционированию, часть ее брома была связана с белком. Данные об относительной активности органов и тканей собак представлены в табл. 62 и на рис. 20.

Распределение вновь вводимых бромидов (меченных Br^{82}) в организме различных животных в сравнительном аспекте. Для удобства сравнения данные, полученные для разных лабораторных животных и приведенные в таблицах 59—62, объединены в табл. 63.

Для наглядности данные табл. 63 изображены графически на рис. 21.

Из табл. 63 и особенно из рис. 21 видно, что у разных видов млекопитающих наблюдается сходное распределение вновь вводимых бромидов, что свидетельствует о сходстве характера бромного обмена.

Высокое значение относительной активности, как правило, наблюдается в щитовидной железе, которая почти всегда превосходит по этому признаку кровь, что свидетельствует об избирательном отношении ткани щитовидной железы к бромиду. Высокое содержание радиоактивного брома в крови, как показали наши исследования по фракционированию, связано с тем, что бром в организме животных находится

Распределение вновь вводимых бромидов (меченных Br⁸²) в организме кроликов

№ опыта	Итоговые данные								
	1	2	3	4	6	число исследованных животных, л	средние значения относительной активности тканей, М±m	границы индивидуальных отклонений	
Дата	20. XI. 1952 г.	28. I. 1953 г.	3. IV. 1953 г.	9. V. 1953 г.	14. IX. 1953 г.				
Введено Br ⁸² , мкюри/кг	15	5/	175,3	178,3	45,0				
Введено брома, мг/кг	0,23	2,51	21,45	26,73	10,82				
Длительность опыта	16 час.	21 час. 20 мин.	22 час.	22 час. 15 мин.	16 час.				
Всс животного, кг	3,125	2,600	2,750	2,150	3,300				
Орган, ткань или экскремент	Относительная активность								
Кровь	1	1	1	1	1	1	1,00	1,07—1,78	
Щитовидная железа	1,17	1,52	1,78	1,30	1,07	1,07	1,37±0,09	0,26—0,57	
Гипофиз	0,28	0,26	—	0,57	—	—	0,37±0,10	0,17—0,36	
Большие полушария	0,17	0,33	0,33	0,36	0,36	0,36	0,31±0,04	0,24—0,37	
Средний мозг	0,24	0,29	0,37	0,34	0,34	0,34	0,32±0,02	0,26—0,47	
Гипоталамус	0,31	0,26	—	0,35	0,47	0,47	0,35±0,04	0,24—0,33	
Мозжечок	0,25	0,24	0,31	0,30	0,33	0,33	0,29±0,02	0,16—0,46	
Продолговатый мозг	0,16	0,18	0,31	0,29	0,46	0,46	0,28±0,05	0,18—0,43	
Спинной мозг	0,22	0,20	0,18	0,30	0,43	0,43	0,27±0,05	0,21—0,43	
Печень	0,21	0,41	0,33	0,43	0,43	0,43	0,36±0,09	0,42—0,66	
Селезенка	—	0,42	0,44	0,56	0,66	0,66	0,52±0,06	0,35—0,68	
Почки (корковый слой)	0,35	0,52	0,53	0,68	0,59	0,59	0,52±0,05	0,43—1,22	
Почки (мозговой слой)	0,86	0,43	1,22	0,93	0,56	0,56	0,80±0,14	0,58—1,07	
Слизистая желудка	0,58	0,89	0,99	1,07	0,75	0,75	0,86±0,09	0,12—0,34	
Мышцы	0,44	0,12	0,13	0,19	0,34	0,34	0,18±0,04	—	
Моча	0,61	—	0,47	—	—	—	—	—	
Кал	0,36	—	—	—	—	—	—	—	

в ионной форме. Введенный бром не вовлекается тканями в обмен, а потому большая часть его надолго остается в крови. Содержание брома в плазме несколько выше, чем в форменных элементах. Высокое содержание радиоактивного брома нередко наблюдается в ткани почек, особенно в их мозговом слое, что, по-видимому, связано с интенсивным выведением бромидов из организма: в нескольких случаях высокая активность мозгового слоя почек совпадала с высокой активностью мочи (Верховская, 1950). Относительная активность слизистой желудка иногда

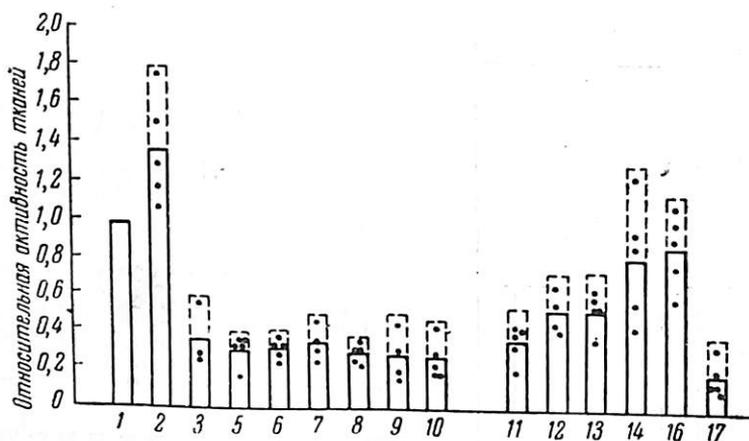


Рис. 19. Распределение бромидов (меченных Br^{82}) в организме кроликов. Относительная активность различных органов и тканей:

1 — кровь; 2 — щитовидная железа; 3 — гипофиз; 5 — большие полушария; 6 — средний мозг; 7 — гипоталамус; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 10 — спинной мозг; 11 — печень; 12 — селезенка; 13 — почки (корковый слой); 14 — почки (мозговой слой); 16 — слизистая желудка; 17 — мышцы

значительно превышает таковую в крови, что, по-видимому, связано с функциональной активностью пищеварительных желез желудка, так как у крыс с пустым желудком она выше. Внутренние органы — печень, селезенка, сердце, легкие — обладают довольно высокой относительной активностью, однако она всегда меньше единицы, т. е. всегда ниже активности омывающей их крови. Все отделы центральной нервной системы — большие полушария, средний мозг, мозжечок, продолговатый мозг и спинной мозг — отличаются очень малой относительной активностью. Относительная активность гипофиза обычно раза в два выше активности других отделов мозга, но ниже активности крови. Очень возможно, что причиной относительно высокого (по сравнению с другими отделами мозга) содержания брома в гипофизе является общий генезис (из одного и того же зародышевого листка — эктодермы) передней доли гипофиза и щитовидной железы, имеющей, как известно, спещифическое отношение к обмену галоидов. Интересно, что относительная активность периферических нервов, например, п. ischiadicus значительно выше активности различных отделов центральной нервной системы, что стоит в тесной связи с фактом сравнительно высокого содержания в них обычного брома.

Наименьшая относительная активность у всех животных наблюдалась в мышцах.

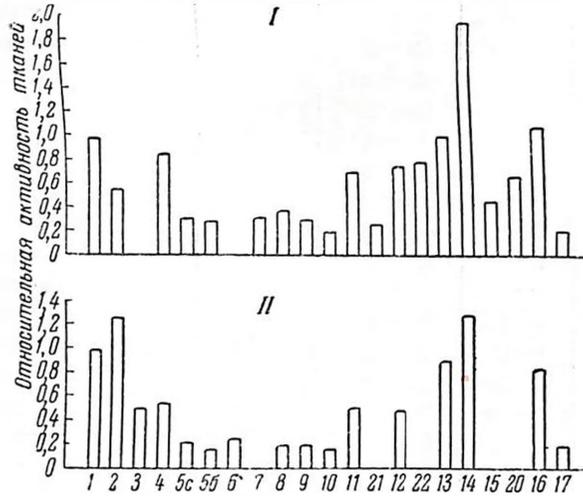
Распределение вновь вводимых бромидов (меченных Br^{82}) в организме собак

Рис. 20. Распределение бромидов (меченных Br^{82}) в организме собак (I — Шарик, II — Пальма) Относительная активность различных органов и тканей

1 — кровь; 2 — щитовидная железа; 3 — гипофиз; 4 — нервы; 5с — большие полушария (преимущественно серое вещество); 5б — большие полушария (преимущественно белое вещество); 6 — средний мозг; 7 — гипоталамус; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 10 — спинной мозг; 11 — печень; 12 — селезенка; 13 — почки (корковый слой); 14 — почки (мозговой слой); 15 — надпочечники; 16 — слизистая желудка; 17 — мышцы; 20 — поджелудочная железа; 21 — желчь; 22 — лимфатические железы

Опыт	29	34	
Дата	17.VI 1954 г.	30.IX 1954 г.	
Пол и кличка животного	Самка Пальма	Самец Шарик	
Введено Br^{82} , мккюри/кг	31,8	16,36	
Введено брома, мг/кг	1,65	0,684	
Длительность опыта...	17 час	18 час.	
Орган или ткань	Относительная активность	Среднее	
Кровь	1	1	1
Щитовидная железа	1,27	0,58*	0,93
Гипофиз	0,50	—	0,50
Нервы	0,55	0,86	0,70
Большие полушария (серое вещество)	0,22	0,31	0,26
Большие полушария (белое вещество)	0,17	0,28	0,22
Средний мозг	0,25	—	0,25
Гипоталамус	—	0,32	0,32
Мозжечок	0,21	0,37	0,29
Продолговатый мозг	0,20	0,29	0,24
Спинной мозг	0,17	0,20	0,19
Печень	0,52	0,69	0,60
Желчь	—	0,27	0,27
Селезенка	0,50	0,75	0,62
Лимфатические железы	—	0,80	0,80
Почки (корковый слой)	0,92	1,01	0,96
Почки (мозговой слой)	1,30	1,97	1,63
Надпочечники	—	0,47	0,47
Поджелудочная железа	—	0,68	0,68
Слизистая желудка	0,84	1,09	0,96
Мышцы	0,18	0,22	0,20

* Анатомическое расположение щитовидной железы было аномальным.

Таблица 63

Средние значения и размах колебаний (цифры в скобках) относительной активности различных органов и тканей белых крыс, морских свинок, кроликов и собак (в % к активности крови, принятой за 100%)

Орган или ткань	Относительная активность органов и тканей											
	белых крыс			морских свинок			кроликов			собак		
	$M \pm m$, %	Размах колебаний, %		$M \pm m$, %	Размах колебаний, %		$M \pm m$, %	Размах колебаний, %		M , %	Размах колебаний, %	
Кровь	100			100			100			100		
Щитовидная железа	128 ± 7,0	(57—277)		139 ± 6,0	(113—181)		137 ± 9,0	(107—178)		93	(58—127)	
Гипофиз	55 ± 2,0	(34—74)		64 ± 5,0	(46—101)		37 ± 10,0	(26—57)		50		
Нервы	60 ± 2,0	(45—77)		63 ± 3,0	(43—82)		31 ± 4,0	(17—36)		70	(55—86)	
Большая полушария	20 ± 1,0	(13—30)		24 ± 1,0	(22—28)		32 ± 2,0	(24—37)		24	(17—31)	
Средний мозг	24 ± 1,0	(18—34)		28 ± 1,0	(22—34)		35 ± 4,0	(26—47)		25		
Гипоталамус							29 ± 2,0	(24—33)		32		
Мозжечок	26 ± 1,0	(20—36)		28 ± 4,0	(22—37)		28 ± 5,0	(16—46)		24	(20—29)	
Продолговатый мозг	28 ± 1,0	(19—42)		31 ± 2,0	(25—54)		27 ± 5,0	(18—43)		19	(17—20)	
Спинной мозг							36 ± 9,0	(21—43)		60	(52—69)	
Печень	45 ± 7,0	(31—63)		38 ± 4,0			52 ± 6,0	(42—66)		62	(50—75)	
Селезенка	49 ± 3,0	(46—52)					52 ± 5,0	(35—63)		96	(92—101)	
Почки (корковый слой)	57 ± 5,0	(53—62)					80 ± 4,0	(43—122)		163	(130—197)	
Почки (мозговой слой)	118 ± 7,0	(112—125)								47		
Надпочечники	35 ± 1,0	(28—43)		35 ± 2,0	(30—43)					96	(84—109)	
Слизистая желудка							86 ± 9,0	(58—107)		20	(18—22)	
Мышцы	21 ± 2,0	(14—33)					18 ± 4,0	(12—34)				

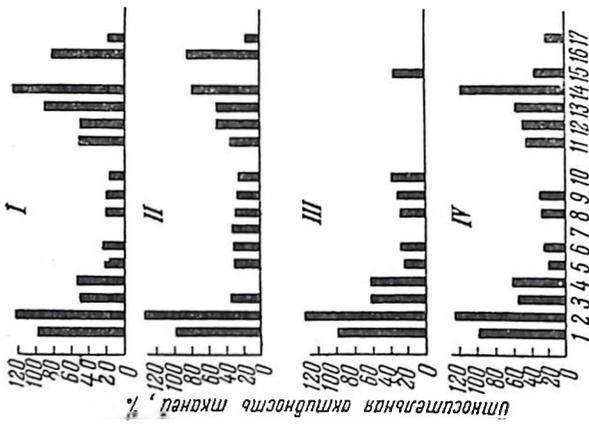


Рис. 21. Распределение бромидов (меченных Br^{82}) в разных органах и тканях собак (I), кроликов (II), морских свинок (III) и белых крыс (IV)

1 — кровь; 2 — щитовидная железа; 3 — гипофиз; 4 — нервы; 5 — большие полушария; 6 — средний мозг; 7 — гипоталамус; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 10 — спинной мозг; 11 — печень; 12 — селезенка; 13 — почки (корковый слой); 14 — почки (мозговой слой); 15 — надпочечники; 16 — слизистая желудка; 17 — мышцы

6. Распределение различных доз Br^{82} в организме белых крыс

При использовании бромидов в качестве терапевтического агента их дозировке придается исключительное важное значение. В связи с этим важно знать как распределяются в организме животного разные дозы вновь вводимого брома (меченного Br^{82}). Для выяснения этого был поставлен опыт (№ 11), в котором 3 крысам одинакового веса (самцам)

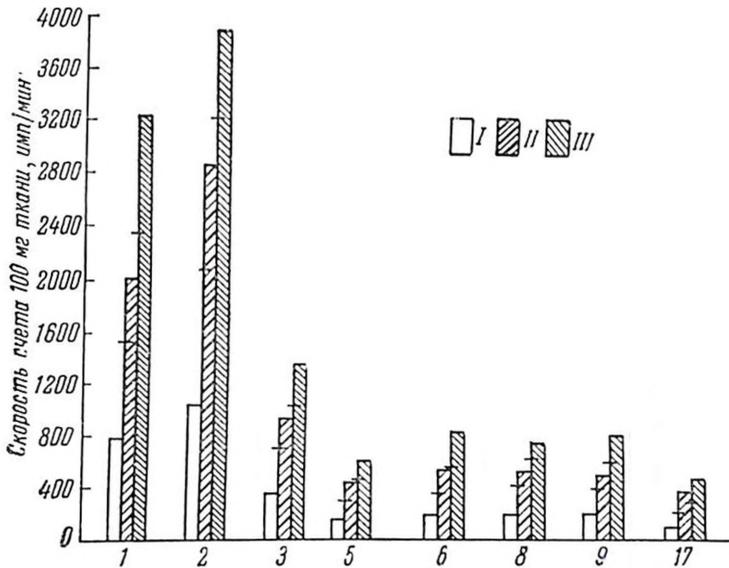


Рис. 22. Распределение различных доз бромидов (меченных Br^{82}) в органах и тканях белых крыс

1 — кровь; 2 — щитовидная железа; 3 — гипофиз; 5 — большое полушарие; 6 — средний мозг; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 17 — мышцы; I — крыса № 1 (введено 3,9 мкюри/кг Br^{82}); II — крыса № 2 (введено 7,8 мкюри/кг Br^{82}); III — крыса № 3 (введено 11,7 мкюри/кг Br^{82})

были введены разные количества радиоактивного брома (Br^{82}) с небольшим количеством обычного брома в качестве носителя. Через 18 час. 30 мин. после введения радиоброма крысы были убиты декапитацией. Затем из различных органов и тканей животных были приготовлены препараты, измерена их скорость счета в *имп/мин*, внесена поправка на распад, произведен перерасчет скорости счета на 100 мг, после чего была вычислена их относительная активность. Полученные данные представлены в табл. 64.

Данные из табл. 64 о скорости счета препаратов приведены на рис. 22, а данные об относительной активности препаратов — на рис. 23. Из рис. 22 видно, что скорости счета различных органов и тканей пропорциональны введенному количеству радиоактивного брома.

Из рис. 23 видно, что относительная активность органов и тканей при введении различных доз Br^{82} остается неизменной. Вводимый бром равномерно распределяется по органам и тканям, причем, как это показано ниже, пропорционально первоначальному содержанию его в тканях.

Полученные данные представляют исключительно большой интерес и важны как в теоретическом, так и практическом отношении.

Действительно, в предыдущих опытах (см. табл. 59—63 и рис. 17—21) мы убедились в том, что вновь вводимые бромиды (меченные Br^{82}), распределяются в организме животных различных видов (крысы, морские свинки, кролики, собаки) однотипным образом. Данные опыта № 11 свидетельствуют о том, что характер распределения бромидов не зависит от бромной нагрузки: малые и большие количества брома распределяются одинаково. Сравнивая данные о содержании обыч-

Таблица 64

Распределение различных доз введенных бромидов (меченных Вг⁸²) в организме белых крыс

№ крысы	3			Средние значения относительной активности				
	1	2	3	при активности крови, принятой за 1,00	Относительная активность	при активности крови, принятой за 100%		
Вес животного, г	185	185	185					
Введено Вг ⁸² , микроюри/кг	3,9	7,8	11,7					
Введено обычного брома, мг/кг	5,2	10,4	15,6					
[Орган или ткань	Скорость счета, <i>имп/мин</i>	Относительная активность	Скорость счета, <i>имп/мин</i>	Относительная активность	Скорость счета, <i>имп/мин</i>	Относительная активность	при активности крови, принятой за 1,00	при активности крови, принятой за 100%
Кровь	780	1	2025	1	3255	1	1	400
Щитовидная железа	1046	1,34	2866	1,41	3924	1,20	1,32	132
Гипофиз	356	0,46	933	0,48	1366	0,42	0,45	45
Большое полушария	148	0,19	427	0,22	595	0,20	0,20	20
Средний мозг	176	0,23	519	0,26	832	0,26	0,25	25
Мозжечок	194	0,25	520	0,26	730	0,22	0,24	24
Продолговатый мозг	201	0,26	490	0,27	806	0,25	0,26	26
Мышца	112	0,14	371	0,18	466	0,14	0,15	15

ного брома в органах и тканях различных животных (см. табл. 49) с данными об относительной активности тканей (см. табл. 63), показывающими распределение вновь вводимых бромидов (меченных Br^{82}), мы убедились в том, что эти величины пропорциональны: если в данном органе содержится много обычного брома, туда поступает много Br^{82} и наоборот. Из всего этого следует, что если известна активность брома в крови (а ее всегда можно измерить), то можно рассчитать с достаточной

степенью точности активность брома в других органах. Перераспределение брома во времени не происходит. Так, активность ткани щитовидной железы обычно составляет около 120—130% от активности крови, принятой за 100, гипофиза — около 40—65%; нервов — около 60—70%; больших полушарий — около 17—30%; мышц — около 16—20% и т. д. Зная вес органа, не трудно рассчитать количество поступившего в него вновь введенного брома, меченного Br^{82} . В этом заключается залог количественного подхода к разрешению вопросов, связанных с распределением брома и механизмом его действия. Так как распределение радиоактивного брома позволяет судить о распределении вводимого вместе с ним обычного брома, то все сказанное справедливо, в частности, и для брома, вводимого в организм с терапевтическими целями.

Существенно, что зная весовые количества введенного брома, можно рассчитать, какие локальные изменения физико-химических свойств той или иной системы он может вызвать. Напомним, что раствор, содержащий в 1 л 1 грамм-эквивалент брома (80 г), имеет осмотическое давление 22,2 атм. Наряду с этим бром-ион отличается относительно большой подвижностью, что обуславливает довольно высокое значение его ионной электропроводности — $\lambda = 78,4 \text{ см} \cdot \text{ом}^{-1} \text{ г/экв}^{-1}$. Следует также помнить, что степень набухания тканей, происходящего в растворах бромидов (см. гл. VII, стр. 110), зависит от концентрации применяемого раствора.

7. Влияние предварительного бромирования животных на распределение Br^{82} в их организме

Для выяснения влияния предварительного бромирования на распределение вновь вводимого брома был поставлен опыт (№ 12), в котором изучалось распределение одного и того же количества радио-брома в организме животных, получивших предварительно различную бромную нагрузку. Радиоактивный бром находился в крысах 18 час. 30 мин. Полученные данные представлены в табл. 65.

Из табл. 65 видно, что с увеличением бромной нагрузки относительная активность ткани щитовидной железы уменьшается. Это говорит о существовании предела во включении брома в щитовидную железу. В других исследованных тканях подобное явление не наблюдается.

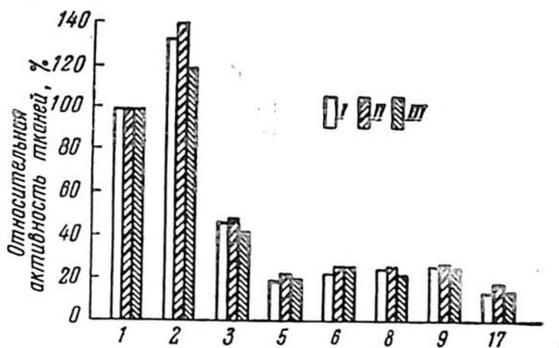


Рис 23. Распределение различных доз бромидов (меченных Br^{82}) в органах и тканях белых крыс. Приведены данные об относительной активности тканей (активность крови принята за 100)

I — крыса № 1. Введено 3,9 мкюри/кг Br^{82} ; II — крыса № 2. Введено 7,8 мкюри/кг Br^{82} ; III — крыса № 3. Введено 11,7 мкюри/кг Br^{82} .

I — кровь; 2 — щитовидная железа; 3 — гипофиз; 5 — большие полушария; 6 — средний мозг; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 17 — мышцы

Распределение одинаковой дозы радиоброма в организме крыс, получивших предварительно разную бромную нагрузку

№ крысы	1		2		3		4		5	
	Скорость сче- та, <i>имп/мин</i>	Относит. активность								
Вес животного, г	190		190		190		180		190	
Введено Br ⁸² , <i>мкюри/кг</i>	24,3		24,3		24,3		25,6		24,3	
Введено обычного брома, мг, на 100 г	0,368		1,421		1,421		0,388		0,368	
Орган или ткань	Скорость сче- та, <i>имп/мин</i>	Относит. активность								
Кровь	1475	1,0	1730	1,0	1580	1,0	1730	1,0	1475	1,0
Щитовидная железа	3814	2,59	4341	2,51	3353	2,12	4341	2,51	3814	2,59
Гипофиз	941	0,64	940	0,54	1012	0,72	940	0,54	941	0,64
Большие полушария	299	0,20	362	0,21	360	0,23	362	0,21	299	0,20
Средний мозг	361	0,25	348	0,20	380	0,24	348	0,20	361	0,25
Мозжечок	365	0,25	417	0,24	362	0,23	417	0,24	365	0,25
Продолговатый мозг	368	0,25	378	0,22	374	0,24	378	0,22	368	0,25
Мышцы	348	0,24	348	0,20	495	0,37	348	0,20	348	0,24
	Скорость сче- та, <i>имп/мин</i>	Относит. активность								
	1888	1,0	1535	1,0	1535	1,0	1888	1,0	1888	1,0
	3323	1,73	3058	2,12	3058	2,12	3323	1,73	3323	1,73
	1175	0,62	892	0,58	892	0,58	1175	0,62	1175	0,62
	308	0,16	455	0,30	455	0,30	308	0,16	308	0,16
	385	0,20	440	0,29	440	0,29	385	0,20	385	0,20
	404	0,21	557	0,36	557	0,36	404	0,21	404	0,21
	382	0,20	437	0,29	437	0,29	382	0,20	382	0,20
	525	0,28	510	0,33	510	0,33	525	0,28	525	0,28

8. Соотношение между содержанием обычного брома в органах и тканях животного и поступлением в них Вг⁸²

Сопоставление данных о содержании обычного брома в различных органах и тканях животных и данных о распределении радиоактивного брома показало, что между этими двумя величинами наблюдается полный параллелизм. Если органы и ткани расположить в порядке убывания в них брома (в мг%), то окажется, что почти в таком же порядке располагаются они и по относительной активности, свидетельствующей об относительном содержании в них Вг⁸². Указанное положение иллюстрируется данными нескольких опытов, проведенных с разными животными (табл. 66—69).

Таблица 66

Содержание обычного брома и относительная активность Вг⁸² в органах и тканях собаки Пальмы

Орган или ткань	Содержание брома, мг %	Орган или ткань	Относительная активность
Почки (мозговой слой) . . .	1,86	Почки (мозговой слой)	1,80
Щитовидная железа	1,58	Щитовидная железа	1,27
Почки (корковый слой) . . .	1,21	Кровь	1,00
Кровь	1,09	Почки (корковый слой)	0,92
Слизистая желудка	0,93	Слизистая желудка	0,84
Нервы	0,72	Нервы	0,55
Селезенка	0,63	Селезенка	0,50
Спинальный мозг	0,21	Средний мозг	0,25
Большие полушария (серое вещество)	0,20	Большие полушария (серое вещество)	0,22
Средний мозг	0,20	Мозжечок	0,21
Продолговатый мозг	0,20	Продолговатый мозг	0,20
Большие полушария (белое вещество)	0,19	Большие полушария (белое вещество)	0,17
Мозжечок	0,18	Спинальный мозг	0,17

Из табл. 66 видно, что в органах и тканях собаки Пальмы наблюдается полный параллелизм в содержании обычного и радиоактивного брома. Чем выше содержание обычного брома в ткани, тем в большем

Таблица 67

Содержание обычного брома и относительная активность Вг⁸² в органах и тканях кролика № 2

Орган или ткань	Содержание брома, мг %	Орган или ткань	Относительная активность
Щитовидная железа	2,40	Щитовидная железа	1,52
Кровь	1,55	Кровь	1,00
Слизистая желудка	1,41	Слизистая желудка	0,89
Селезенка	1,25	Почки (корковый слой)	0,52
Почки (мозговой слой)	1,00	Почки (мозговой слой)	0,43
Почки (корковый слой)	0,85	Селезенка	0,42
Печень	0,70	Печень	0,41
Гипоталамус	0,55	Большие полушария	0,33
Большие полушария	0,37	Гипоталамус	0,25
Мозжечок	0,33	Мозжечок	0,24
Продолговатый мозг	0,20	Продолговатый мозг	0,18
Мышцы	0,20	Мышцы	0,12

количестве включает она и радиоактивный бром, и наоборот. Небольшие отступления от этого правила лежат в пределах ошибки определенных как активности тканей, так и содержания брома.

Сходные данные были получены и для кроликов. В табл. 67 представлены данные для кролика № 2.

Аналогичные данные, говорящие о параллелизме между значениями относительной активности $Bг^{82}$ в крови и в некоторых отделах мозга и содержанием в них обычного брома, были получены также для морских свинок и крыс. В связи с малыми размерами различных отделов мозга для химического анализа приходилось объединять ткани от нескольких животных. Данные, полученные для морских свинок, служивших контрольными животными в опытах с экспериментальным гипертиреозом (№ 26, 30, 38), представлены в табл. 68.

Таблица 68

¶ Содержание обычного брома и относительная активность $Bг^{82}$ в органах и тканях морских свинок

Орган или ткань	Содержание брома, мг %	Орган или ткань	Относительная активность	
Опыт 26. 3 свинки весом от 150 до 270 г. Введено по 32,72 мкюри/кг $Bг^{82}$. Длительность опыта 16 час.				
Кровь	1,45	Кровь	1,00	
Средний мозг	0,44	Продолговатый мозг	0,26	
Продолговатый мозг	0,42	Средний мозг	0,24	
Мозжечок	0,41	Мозжечок	0,24	
Большие полушария	0,31	Большие полушария	0,24	
Опыт 30. 3 свинки весом от 205 до 320 г. Введено по 26,66 мкюри/кг $Bг^{82}$ и по 0,1 мг/кг обычного брома. Длительность опыта 17 час.				
Кровь	2,55	Кровь	1,00	
Продолговатый мозг	1,04	Продолговатый мозг	0,33	
Мозжечок	0,66	Мозжечок	0,26	
Большие полушария	0,54	Большие полушария	0,23	
Опыт 38. Свинка № 7 весом в 325 г и свинка № 9 весом в 300 г. Введено по 16,36 мкюри/кг $Bг^{82}$ и по 2,21 мг/кг обычного брома. Длительность опыта 16 час. 30 мин.				
Свинка № 7	Кровь	1,53	Кровь	1,00
	Мозг (весь)	0,35		
Свинка № 9	Кровь	1,41	Кровь	1,00
	Мозг (весь)	0,35		

Таблица 69

Содержание обычного брома и относительная активность $Bг^{82}$ в некоторых органах и тканях белых крыс

Орган или ткань	Содержание брома, мг %	Орган или ткань	Относительная активность	
Опыт 16. 2 Селых крысы весом в 190 и 220 г. Введено по 23,75 мкюри/кг $Bг^{82}$ и по 0,55 мг/кг обычного брома. Длительность опыта 17 час.				
Кровь	1,06	Кровь	1,00	
Мозжечок	0,46	Мозжечок	0,30	
Средний мозг	0,43	Средний мозг	0,28	
Продолговатый мозг	0,33	Продолговатый мозг	0,28	
Опыт 13. Крыса № 4 весом в 200 г и крыса № 5 весом в 195 г. Введено по 16,36 мкюри/кг $Bг^{82}$ и по 0,35 мг/кг обычного брома. Длительность опыта 4 часа.				
Крыса № 4	Кровь	1,49	Кровь	1,00
	Большие полушария	0,29		
Крыса № 5	Кровь	1,24	Кровь	1,00
	Большие полушария	0,29		

Такие же данные были получены в опытах на белых крысах. Они представлены в табл. 69.

Проведение химических и радиометрических анализов через довольно длительные промежутки времени после введения радиоактивного брома (через 4—18 час.) не влияет на результаты опытов. Как показали данные наших опытов по изучению динамики поступления радиоактивного брома (см. табл. 57 и 58 и рис. 15 и 16), кривые, характеризующие относительную активность различных органов и тканей, с самого начала остаются в определенном соотношении друг к другу. Это имеет место как на протяжении первых 1,5—2 час., когда активность тканей нарастает в связи с постепенным проникновением в них радиоактивного брома, так и в последующие часы, когда относительная активность тканей остается практически постоянной.

9. Интенсивность бромного обмена в организме животных

Чтобы судить о роли любого вещества в животном организме, в том числе и брома, необходимо знать, в какие процессы метаболизма вовлекается данное вещество, участвует ли оно в построении сложных орга-

Таблица 70

Удельная активность брома в органах и тканях собак

№ опыта	29			34		
Дата	17. VI 1954 г.			30.X 1954 г.		
Животное	Самка Пальма			Самец Шарик		
Вес животного в кг	16,00			9,60		
Введено Br ⁸² , мкюри/кг	31,8			16,36		
Введено брома, мг/кг	1,65			0,084		
Длительность опыта, час	17			18		
Орган или ткань	Активность, расп./мин а	Содержание брома, мг % б	Удельная активность, а/б	Активность, расп./мин а	Содержание брома, мг % б	Удельная активность, а/б
Кровь	10373	1,09	9516	5486	0,50	10972
Щитовидная железа . . .	13159	1,58	8328	3164	0,33	9584
Нервы	5750	0,72	7986	4705	0,39	12064
Большие полушария (серое вещество)	2277	0,20	11385	1705	0,14	12179
Большие полушария (белое вещество)	1782	0,19	9379	1532	0,14	10943
Средний мозг	2595	0,20	12975	—	—	—
Гипоталамус	—	—	—	1764	0,15	11760
Мозжечок	2272	0,18	12642	2032	0,15	13546
Продолговатый мозг . . .	2100	0,20	10500	1591	0,15	10606
Спинной мозг	1745	0,21	8369	1100	—	—
Печень	5363	—	—	3805	0,30	12683
Селезенка	5115	0,63	8119	4114	0,43	9567
Почки (мозговой слой) . .	13514	1,86	7265	10841	0,89	12181
Почки (корковый слой) . .	9545	1,21	7888	5568	0,72	7733
Слизистая желудка	8750	0,93	9409	5991	0,44	13843
Мышцы	1877	—	—	1136	0,14	8114
Среднее значение удельной активности			9657			11127

нических соединений и если участвует, то где именно. Важно определить интенсивность этих процессов. Поставленные вопросы, за исключением последнего, могут быть разрешены с помощью одного метода меченых атомов; применение других методов исследования желательное, но не обязательно. При выяснении интенсивности обмена необходимо сочетание метода меченых атомов и химического анализа. Необходимо определение удельной активности, которая, как известно, представляет собой отношение:

$$\frac{\text{Активность } q \text{ мг ткани (в } \frac{\text{расп.}}{\text{мин}} \text{)}}{\text{Содержание брома в } q \text{ мг ткани (в } \gamma \text{)}}$$

и характеризует скорость внедрения Br^{82} в бромсодержащие соединения. Для этого достаточно определить две величины: число распадов в минуту в определенной навеске ткани (числитель) и содержание обычного и радиоактивного брома (в γ) в этой же навеске (знаменатель). Так как вес используемого радиоактивного изотопа брома (Br^{82}) исчезающе мал (1 мкюри Br^{82} весит $0,95 \cdot 10^{-12}$ г), то им можно пренебречь и говорить только о содержании обычных нерадиоактивных изотопов брома (Br^{79} и Br^{81}). Если расчет ведется в γ на 100 мг, то получаются те же цифры, что при расчете в мг на 100 г и потому полученные величины могут быть выражены в мг%.

Удельная активность брома определялась нами в органах и тканях ряда животных: собак, кроликов, морских свинок и крыс. Полученные данные об активности препаратов (а), о содержании в них обычного брома (б) и об удельной активности ($\frac{a}{б}$) в органах и тканях собак приведены в табл. 70 и на рис. 24 и 25.

Из табл. 70 и рис. 24 и 25 видно, что у собак значения активности, так же как и содержание брома в исследованных органах и тканях, варьируют в широких пределах. По активности: в опыте № 29 — от 1745 *расп/мин* (спинной мозг) — до 13514 *расп/мин* (мозговой слой почек), т. е. в 7 раз; в опыте № 34 — от 1100 *расп/мин* (спинной мозг) — до 10841 *расп/мин* (мозговой слой почек), т. е. в 9 раз.

По содержанию брома: в опыте № 29 — от 0,18 мг% (мозжечок) до 1,86 мг% (мозговой слой почек), т. е. в 10 раз, в опыте № 34 — от 0,14 мг% (большие полушария) — до 0,89 мг% (мозговой слой почек), т. е. в 6 раз.

Что же касается отношений этих величин, определяющих удельную активность брома в каждом органе, то они колеблются в очень малой степени около некоторой средней величины, варьирующей в разных опытах. В опыте № 29 минимальное значение удельной активности, равное 7265, отличается от среднего значения удельной активности, равного 9657, всего лишь на 25%; максимальное же значение удельной активности, равное 12975, отличается от среднего значения на 34%. Отношение крайних величин $12975 : 7265 = 1,78$. В опыте № 34 минимальное значение удельной активности, равное 7733, отличается от среднего значения удельной активности, равного 11127 всего лишь на 30%; максимальное значение удельной активности, равное 13843, отличается от среднего значения на 24%. Отношение крайних величин $13843 : 7733 = 1,79$. Значительные отклонения значений удельной активности встречаются очень редко. В этих случаях можно отметить нетипичные значения либо для активности препарата, либо для содержания в нем брома, что и приводит к аномальным цифрам удельной активности. Так, в опыте № 34 активность ткани коркового слоя почек была необычно низкой по сравнению с другими органами. Это и привело к малому значению удельной активности.

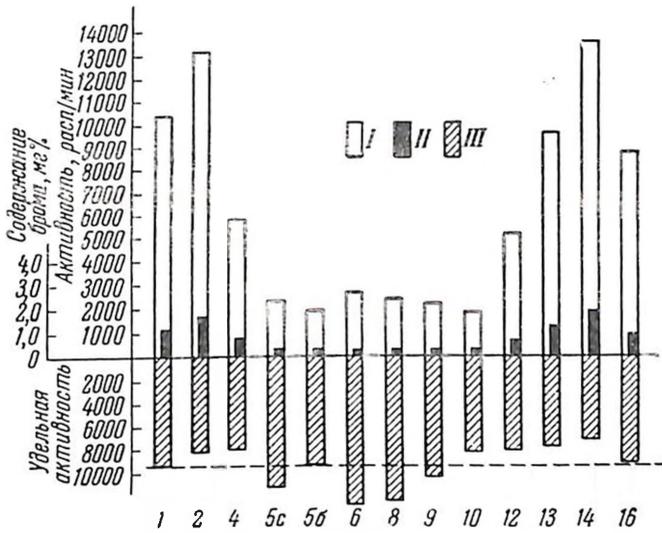


Рис. 24. Удельная активность брома в некоторых органах и тканях собаки Пальма

I — кровь; 2 — щитовидная железа; 4 — нервы; 5с — большие полушария (преимущественно серое вещество); 5б — большие полушария (преимущественно белое вещество); 6 — средний мозг; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 10 — спинной мозг; 12 — селезенка; 13 — почки (корковый слой); 14 — почки (мозговой слой); 16 — слизистая желудка
 I — активность 100 мг ткани, расп/мин; II — содержание брома, мг %
 III — удельная активность

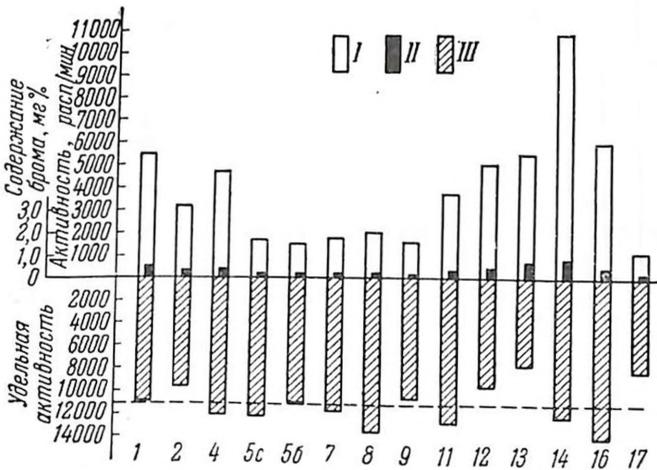


Рис. 25. Удельная активность брома в некоторых органах и тканях собаки Шарик

I — кровь; 2 — щитовидная железа; 4 — нервы; 5с — большие полушария (преимущественно серое вещество); 5б — большие полушария (преимущественно белое вещество); 7 — гипоталамус; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 11 — печень; 12 — селезенка; 13 — почки (корковый слой); 14 — почки (мозговой слой); 16 — слизистая желудка; 17 — мышцы
 I — активность 100 мг ткани, расп/мин; II — содержание брома, мг %
 III — удельная активность

Таблица 71

Удельная активность брома в органах и тканях кроликов

№ опыта	2		3		4		6	
	23.1 1953	3.1V 1953	9. V 1953	14.IX 1953				
Дата	2,600	2,750	2,150	3,300				
Вес животного, кг	67,5	175,3 *	178,3 *	45,0				
Введено Вг ⁸² , мкюри/кг	21,51	21,45	26,73	10,82				
Введено брома, мг/кг	21 час. 20 мин.		22 час		22 час. 15 мин.		16 час.	
Длительность опыта								
Орган или ткань	Активность 100 мг, расп/мин а	Содержа- ние брома, мг % б	Удельная активность, а б	Активность 100 мг, расп/мин а	Содержа- ние брома, мг % б	Удельная активность, а б	Активность 100 мг, расп/мин а	Удельная активность, а б
Кровь	45 450	4,55	9 968	46 750	3,64	12 706	47 500	6100
Цитовидная железа	23 400	2,40	9 750	82 250	10,40	7 909	61 750	6550
Большое полушария	4 100	0,37	11 081	15 150	1,80	8 417	17 200	2200
Средний мозг	4 550	—	—	17 150	1,45	11 828	16 250	2100
Гипоталамус	3 950	0,55	7 182	—	—	—	16 700	2850
Мозжечок	3 750	0,33	11 364	14 500	1,12	12 946	14 050	2000
Продолговатый мозг	2 550	0,30	8 883	14 300	1,62	8 827	13 750	2800
Спинной мозг	3 050	—	—	8 400	1,22	6 885	14 700	2600
Печень	6 350	0,70	9 071	15 450	1,53	10 098	20 600	2600
Селезенка	6 500	0,80	8 100	20 100	2,40	3 375	26 500	4050
Почки (мозговой слой)	6 600	1,00	6 600	56 050	—	—	44 050	5300
Почки (корковый слой)	8 100	0,85	9 529	24 400	2,99	8 461	30 000	5000
Слизистая желудка	13 750	1,41	9 752	45 500	3,58	12 709	50 250	5600
Мышцы	1 900	0,20	9 500	5 900	0,73	8 082	8 800	2050
Среднее значение удель- ной активности			9 232			9 543		12 346
								5203

* В опытах 3 и 4 активность препаратов определялась на стеклянном счетчике типа АММ-4, эффективность которого была равна 2%; поэтому пришлось вводить большие коли-
чества Вг⁸².

Сходные значения удельной активности для всех органов и тканей были получены и в опытах на кроликах. Это видно из табл. 71 и рис. 26, в которых приведены данные об активности и содержании брома в 100 мг разных тканей, а также об их удельной активности.

Данные об удельной активности некоторых органов и тканей морских свинок приведены в табл. 72.

Аналогичные данные об удельной активности брома в некоторых органах и тканях белых крыс приведены в табл. 73.

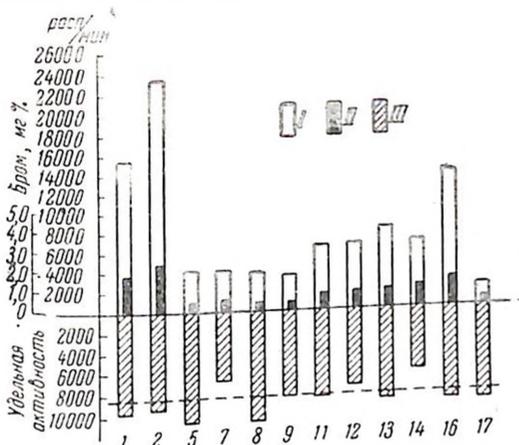


Рис. 26. Удельная активность брома в некоторых органах и тканях кролика № 2

1 — кровь; 2 — щитовидная железа; 5 — большие полушария; 7 — гипоталамус; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 11 — печень; 12 — селезенка; 13 — почки (корковый слой); 14 — почки (мозговой слой); 16 — слизистая желудка; 17 — мышцы
I — активность 100 мг ткани, расц/мин; II — содержание брома, мг %; III — удельная активность

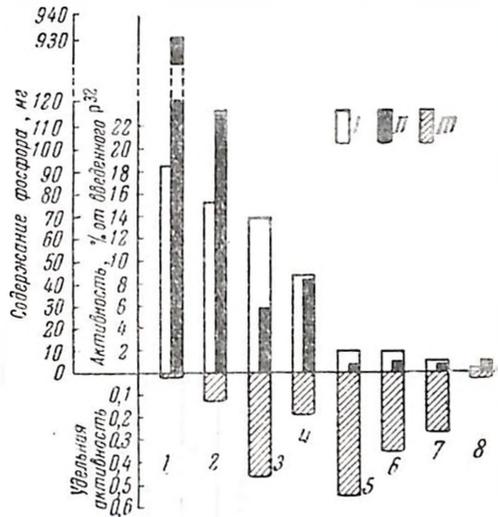


Рис. 27. Удельная активность фосфора в некоторых органах и тканях белой крысы через 4 часа после введения радиофосфора

I — активность P³², выраженная в % к общей активности P³², введенной в организм; II — общее количество фосфора, в мг; III — удельная активность
1 — кости; 2 — мышцы; 3 — печень; 4 — кожа; 5 — кровь; 6 — почки; 7 — селезенка; 8 — мозг (по данным Хевеши, 1938)

Из табл. 70—73 и из рис. 24—26 видно, что значения удельной активности брома у одного и того же животного очень мало варьируют от ткани к ткани. Это связано с тем, что вновь вводимый радиоактивный бром распределяется пропорционально присутствующему количеству обычного брома. Это с несомненностью указывает на отсутствие интенсивного обмена бромидов в этих тканях.

Стабилизация активности крови, наступающая через 1,5—2 час. после введения радиоактивного брома, также свидетельствует об отсутствии процессов глубокого тканевого обмена брома (см. рис. 13). Об этом же говорят и данные об отсутствии перераспределения радиоактивного брома в различных органах и тканях с течением времени, — относительные активности органов и тканей не меняются на протяжении всего опыта (см. рис. 15 и 16).

Для сравнения любопытно привести данные Хевеши (1938) об удельной активности фосфора в различных органах и тканях крыс через 4 часа после введения радиоактивного фосфора (рис. 27).

Из рис. 27 видно, что удельная активность фосфора в разных органах и тканях варьирует в весьма широких пределах. Так, удельная активность печени (0,475) превышает удельную активность кости (0,020) в 23,7 раза, а удельная активность мозга (0,032) — всего в 1,6 раза. Это указывает на неодинаковую интенсивность фосфорного обмена в различных органах и тканях.

Удельная активность брома в органах и тканях морских свинок

№ опыта	26			30			33					
Дата	11.V 1954 г.			27.VI 1954 г.			26. XI 1954 г.					
Число свинок или их №	3			3			Свинка № 7		Свинка № 9			
Введено Вг ¹² мкюри/кг	32,72			26,66			16,36					
Введено брома, мг/кг	—			0,81			2,21					
Длительность опыта, часы	16			17			16,5					
Орган или ткань	Активность, 100 мг, расп/мин а	Содержание брома, мг% б	Удельная активность, $\frac{а}{б}$	Активность, 100 мг, расп/мин а	Содержание брома, мг% б	Удельная активность, $\frac{а}{б}$	Активность, 100 мг, расп/мин а	Содержание брома, мг% б	Удельная активность, $\frac{а}{б}$	Активность, 100 мг, расп/мин а	Содержание брома, мг% б	Удельная активность, $\frac{а}{б}$
Кровь	6441	1,45	4442	6127	2,55	2403	3705	1,53	2422	3595	1,41	2549
Большие полушария	1391	0,31	4487	1391	0,54	2576						
Средний мозг	1573	0,44	3575	—	—	—	1032	0,35	2948	1023	0,34	3009
Мозжечок	1564	0,41	3814	1595	0,66	2417						
Продолговатый мозг	1682	0,42	4005	2041	1,04 (много)	(1962)						
Средние значения удельной активности			4064			2339						

Удельная активность брома в органах и тканях крыс

№ опыта	16			13			13		
Число крыс или их №	2			Крыса № 4			Крыса № 5		
Введено Вг ¹² мкюри/кг	23,75			16,36			16,36		
Введено брома, мг/кг	0,55			0,35			0,35		
Длительность опыта, часы	1			4			4		
Орган или ткань	Активность, 100 мг, расп/мин а	Содержание брома, мг% б	Удельная активность, $\frac{а}{б}$	Активность, 100 мг, расп/мин а	Содержание брома, мг% б	Удельная активность, $\frac{а}{б}$	Активность, 100 мг, расп/мин а	Содержание брома, мг% б	Удельная активность, $\frac{а}{б}$
Кровь	6047	1,06	5686	7300	1,49	4899	7272	1,24	5864
Большие полушария	1423	0,25	5692	1336	0,29	4607	1495	0,29	5155
Средний мозг	1682	0,43	3912						
Мозжечок	1818	0,46	3952						
Продолговатый мозг	1668	0,33	5054						
Среднее значение удельной активности			4859						

10. Выделение брома из организма

Выделению брома посвящено значительное число исследований. Они показывают, что бром, наряду с хлором, присутствует во всех выделениях животного организма — в моче, кале, поте, слюне и молоке. Не останавливаясь детально на рассмотрении относящихся сюда вопросов, приведем лишь некоторые данные и укажем важнейшие работы.

Выделение брома с мочой. Изучению выделения брома с мочой было посвящено много работ [Висс (Wyss, 1905), Таксопеус (Taxoreus, 1935), Лейперт (1935), Мэзон (Mason, 1936), Фрей (Freu, 1937), Древои и Хогопяи (Drevon et Hagorian, 1937), Боданский и Модель (Bodansky a. Modell, 1941), Вольф и Яди (Wolf a. Eadie, 1950), Верховская (1950), Попов (1956), Коризини и Манфреди (Corisini ed Manfredi, 1957), Белотти, Аббона и Корреали (Bellotti, Abbona ed Correali, 1957) и др.]. Однако многие стороны этого процесса не изучены в достаточной степени. Теперь можно считать установленным, что бром выводится из организма главным образом почками, причем выделение хлора и брома в моче идет параллельно: чем больше выделяется хлора, тем больше выделяется и брома. По данным Лейперта (1935), у здоровых людей суточное выделение хлора с мочой колеблется от 3,5 до 16 г, а брома — от 1,9 до 5,8 мг. Особого внимания заслуживает тот факт, что значение Cl/Br коэффициент в моче в 1,5 раза выше, чем в плазме, что свидетельствует о некоторой задержке брома в организме. В ряде слу-

Таблица 74

Содержание хлора и брома (в мг %) в крови и моче беременных женщин (по Лейперту, 1935)

№ п/п	В цельной крови		В плазме		В моче	
	Cl	Br	Cl	Br	Cl	Br
1	315,6	0,271	389,7	0,364	580,1	0,363
2	312,0	0,164	393,9	0,197	625,1	0,289
3	317,3	0,233	390,4	0,298	1236,4	0,399
4	306,7	0,279	365,9	0,326	345,0	0,213
5	306,7	0,279	386,8	0,376	539,3	0,360

Распределение галоидов в сыворотке, форменных элементах, спинномозговой жидкости (в миллиэквивалентах) (по Мэзо)

Пациент	Дата обследования	Сыворотка				Форменные элементы				Спинно-мозговая жидкость			
		Галоиды, (все)	Br	Cl	Отношение, %	Галоиды, (все)	Br	Cl	Отношение, %	Галоиды, (все)	Br	Cl	Отношение, %
B. R. *	21.XII	111,3	56,2	55,1	50,5	88,1	44,8	43,3	50,8	118,7	46,7	72,0	39,3
» *	29.XII	113,5	11,1	102,4	9,8	87,9	9,4	78,5	10,7	124,6	6,4	118,2	5,1
R. S.	28.II	111,1	26,2	84,9	23,6	82,2	21,7	60,5	26,4	123,2	16,8	106,4	13,6
V. D.	25.II	110,1	28,6	81,5	25,9	80,4	20,9	59,5	26,1	125,9	17,8	108,1	14,2
W. A.	11.VII	107,4	12,3	95,1	11,5	72,8	9,5	63,3	13,1	121,5	7,9	113,6	6,5

* Пациент В. R. после 7-дневного лечения NaCl.

чаев абсолютное содержание хлора и брома в моче бывает выше, чем в цельной крови и плазме. Таковы, например, данные Лейперта (1935), полученные при обследовании 5 женщин на последнем месяце беременности (табл. 74).

Лейперт подчеркивает, что хотя эти величины найдены у беременных женщин, они ничем не отличаются от таковых, наблюдавшихся у тех же женщин до беременности или у мужчин.

Участие брома в процессах, происходящих в почках при мочеобразовании, не изучалось. По всей вероятности, в этих процессах бромиды полностью разделяют участь хлоридов. Что касается более высокого значения Cl/Br коэффициента в моче, то оно может быть обусловлено либо относительно более высоким содержанием Cl, либо же меньшим содержанием брома в моче по сравнению с таковыми в плазме. По этому поводу в литературе нет единого мнения.

Рядом работ установлено, что бромиды очень медленно выводятся из организма и повышенное количество их может быть отмечено в моче по прошествии длительного времени после введения бромидов [Георгиевская и Усневич, 1935; Яги, Мишель и Роше (Yagi, Michel et Roche) 1953 и др.].

Выделение брома в каловых массах. Все авторы отмечают, что с калом из организма удаляются лишь незначительные количества вновь вводимого брома (Лейперт, 1935; Верховская, 1950, и др.). Согласно К. и П. Шатаньон (С. et P. Chatagnon, 1933), введенный бром экскретируется в основном почками и только на 1% — через кишечник.

Выделение брома с потом. Уже очень давно Нотнагель и Россбах (1883), Левин (1895) и др. отметили, что у людей, получивших бром с терапевтическими целями, значительное количество его выделяется потовыми железами. Позднее было найдено, что бром является нормальной составной частью кожи, отшелушившегося эпидермиса, а также пота. Согласно Корнблиту (Cornbleet, 1933) содержание брома в поте здоровых мужчин равно 0,18—0,50 мг%. При введении NaBr по 3,0 г в течение недели это количество возрастало до 0,46—1,52 мг%. Дальнейшее введение бромидов, по данным автора, не сопровождалось увеличением содержания брома в поте.

В ряде работ отмечалось относительно высокое содержание брома в коже [Броди и Фридман (Brodie a. Friedman, 1938); Уэллес и Броди (Wallace a. Brodie, 1939)]. Согласно Левину (1885), особенно много брома находится в участках кожи, расположенных около потовых же-

Таблица 75

ти, моче, желудочном соке и в слюне пациентов, страдавших бромным отравлением тах на 1 кг воды)
ну, 1936)

Моча				Желудочный сок				Слюна			
Галогиды, (все)	Br	Cl	Отношение, %	Галогиды, (все)	Br	Cl	Отношение, %	Галогиды, (все)	Br	Cl	Отношение, %
166,5	72,4	94,1	43,5	88,2	33,6	49,6	43,8	70,9	45,4	25,5	64,0
96,5	7,9	88,6	8,2	102,6	15,7	86,9	15,3	50,4	9,0	41,4	17,9
155,3	33,1	122,2	21,3	48,5	5,9	42,6	12,3	40,7	14,6	26,1	36,0
96,9	22,5	74,4	23,3	129,9	35,0	94,9	27,0	58,3	18,8	39,5	32,3
54,2	6,1	48,1	11,2	133,6	15,8	117,8	11,8	63,2	10,0	53,2	15,8

лез. В волосах также было отмечено присутствие довольно больших (0,2—0,7 мг%) количеств брома [Витте (Vitte, 1940)].

Выделение брома в молоке. Лейперт (1935 г.) изучал содержание брома и хлора в женском молоке в течение 6 месяцев лактации. Автор обнаружил, что как содержание, так и соотношение этих элементов в молоке подвержены значительным колебаниям. Особенно резкое уменьшение содержания хлора и брома наблюдалось на 5 и 6-м месяцах лактации. К сожалению, автор не дает сведений о диете кормящих женщин, которая на протяжении 6 мес. могла резко измениться в связи с сезонностью некоторых пищевых продуктов, особенно овощей и фруктов. Существенно, что во всех исследованных случаях содержание брома в женском молоке было ниже, чем в кровяной плазме.

Выделение брома в слюне. Имеются указания, что содержание брома в слюне подвержено значительным колебаниям в течение дня. Некоторые авторы (Витте, 1940) связывали эти изменения с характером пищи.

Хотя при бромном отравлении людей общее содержание галонидов в их организме, а также соотношение хлора и брома сдвинуты по сравнению с нормой, целесообразно привести данные Мэсона (Mason, 1936), полученные при детальном обследовании 4 больных, страдавших бромизмом (табл. 75). Приведенные данные представляют очень большой интерес, так как они были получены одновременно для большого числа жидкостей, присутствующих в человеческом организме.

Существенно отметить, что в форменных элементах, спинно-мозговой жидкости, слюне, поте и молоке содержание брома всегда ниже, чем в плазме. В моче и желудочном соке содержание брома может быть как ниже, так и выше его содержания в плазме. Это связано с тем, что и в моче и в желудочном соке хлор может присутствовать в очень больших количествах. Соответственно возрастает и количество «сопровождающего» его брома.

11. Распределение хлора и брома в некоторых системах животного организма

Изучению распределения хлора и брома в форменных элементах крови и в плазме, в спинномозговой жидкости и плазме и в желудочном соке посвящено значительное число работ.

А. Распределение хлора и брома между форменными элементами и плазмой крови

Большим числом работ установлено, что содержание брома в плазме выше, чем в форменных элементах [Бернгардт и Укко, 1936; Лейперт, 1935; Мэсон, 1936; Моруци и Гуарешчи, 1936; Хан (Chan, 1937); Уэллес и Броди (Wallace a. Brodie, 1939); Хантер, Смит и Тэйлор (Hunter, Smith a. Taylor, 1954) и др.]. Наши данные (Верховская, 1950) подтверждают это заключение.

Рядом авторов установлено, что значение Cl/Br коэффициента в плазме ниже, чем в форменных элементах.

Б. Содержание брома в спинномозговой жидкости

Изучению содержания брома в спинномозговой жидкости человека в норме и патологии посвящено довольно много исследований. Так, Цондек и Бир (1932) нашли, что содержание брома в ликворе людей в норме колеблется от 0,10 до 0,15 мг%, при психических заболеваниях содержание его понижается до 0. Нагий и Штрауб (Nagy u. Straub, 1937) нашли более высокое содержание брома в ликворе у здоровых людей:

оно колебалось у 6 испытуемых от 0,115 до 0,828 мг%. У больных маниакально-депрессивным психозом авторы отмечали снижение этой величины до 0,068—0,418 мг%. Другими авторами приводились величины того же порядка. Существенно, что все авторы отмечали, что содержание брома в ликворе было ниже, чем в крови. Наши данные (Верховская и Сахиулина, 1952), полученные на собаках, подтверждают это наблюдение.

Оценивая реальность сдвигов в содержании брома в спинномозговой жидкости, отмеченных рядом авторов при некоторых заболеваниях, необходимо отметить, что они (как и в случае сдвигов брома в крови) либо статистически недостоверны, либо явились результатом допущенных исследователями методических ошибок, — сужения диапазона нормальных значений, либо недоучета состава пищи испытуемых. Так, например, Массерман (1934) нашел, что содержание брома в ликворе, полученном при люмбальной пункции, выше, чем в ликворе из цистерны и сделал на этом основании некоторые заключения. Однако, обработав его данные статистически ($1,68 \pm 0,365$ мг% брома в ликворе при люмбальной пункции и $1,43 \pm 0,148$ мг% в ликворе из цистерны), мы нашли, что значения перекрываются, а потому разница статистически недостоверна ($r=0,64$).

Некоторые авторы [Вир и Гастингс (Weir a. Hastings, 1939); Бретгард и Линдквист (Brattgard a. Lindqvist, 1951) и др.] отмечают, что поступление бром-ионов в спинномозговую жидкость затруднено по сравнению с поступлением хлоридов. Другие авторы, например, Уэллес и Броди (1939) нашли, что отношение содержания J-, CNS- и Br-ионов в ткани мозга и в спинномозговой жидкости такое же как в других органах и тканях, с одной стороны, и в сыворотке, — с другой. По мнению этих авторов, распределение бромидов, иодидов и роданидов вполне сходно с таковым для хлоридов.

В значительном числе исследований бром, наряду с другими элементами, использовался для изучения генезиса спинномозговой жидкости. Так, Гринберг, Эрд, Болтер, Кэмпбел, Кон и Мёрейяма (Greenberg, Aird, Boelter, Campbell, Cohn a. Miyayama, 1943), изучая механизм образования спинномозговой жидкости, вводили в кровяное русло собак (у которых предварительно извлекался весь ликвор) меченые атомы разных элементов (Na, K, P, Rb, Sr, Br и J), а затем следили в течение нескольких часов за нарастанием содержания исследуемого вещества во вновь образующемся ликворе. Авторы нашли, что накопление различных ионов в спинномозговой жидкости происходит с разной скоростью. Результаты опытов позволили прийти к выводу, что образование спинномозговой жидкости происходит путем секреции, а не путем простой диффузии или ультрафильтрации. Уэллес и Броди (1940), учитывая характер распределения введенных в кровяное русло йода и брома в спинномозговой и межклеточной жидкостях, пришли к заключению, что в образовании спинномозговой жидкости принимают участие как сосудистые сплетения мозга, так и кровеносные капилляры мозговой ткани, причем последние, по мнению авторов, являются главным местом образования спинномозговой жидкости.

Несмотря на большое число исследований, проведенных с целью всестороннего изучения процесса образования спинномозговой жидкости, а также проницаемости гемато-энцефалического барьера [Дальма (Dalma, 1957), Фрей (Frey, 1931), Патрик и Яди (Patrick a. Eadie, 1952), Свйт и Локсли (Sweet a. Locksley, 1953), Хангер, Смит и Тэйлор (1954), Олсен и Рудольф (Olsen a. Rudolph, 1955), Бурдиллон, Фишер-Вильямс, Смит и Тэйлор (Bourdillon, Fischer-Williams, Smith a. Taylor, 1957)], эти вопросы, как явствует из обзора Штерн (1958), еще не решены окончательно.

Здесь же следует отметить, что с помощью метода меченых атомов некоторым авторам удалось показать ошибочность представления о том, что Вг-ионы (а также Na^+ -ионы) не входят внутрь мозговых клеток. Воспользовавшись радиоавтоматическим методом, Милгрин (Mellgren, 1952) установил, что Вг-ионы проникают внутрь клеток мозжечка кошки. При проведении этих работ автор использовал Vg^{82} в виде неорганического соединения (KBr) с предельно высокой удельной активностью — без носителя. Автор вводил кошке весом 1,850 кг 2,8 мкюри Vg^{82} , что соответствует активности 1,5 мкюри/кг. Наряду с установлением факта проникновения бромидов внутрь мозговых клеток Милгрин также нашел, что в мозжечке нет связанного с белком брома, а весь бром находится в ионном состоянии. В более поздних исследованиях, выполненных также с помощью метода радиоавтоматии, Бретгард и Линдквист (1954, 1955) проследили распределение Vg^{82} -иона в различных слоях коры полушарий мозжечка кошки. Наиболее высокое содержание Vg^{82} отмечено в гранулярном слое, самое низкое — в слое нервных волокон. Оказалось, что Вг-ион содержится как вне, так и внутри клеток (в ядре и в цитоплазме). Эти исследования, выполненные на клеточном уровне с помощью такой тонкой и в то же время объективно подтверждаемой методики, представляют исключительный интерес.

Интересно отметить, что Маевский и Беренский (1958) не нашли Vg^{82} в ядрах нервных клеток. По-видимому, этот результат связан с использованием препаратов радиоактивного брома, обладающих малой удельной активностью. Ведь при введении собакам 48—110 мкюри Vg^{82} на кг авторы вводили очень много обычного брома (0,03 г/кг). Кроме того, авторы допускали методическую ошибку: убивая собак смертельной дозой KCl , они вводили в организм большие количества хлоридов, что тотчас же могло сказаться на содержании брома в тканях.

В. О взаимоотношении хлора и брома в желудочном соке

Давно установлено, что хлористоводородная кислота является важнейшим компонентом желудочного сока. Долгое время считалось, что бром появляется в желудочном соке лишь после искусственного введения бромидов, и только значительно позднее стало известно, что бром, так же как и хлор, является его постоянной и нормальной составной частью.

Обстоятельные количественные исследования впервые были произведены Ненцким и Шумовой-Симановской (Nencki et Schoumow-Simanovskiy, 1895), изучавшими содержание хлористоводородной и бромистоводородной кислот в желудочном соке собаки. При проведении опыта количество NaCl в суточном пищевом рационе было уменьшено с 3,00 до 2,24 г, а NaBr — одновременно увеличено постепенно с 2 до 6 г препарата в день. Всего за 13 дней опыта собаке было дано 53 г NaBr . В результате содержание хлористоводородной кислоты в желудочном соке несколько упало, а бромистоводородной кислоты — резко увеличилось. По прекращении бромирования содержание бромистоводородной кислоты начало быстро снижаться, а содержание хлористоводородной кислоты — подниматься. На 52-й день после начала опыта содержание в желудочном соке бромистоводородной кислоты снизилось очень значительно, а содержание хлористоводородной кислоты вернулось к норме. В дальнейшем при введении нормального количества хлоридов (3,0 г в день) содержание бромистоводородной кислоты в желудочном соке упало до нуля (в настоящее время можно сказать с определенностью, что полученные авторами нулевые значения были обусловлены недоста-

точной чувствительностью применявшейся ими методики). Для наглядности мы изобразили цифровой материал авторов графически (рис. 28).

Данные Ненцкого и Шумовой-Симановской были, к сожалению, неправильно истолкованы некоторыми авторами, в частности Войнаром (1953), который писал: «Вытеснение хлора бромом, невозможное вне организма, в биологических условиях совершается с легкостью. Ненцким

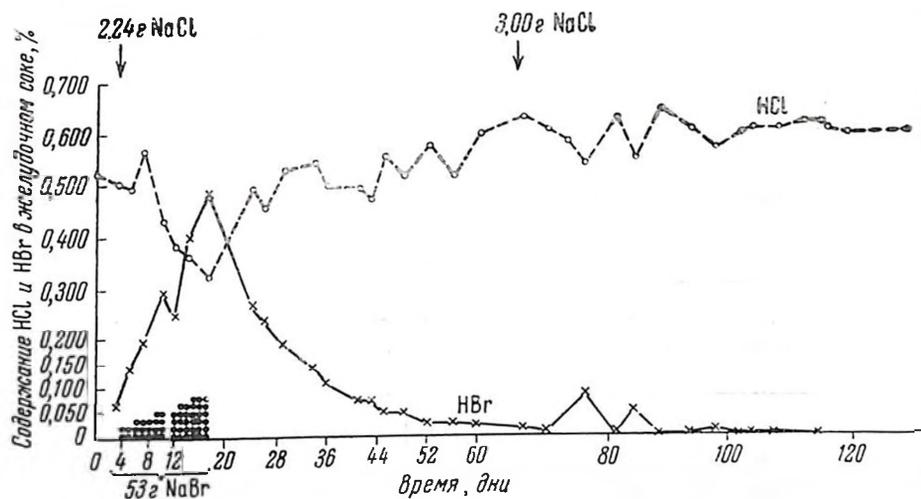


Рис. 28. Влияние бромирования собаки в условиях хлоридной недостаточности на содержание HCl и HBr в ее желудочном соке (по данным Ненцкого и Шумовой-Симановской, 1895)

и Шумовой-Симановской было показано, что после дачи собакам больших доз бромистых солей в желудочном соке появляется бромистоводородная кислота вместо соляной». Однако, как явствует из рассмотрения рис. 28, эти авторы получили совершенно иные результаты: бром, отнюдь не вытесняет хлор, а в условиях ограниченного введения хлоридов и избыточного введения бромидов в желудочном соке образуется бромистоводородная кислота, т. е. сходный по свойствам бром восполняет присутствующий в недостаточном количестве хлор.

Аналогичная ошибка в истолковании приведенных данных как свидетельства вытеснения хлора бромом в желудочном соке встречается также у Бернштейна (1956), Михайлова (1957) и других исследователей, по-видимому, не читавших работу в подлиннике (на французском языке). И. П. Павлов, однако, истолковал данные, полученные Ненцким и Шумовой-Симановской, так же, как и мы. Он писал по этому поводу: «Можно ускорить уменьшение содержания брома в организме путем изменения пищевого режима, т. е. путем увеличения порции воды с прибавлением раствора поваренной соли, считая, что излишний бром вытесняется его аналогом — хлором. Вы знаете, что они в организме легко замещают друг друга. Например, если вы из пищи будете исключать хлор и вместо хлористого натрия давать бромистый натрий, то кислота в желудке будет не соляная, а бромистоводородная» («Павловские среды», т. II, стр. 52). Можно видеть, что здесь говорится о замене бромом отсутствующего хлора, а не о вытеснении бромом присутствующего хлора. Таким образом, нет основания говорить о том, что в биологических системах нарушаются основные закономерности, установленные для галонидов в области химии и физико-химии.

Дальнейшими исследованиями было установлено, что бром является постоянной составной частью нормального желудочного сока, обуславливая, наряду с хлором, его кислотность. В желудочном соке

наряду с HCl присутствует и HBr . Лейперт (1935) нашел, что содержание брома в желудочном соке подвержено большим колебаниям и может быть равным его содержанию в крови, а может быть и выше (табл. 76).

Еще больший размах колебаний содержания брома в желудочном соке нашла К. Шатаньон (1936) у 18 женщин разного возраста: от 0,009 до 0,257 мг% (т. е. в 29 раз). У этих же женщин содержание брома в крови колебалось от 0,025 до 0,425 мг% (т. е. в 17 раз). Содержание хлора в желудочном соке этих же испытуемых колебалось от 11 до 75,2 мг% (т. е. в 7 раз), а в крови — от 285,4 до 345,21 мг%, (т. е. только в 1,2 раза).

Таблица 76

Содержание брома в крови; брома и хлора в желудочном соке у людей
(по Лейперту, 1935)

№ опыта	Br, мг %			Cl, мг %
	в цельной крови	в плазме	в желудочном соке	в желудочном соке
23	0,344	0,394	0,383	198,8
24	0,404	0,453	1,226	307,9
25	0,328	0,350	0,625	464,5
26	0,248	0,312	0,312	202,8

По данным К. Шатаньон (1937), характер диеты влияет на скорость выведения бромидов из организма. Так, если испытуемый находится на молочной диете, при которой не наблюдается повышенного диуреза, то та же доза (в 33 г NaBr) задерживается в организме на более длительный срок — до 137 дней.

На основании своих многочисленных опытов К. и П. Шатаньон пришли к заключению, что бром сопровождает хлор во всех процессах, совершающихся в организме.

Некоторые стороны обмена брома в желудочном соке были освещены в работах Эйзенмана, Смита, Винклера и Элкинтона (Eisenman, Smith, Wincler a. Elkington, 1941); Тодорова (Todorov, 1954); Мудрова (1954); Фудель-Осиповой и Хохол (1954); Каюмова (1955); Кирснера, Левина и Пальмера (Kirsner, Levin a. Palmer, 1954); Свита, Наделя и Эдельмана (Sweet, Nadell a. Edelman, 1957). В работах, выполненных с применением радиоактивного брома, было показано, что Br^{82} появляется в желудочном соке очень быстро после его введения. Согласно Ю. А. Жукову (1956), это время измеряется 12—17 мин. Элемер (Elemer, 1948) в опытах на кошках с желудочной фистулой и перевязанными кардиальной и пилорической областью желудка показал, что концентрация интравенозно введенного Br^{82} в желудочном соке зависит от скорости его секреции. Если введением гистамина повысить количество соляной кислоты, выделяющейся в желудочном соке, то выделение Br^{82} в соке отстает и соответственно возрастает отношение Cl/Br . После прекращения действия гистамина количество соляной кислоты в желудочном соке убывает, а концентрация брома повышается. В связи с этим отношение Cl/Br уменьшается. Эти данные подтверждаются наблюдениями Верховской (1950), которая отметила, что количество радиоактивного брома в слизистой желудка животных варьирует в зависимости от степени наполнения желудка, что непосредственно влияет на интенсивность секреции желудочного сока. Еще раньше Лейперт (1935) отметил понижение содержания хлора

ра и брома в крови после еды, что автор связывает с повышением их количества в желудочном соке.

В ряде работ изучались вопросы всасывания бромидов из кишечника в норме [Больгар (Bolgar, 1910); Нолле, 1928; Нагаяма (Nagayama, 1941 а, в)] и при функциональных расстройствах кишечника [Фриккер (Fricker, 1947)], а также влияние бромидов на секреторную деятельность кишечника (Маевская, 1953, 1957). В работах Калининна (1956) и Шестакова (1956) изучалось влияние бромидов на секрецию слюны.

12. Выводы

1. Введенные бромиды быстро распределяются в организме животных — у крыс равновесие устанавливается через 1,5—2 часа.

2. Бром, введенный в организм животных, надолго задерживается в крови, что свидетельствует о сравнительно медленном выделении его, а также о том, что он почти не включается в межклеточный обмен органов и тканей.

3. Способ введения бромидов влияет на его содержание в крови. Больше всего брома содержится у крыс в периферической крови при внутрисердечном и внутривенном введении, — меньше при подкожном; меньше всего брома содержится в периферической крови (сосуды хвоста) при введении бромидов per os.

4. С первых же минут после введения радиоактивного брома в организм животного он распределяется между различными органами и тканями в определенном соотношении. Распределение радиоактивного брома пропорционально содержанию обычного брома в исследуемых тканях. На протяжении очень небольшого отрезка времени (для белых крыс в течение 1,5—2 час.) содержание радиоактивного брома в тканях постепенно нарастает, затем в течение длительного времени остается неизменным и по мере его выведения из организма — понижается.

5. Распределение вновь вводимого брома (меченного Br^{82}) в органах и тканях животного вполне закономерно и однотипно у всех видов исследованных нами животных (крысы, морские свинки, кролики, собаки) и у людей. Обычно если содержание Br^{82} в крови принять за 100%, то величины больше 100% обнаруживаются в щитовидной железе, мозговом слое почек, иногда в слизистой желудка. Средние количества Br^{82} (45—65% его содержания в крови) наблюдаются в гипофизе, периферических нервах, печени, селезенке и других внутренних органах. Малые количества Br^{82} (20—30% его содержания в крови) наблюдаются в различных отделах мозга. Меньше всего брома содержится в скелетных мышцах.

6. Содержание брома в форменных элементах крови составляет от 70 до 80%, а в спинномозговой жидкости — от 80 до 90% его содержания в плазме.

7. В желудочном соке в норме бром присутствует наравне с хлором. Хлористоводородная и бромистоводородная кислоты образуются в нем в количествах, пропорциональных наличию галоидов. При недостаточном введении хлоридов и избыточном введении бромидов в желудочном соке могут содержаться очень значительные количества HBr . При поступлении хлоридов в нормальном количестве или при прекращении бромирования немедленно восстанавливаются нормальные соотношения. Ни о каком вытеснении хлора бромом в желудочном соке не может быть и речи. Бромиды не вытесняют хлор из желудочного сока, а занимают место отсутствующего хлора.

8. Выделение брома из организма осуществляется главным образом через почки, т. е. с мочой. С калом, слюной и молоком из организма удаляются лишь относительно малые количества брома.

9. Характер распределения брома в организме животных при различных бромных нагрузках не меняется.

10. Предварительное бромирование животных не влияет на характер распределения брома во всех исследованных нами органах и тканях, кроме щитовидной железы, в которой наблюдается уменьшение относительного содержания брома при увеличении бромной нагрузки, что указывает на определенную емкость железы по отношению к бром.

11. Постоянство величин относительной активности брома в различных органах и тканях служит основой для количественного подхода к изучаемым явлениям. Определив содержание брома в крови, можно на основании имеющихся данных о распределении брома рассчитать, какое количество вновь введенного брома в них поступит. Это позволяет предусмотреть и даже количественно учесть величину физико-химических сдвигов, которые могут иметь место.

12. Одновременное определение обычного и радиоактивного брома показало, что в тканях наблюдается полный параллелизм в содержании и поступлении обычного и радиоактивного брома, обуславливающий сходство значений удельных активностей разных тканей. Следовательно бром не вовлекается в интимные процессы тканевого обмена. Об отсутствии глубокого тканевого обмена брома говорят также постоянство активности крови и отсутствие перераспределения брома в тканях. Все эти факты косвенно указывают на то, что бром в организме животных находится в ионной форме.

13. Наличие параллелизма в распределении обычного и радиоактивного брома позволяет заменять трудоемкий, а в ряде случаев и неприменимый из-за малой величины объектов, микрохимический анализ точным радиометрическим методом.

Глава X

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ОБМЕН БРОМИДОВ В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ

1. Введение

За последние годы в Советском Союзе широкое развитие получили работы по функциональной биохимии головного мозга (изучение обмена веществ головного мозга при возбуждении и торможении, при воздействии разнообразных факторов внешней и внутренней среды в нормальном и патологическом состоянии).

Коллективами научных работников во главе с А. В. Палладиным, В. А. Энгельгардтом, Г. Е. Владимировым, Е. М. Крепсом, Х. С. Коштоянцем, С. Я. Капланским, С. Е. Севериным и другими были получены состояния центральной нервной системы в ткани мозга происходят изменения обмена белков, нуклеиновых кислот и других азот- и фосфорсодержащих соединений, а также углеводов и липоидов, ферментных систем, некоторых минеральных веществ и т. п.

Зависимость бромного обмена от различных функциональных состояний центральной нервной системы еще в недостаточной мере изучена. По этому поводу в литературе имеются противоречивые данные: одни авторы считают, что бромный обмен зависит от функционального состояния центральной нервной системы (ц.н.с.), другие — такой зависи-

2. Влияние функционального состояния животных на их бромный обмен (литературный обзор)

Имеющиеся данные целесообразно сгруппировать по характеру воздействия на организм. Рассмотрим последовательно работы, касающиеся изучения влияния: болевого раздражения, фармакологических агентов, состояния возбуждения и торможения, рентгеновского облучения. Кроме того, приведем некоторые данные об обмене бромсодержащих соединений в опухолях и воспалительных очагах.

А. Влияние болевого раздражения на содержание бромидов в ликворе

Данилов (1941), ставивший опыты на 24 животных (собаках и кошках), нашел, что сильное раздражение электрическим током седалищного нерва обычно вызывает повышение содержания брома в ликворе животных, если до раздражения количество брома в нем не было исключительно высоким; в последнем случае в этих же условиях раздражения обычно происходит значительное понижение уровня брома в спинномозговой жидкости. При постановке этих опытов автор пользовался довольно большими бромными нагрузками порядка 2—4 г NaBr на кошку. Помимо того, Данилов проводил исследования над слегка наркотизированными животными. Статистическую обработку данных автор не проводил.

Так как изучение изменения содержания брома в спинномозговой жидкости при болевом раздражении важно для понимания механизма действия брома на центральную нервную систему, мы (Верховская и Сахиулина, 1952) исследовали влияние болевого раздражения на содержание бромидов в ликворе собак с помощью метода меченых атомов. Этот метод позволил выполнить эти исследования без применения бромных нагрузок. Опыты были проведены на 10 собаках весом от 7 до 10 кг (опыты I—X).

Методика постановки опытов была следующей: 10—15 мл стерильного раствора бромидов натрия, меченого Br^{82} , с активностью 60—70 мккюри/кг, вводили животным подкожно в область грудной клетки на уровне VIII—X ребер. Затем через определенные промежутки времени у собак субокципитальной пункцией брали пробы ликвора (по 0,2—0,25 мл), в которых определялось содержание Br^{82} .

Полноценными считались только совершенно прозрачные бескровные пробы ликвора. Однако с каждой новой пункцией вероятность попадания в него крови увеличивалась, так как при каждом новом прохождении иглы в IV желудочек повреждались окружающие ткани. Для изучения динамики изменений содержания Br^{82} в крови периодически брали пробы крови из поверхностной вены на ноге. Сильное болевое раздражение в течение 1—2 мин. наносилось защемлением хвоста или лапы тисками.

В первых двух опытах на собаках Вахлатике и Джиме были получены данные о динамике поступления Br^{82} в ликвор и венозную кровь. Пробы ликвора и крови брались через каждые полчаса в течение первых 3 час. после введения раствора, а затем через каждый час — в течение 6—7 час. Оказалось, что при подкожном введении бромидов количество радиоактивного брома в ликворе постепенно возрастает, достигая максимума через 3—4 часа, после чего в течение долгого времени держится на одном уровне, конечно с учетом радиоактивного распада Br^{82} . Во II опыте через 9 час. после введения NaBr^{82} собаке было нанесено слабое болевое раздражение, после которого был отмечен небольшой и кратковременный подъем относительной активности

ликвора (на 23%). Данные, полученные в первых двух опытах (I и II), представлены на рис. 29, а, б.

Во избежание лишнего травмирования собак в последующих опытах методика была изменена: первые две порции ликвора брали через 17—20 час. после введения Br^{82} для установления нормального «фона», затем наносили болевое раздражение, после чего тотчас же делали еще две пункции и, наконец, одну-две пункции делали через более длительные интервалы.

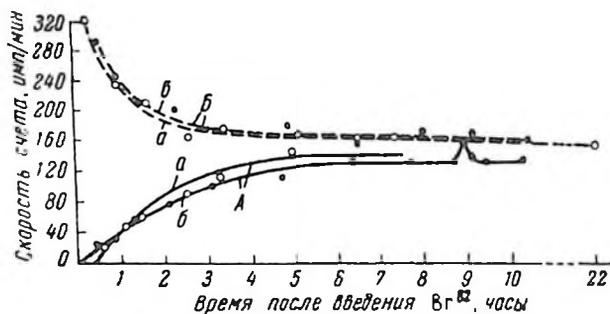


Рис. 29. Динамика распределения подкожно введенного брома (Br^{82}) в крови (Б) и в спинномозговой жидкости (А) двух собак — а и б (по Верховской и Сахнулиной, 1952)

В опытах III и X, как и в опыте II, в пробах ликвора, взятых после болевого раздражения, наблюдалось повышение его активности по сравнению с исходным уровнем на 53 и 27%. В дальнейшем активность возвращалась к исходным цифрам и оставалась неизменной в течение нескольких часов, пока длился опыт. После нанесения болевого раздражения наблюдалось временное уменьшение количества ликвора: если до болевого раздражения и через 30—40 мин. после него ликвор свободно вытекал через пункционную иглу, то после нанесения раздражения приходилось отсасывать ликвор с помощью шприца. В двух опытах (V и VII) вообще не удалось набрать ликвор после болевого раздражения. В дальнейшем, через 30—40 мин. ликвор снова свободно набирался.

В опытах IV, VI, VIII и IX после болевого раздражения не было обнаружено никаких сдвигов, однако эти опыты нельзя считать полноценными, так как в ликворе были следы крови.

Таким образом, из 9 опытов с нанесением болевого раздражения в 3-х было обнаружено повышение содержания брома в ликворе, в 4-х отсутствовал какой-либо эффект, в 2-х эффект был, как нам тогда казалось, неопределенным — после болевого раздражения ликвор получить не удалось.

В соответствии с разделявшей нас тогда (1950) общепринятой точкой зрения о прямом отношении брома к процессу торможения мы истолковали эти опыты, несмотря на разнородность данных, как свидетельство действия брома. Только четыре опыта (II, III, X и I) были признаны нами безукоризненными, а остальные, давшие отрицательные и неопределенные результаты, — неудачными. Такой вывод казался нам справедливым еще и потому, что он хорошо согласовался с выводами Данилова (1941).

Однако многочисленные последующие исследования, выполненные нами с целью изучения влияния функциональных сдвигов в центральной нервной системе на распределение Br^{82} в организме животных, поколебали нашу уверенность в справедливости, а главное, в право-

мочности сделанных выводов. Требовалось повторение наших опытов. Но прежде чем приступить к повторению этих очень трудоемких опытов, мы решили проанализировать данные Данилова. Для этого мы изобразили их графически (рис. 30). Из рисунка видно, что содержание брома в ликворе после болевого раздражения значительно увеличилось в 9 опытах из 24 (опыты № 5, 7, 18, 24, 26, 8, 16, 2 и 12)¹, что составляет

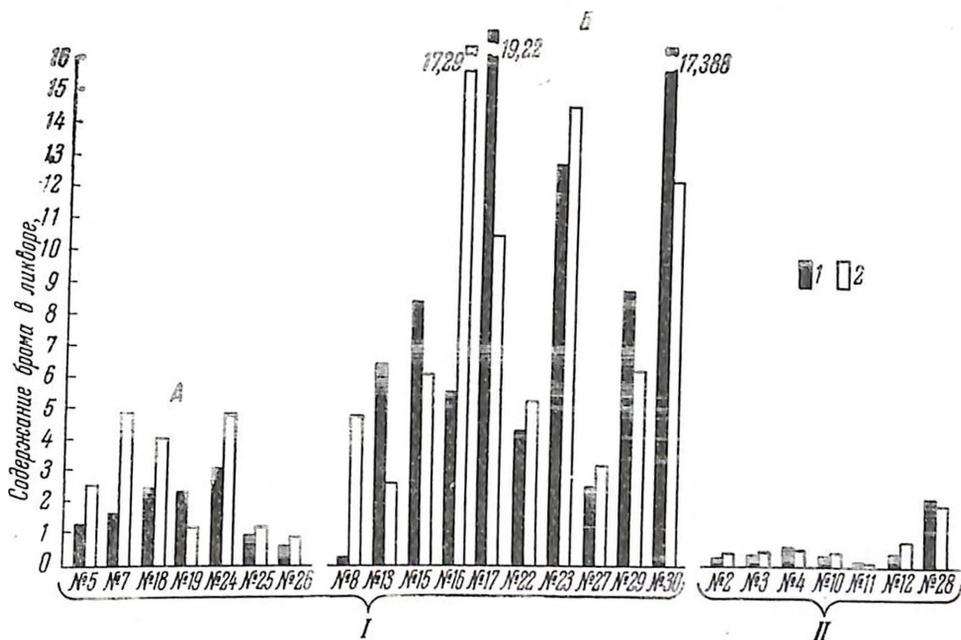


Рис. 30. Содержание брома в ликворе кошек (I) и собак (II) до (1) и после (2) болевого раздражения. Предварительная бромная нагрузка:

А — 2 г NaBr; Б — 4 г NaBr (по данным Данилова, 1941)

Содержание брома в ликворе дано в г/л

37,5% от общего количества опытов. Значительно уменьшилось содержание брома в ликворе в 6 случаях (опыты 19, 13, 15, 17, 29 и 30), что составляет 25% от общего количества опытов. В девяти опытах (№ 25, 22, 23, 27, 3, 4, 10, 11, 28) — 37,5% случаев, содержание брома в ликворе после болевого раздражения очень незначительно повысилось или понизилось. Существенно отметить, что в поставленных на собаках опытах без бромной нагрузки колебания были минимальными.

Так как, говоря о наличии функциональных сдвигов, постоянно ссылаются на работу Данилова, мы решили обработать его материал статистически. Мы разбили экспериментальный материал автора на три серии в зависимости от величины применявшейся бромной нагрузки — 0, 2,0 и 4,0 г NaBr — на животное. Полученные данные представлены в табл. 77.

Из табл. 77 видно, что во всех случаях разница между содержанием брома в ликворе до и после болевого раздражения нереальна. Данные для опыта и контроля постоянно перекрываются, не говоря уже о том, что в третьей серии опытов наблюдается не повышение содержания брома после болевого раздражения, а его уменьшение.

Статистический анализ данных Данилова свидетельствует об отсутствии какой-либо закономерности в обнаруженных им сдвигах. После болевого раздражения содержание брома в ликворе то увеличивается,

¹ Номера опытов приведены в соответствии с данными Данилова.

Суммарные данные опытов Данилова

Подопытные животные	Число животных	Содержание брома в ликворе, мкг %		$M_{diff} \pm m_{diff}$	$r = \frac{M_{diff}}{m_{diff}}$
		до болевого раздражения (контроль—к) $M_k \pm m_k$	после болевого раздражения (б) $M_b \pm m_b$		
Собаки (без бромной нагрузки)	7	538 ± 260 (при значениях $\sigma_k = \pm 687$ и при разбросе индивидуальных значений «а» от 110 до 2066)	593 ± 215 (при значениях $\sigma_b = \pm 569$ и при разбросе индивидуальных значений «а» от 99 до 1805)	+55 ± 337	0,16
Кошки (предварительно введено 2г NaBr)	7	1762 ± 337 (при значениях $\sigma_k = \pm 892$ и при разбросе индивидуальных значений «а» от 620 до 3017)	2733 ± 664 (при значениях $\sigma_b = \pm 1757$ и при разбросе индивидуальных значений «а» от 886 до 4820)	+976 ± 745	1,31
Кошки (предварительно введено 4г NaBr)	10	8505 ± 1968 (при значениях $\sigma_k = \pm 6223$ и при разбросе индивидуальных значений «а» от 206 до 19220)	8194 ± 1605 (при значениях $\sigma_b = \pm 5075$ и при разбросе индивидуальных значений «а» от 2360 до 17290)	-311 ± 2539	0,12

го уменьшается, причем вопреки утверждению автора, — независимо от исходного уровня содержания брома.

В заключение этого раздела уместно вновь упомянуть цитированную выше (гл. V, стр. 90) работу Мусалова (1957), который нашел, что, после перерезки спинного мозга на уровне VI—VII-го грудных позвонков наблюдается более высокое содержание Br⁸² в центральной нервной системе, а также в органах, иннервируемых участками спинного мозга как выше, так и ниже места перерезки. Ни в одном из исследованных органов автор не отмечал падения содержания брома. Остается неясным, откуда брался бром.

Б. Влияние фармакологических агентов на обмен бромидов в животном организме

По этому вопросу в литературе также имеются противоречивые данные. Так, Эпштейн (1939) установил, что у крыс, получивших бромную нагрузку, соотношение содержания брома в крови и мозгу как в норме, так и при сильном возбуждении, вызванном подкожным введением камфоры в количестве 0,2 мл 20%-го раствора на 25 г живого веса, не меняется, а именно: отношение $\frac{[Br] \text{ в крови}}{[Br] \text{ в мозгу}}$ в норме для 4 животных в среднем было равно 3,91 с колебаниями от 3,41 до 4,74, а при воздействии камфоры для 4 животных оно было равно 3,74 с колебаниями от 2,87 до 4,66.

Уранов (1953, 1955) изучал распределение Br⁸² в различных отделах центральной нервной системы и в крови у 30 кошек, находившихся в состоянии медикаментозного сна, в состоянии возбуждения, и у контрольных животных. 9 кошек получили нембутал в дозе 40 мг/кг; 8 кошек получили кофеин в дозе 50 мг/кг, 13 кошек были контрольными. После наступления соответствующего состояния (сна или возбуждения) всем подопытным и контрольным животным вводили раствор NaBr, меченный Br⁸² с активностью 25 мккюри/кг. Через 4 часа после введения радиоактивного брома животных убивали декапитацией и измеря-

ли активность тканей. Автор пользовался очень большими навесками: 100 мг ткани на диск радиусом в 1 см. При этих условиях уже должен был сказываться эффект самопоглощения β -излучения Br^{82} . Полученные данные изображены на рис. 31.

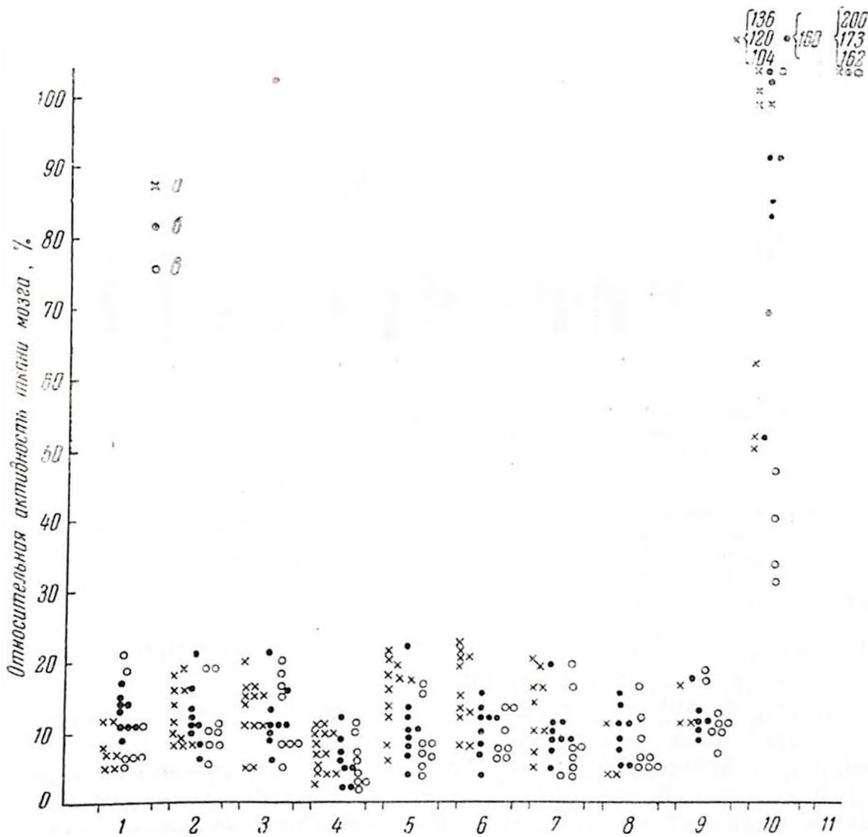


Рис. 31. Влияние нембутала и кофенна на распределение бромидов (меченных Br^{82}) в мозгу кошек

a — норма; *o* — нембутал; *v* — кофени.

Относительная активность тканей мозга: серого вещества коры из двигательной (1), зрительной (2); слуховой (3) зон; белого вещества больших полушарий (4); продолговатого мозга (5); спинного мозга (6); мозжечка (7); зрительного бугра (8) подбугровой области (9); гипофиза (10). Активность крови принята за 100 (по Уранову, 1951.)

Согласно автору, активность излучения двигательной зоны коры зрительной и слуховой зон, белого вещества, а также зрительного бугра и подбугровой области оставалась постоянной как у контрольных животных, так и у кошек, находившихся после инъекции нембутала в состоянии медикаментозного сна или возбуждения, вызванного кофеином. В ткани продолговатого, спинного мозга и мозжечка при указанных изменениях функционального состояния уровень радиоактивного брома несколько снижался. Однако в последующих исследованиях при нескольких измененных условиях эксперимента автор установил, что содержание радиоактивного брома в продолговатом, спинном мозге и мозжечке также остается неизменным. Итак, ни сон, вызванный нембуталом, ни возбуждение, вызванное кофеином, никак не влияли на распределение в различных отделах мозга кошек однократно вводимого брома (меченного Br^{82}). Следует отметить большой разброс индивидуальных значений активности у животных всех групп.

Не удовлетворившись полученными результатами, говорящими об отсутствии сдвигов в распределении брома в мозгу животных в состоянии сна или возбуждения, Уранов (1955₂) изучал этот же эффект в условиях хронического опыта на 6 собаках: двум собакам в течение 7 дней вводился нембутал по 40 мг/кг в день, двум — в течение 7 дней вводился кофеин по 50 мг/кг в день, две собаки были контрольными. На восьмой день всем животным подкожно ввели раствор NaBr^{82} с активностью 25 мкюри/кг. Через 4 часа после введения радиоактивного

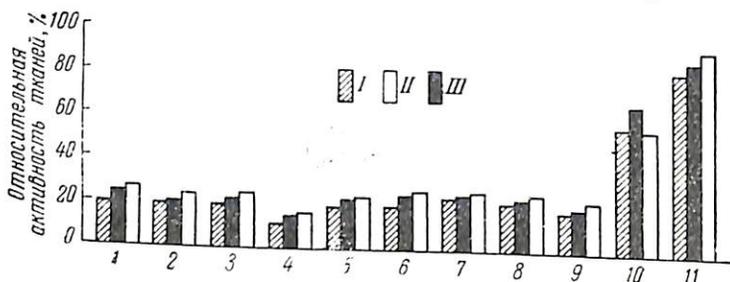


Рис. 32. Распределение Br^{82} в тканях нервной системы собак, которым в течение 7 дней вводили нембутал (I) или кофеин (II); норма — III. Каждый столбик — среднее для 2 собак. Активность излучения крови принята за 100%.

I — двигательная зона; 2 — зрительная зона; 3 — слуховая зона; 4 — белое вещество; 5 — продолговатый мозг; 6 — спинной мозг; 7 — мозжечок; 8 — зрительный бугор; 9 — подбугорная область; 10 — седативный нерв; 11 — блуждающий нерв (по Уранову, 1955).

брома животных убивали. Данные о распределении Br^{82} в различных отделах мозга изображены на рис. 32.

Согласно автору, «введение радиоактивного брома собакам в условиях длительного изменения функционального состояния организма приводило к меньшему захвату брома клетками нервной системы в состоянии сна и к большему — в состоянии возбуждения. Меньшее накопление радиоактивного брома в состоянии нембуталового сна и большее при кофеиновом возбуждении характерно для всех исследованных участков центральной нервной системы, а также для блуждающего нерва. В ткани седативного нерва подобной закономерности обнаружить не удалось. Характер распределения радиоактивного брома, независимо от функционального состояния организма, остается в общем постоянным».

С последним выводом автора можно полностью согласиться. Действительно, характер распределения брома остается постоянным, независимо от функционального состояния организма. Выводы автора о повышении их активности во время возбуждения необоснованы, так как обнаруженная им разница невелика, и данные статистически недостоверны, поскольку опыт ставился на слишком малом числе животных (в каждом варианте по 2 собаки), а из данных самого автора, полученных в опыте на кошках (см. рис. 31), видно, как велик разброс индивидуальных значений.

В той же работе Уранов (1955₂) приводит данные опытов с фенамином (вводился двум собакам в дозе 10 мг/кг) и нембуталом [(вводился двум собакам в дозе 10 мг/кг) (см. рис. 33)]. Автор пишет: «Из результатов опытов с фенамином вытекает, что содержание брома в ткани нервной системы собак, получавших фенамин и находившихся в состоянии возбуждения, значительно выше, чем в состоянии сна и нормы. Это, вероятно, является одним из защитных механизмов нервной систе-

мы, находящейся в состоянии возбуждения». Судя по рисунку 33, эффект, вызванный фенамином, является значительным. Однако на самом деле это не так. Средние данные, полученные для двух контрольных животных очень низки, если их сравнить, например, с данными предыдущего опыта (см. рис. 32). Из сопоставления рис. 32 и 33 видно, что данные двух контролей различаются между собой больше, чем опыт и контроль. Таким образом, вывод Уранова, приведенный выше, не является достаточно обоснованным.

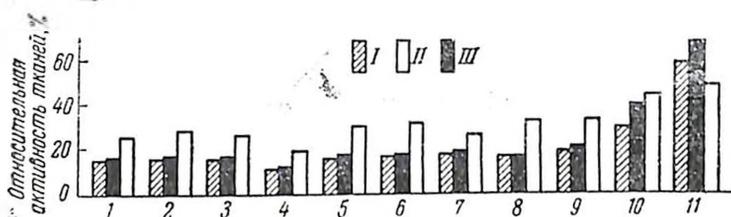


Рис. 33. Распределение Br⁶² в тканях нервной системы собак, которым однократно вводился нембутал (I), фенамин (II); норма — III. Каждый столбик — среднее для двух собак. Обозначения те же, что на рис. 32 (по Уранову, 1955).

В заключение целесообразно остановиться на данных Кривошеева (1956), который изучал распределение радиоактивного брома, введенного предварительно (за 18—20 час.), в различных отделах мозга при медикаментозном сне и при рефлекторном возбуждении, вызванном болевым раздражением. Автор пришел к следующим выводам. В условиях бодрствования у животных было обнаружено относительно высокое содержание брома в зоне зрительного анализатора (затылочная доля больших полушарий мозга), низкое — в белом веществе полушарий и среднее — в гипоталамусе и мозжечке; выше всего был уровень в гипофизе. Индивидуальные колебания уровня брома оказались наибольшими в затылочных долях и гипофизе. Фармакологический сон привел к снижению уровня брома в сенсорных зонах коры (особенно в зрительной зоне); в лобных долях содержание брома не изменилось; резко увеличилось оно в ядрах гипоталамуса (на 100%) и меньше в продолговатом мозгу (на 32%); в гипофизе было обнаружено понижение уровня брома на 40%, в мозжечке — на 20%. В условиях рефлекторного возбуждения центральной нервной системы наблюдалось некоторое увеличение содержания брома в височной доле (на 15%); в белом веществе больших полушарий мозга содержание меченого брома увеличилось в 4 раза, в верхней подкорке — на 44%, в гипоталамусе — на 75%, в продолговатом мозгу — на 27%. Уровень брома в гипофизе снизился в этих условиях почти в 2 раза. Заметных сдвигов содержания меченого брома в лобных и затылочных долях обнаружить не удалось.

Автор указывает, что приведенные цифры получены при обработке данных наиболее тщательно проведенных опытов и в заключение пишет: «Полученные данные системного распределения брома центральной нервной системы, его перераспределения при сонном торможении и рефлекторном возбуждении позволяют считать, что бром центральной нервной системы, как биоэлемент, непосредственно и широко участвует в процессах ее нейродинамики».

Выводы и заключения Кривошеева очень интересны, но, к сожалению, положенные в их основу данные статистически не достоверны. Автор провел три серии наблюдений на 30 животных (кошках и крысах), исследованных в норме, в состоянии сна и возбуждения. Однако, как отмечено выше, автор использует полученный материал не пол-

ностью, а выборочно, что обуславливает не только уменьшение числа обследованных особей, но и, что самое главное, допускает возможность тенденциозного подхода к выбору экспериментальных данных.

В. Влияние состояния возбуждения и торможения на обмен бромидов в животном организме

Крылов (1960₁), исходя из представления о том, что «характер действия брома на организм определяется многими факторами: дозой, возрастом, типом и функциональным состоянием нервной системы» (стр. 446), провел ряд исследований. Он нашел (1955, 1956), что содержание брома в крови у одних собак в возбужденном состоянии было выше (1,100—1,600 мг%), чем у других собак в спокойном состоянии (0,300—1,100 мг%). Эти данные очень интересны, однако остаются неясным, откуда в крови возбужденных животных берется дополнительный бром. Ведь именно в крови содержание брома и без того является одним из самых высоких, по сравнению с другими тканями и органами.

В другой серии экспериментов, посвященных изучению влияния брома на условнорефлекторную деятельность, Крылов (1960₁) нашел, что бром, введенный в организм с пищей, оказывает сходное действие на условнорефлекторную деятельность интактных и декортицированных кроликов. Автор также нашел, что концентрация брома в крови у декортицированных кроликов остается такой же, как и у интактных животных. Динамика изменений содержания брома в крови после его искусственного введения с пищей у интактных и декортицированных кроликов почти не отличается друг от друга. Эти чрезвычайно интересные данные с несомненностью указывают на то, что «кора головного мозга не является специфическим образованием по отношению к бромиду» (стр. 1261). С этим положением автора можно полностью согласиться. Что касается предположения автора о том, что бром оказывает влияние на функциональное состояние клеток коры головного мозга опосредованно через подкорковые образования, в частности, через ретикулярную субстанцию ствола головного мозга (1960₂), то оно нам кажется недостаточно обоснованным.

Андреев (1954) нашел, что столкновение пищевого и оборонительного рефлекса у кошек и собак резко расширяет колебания уровня брома в крови (от 0,06 до 1,41 мг%), тогда как в норме диапазон колебаний, согласно автору, лежит в пределах от 0,33 до 0,66 мг%. Рассмотрение литературных данных показывает, однако, что диапазон колебаний содержания брома в крови собак в норме значительно шире — от 0,17 до 1,71 мг% (см. гл. VIII, табл. 50). Как мы видели выше (см. главу V), ошибка, связанная с недоучетом размаха колебаний содержания брома в крови людей в норме, привела в свое время Цондека и Бира к целому ряду ошибочных теоретических построений, касающихся бромного обмена у людей в норме и при психических заболеваниях, в частности, при маниакально-депрессивном психозе. Как показал произведенный нами критический анализ литературных данных, никаких специфических изменений в бромном обмене у психически больных людей, страдающих в ряде случаев крайними нарушениями процесса возбуждения и торможения, не наблюдается. Обычно содержание брома в крови больных лежит в пределах значений, наблюдаемых у здоровых людей (см. гл. V, табл. 31). Очень низкое содержание брома в крови у больных, обнаруживаемое иногда, связано с нарушением их питания и соответственно с малым поступлением бромидов в организм, но отнюдь не со специфической нервной болезнью. Скорость же поступления и выделения бромидов в норме и при психических заболеваниях остается неизменной.

Не увенчалась успехом и попытка Петрунькина и Строганова (1940) установить связь между накоплением брома в крови у собаки возбужденного типа при длительном введении ей бромидов в сравнительно больших дозах (4,0 г NaBr ежедневно) и характером ее условнорефлекторной деятельности. Внимательное изучение данных, приводимых авторами, не позволяет выявить соответствующей закономерности, тем более, что содержание брома в крови животного достигало высоких цифр (23,7 мг%), при которых наблюдались первые признаки бромной интоксикации.

Здесь следует вновь упомянуть работу М. Ф. Васильева (1948), приведшего к выводу, что содержание брома в крови собак определяется типом их нервной деятельности. Анализ данных автора, произведенный нами (см. гл. VIII, стр. 124), позволил вскрыть ряд ошибок как в отношении выбора подопытных животных, так и в отношении статистической достоверности полученных данных. На основании тщательного изучения указанной работы мы отметили ее несостоятельность, а в связи с этим и ошибочность выводов автора.

Татаринов (1956) изучал колебания уровня брома в крови у собак при белковой сенсибилизации и при шоковых состояниях. Бром в крови определялся им по методу Гринберга. Согласно автору, содержание брома в крови различных собак в норме колебалось от 0,190 до 1,14 мг%. Автор приходит к ряду выводов, — часть из которых вызывает некоторое недоумение. Таков, например, вывод 4: «После разрешающего введения нормальной лошадиной сыворотки (2 мл на кг веса животного) в первые минуты анафилактического шока возникало заметное повышение концентрации брома в крови, в среднем до 6,026 мг% (средний исходный уровень был 0,639 мг%). Вслед за гипербромемией наступало снижение уровня брома в крови до N и даже ниже — до 0,569 мг%. При этом понижение уровня брома в крови происходило или быстро, в течение 10—15 мин. после введения разрешающей дозы сыворотки, или постепенно, растягиваясь во времени до 1 часа и более».

Очень трудно представить себе столь быстрые (в течение 15 мин.) и притом значительные сдвиги содержания брома в крови собак — от 0,639 до 6,026 мг%. Кроме того, без применения бромной нагрузки концентрация брома в крови собак вряд ли может достичь 6,026 мг%.

Г. Влияние облучения рентгеновскими лучами на обмен бромидов в животном организме

Ривош (1933) изучал в трех сериях опытов влияние облучения собак рентгеновскими лучами на содержание брома у них в крови и одновременно на их условнорефлекторную деятельность. На основании первой серии опытов автор сделал вывод, что облучение лучами Рентгена вызывает снижение содержания брома в крови животных и угнетение их условнорефлекторной деятельности, которые возвращаются к норме лишь через несколько недель после облучения. С автором трудно согласиться, так как обнаруженные им изменения содержания брома в крови колеблются как в ту, так и в другую сторону: в первом и втором опытах первой серии наблюдалось понижение содержания брома в крови с 0,60 до 0,40 мг% и с 0,65 до 0,47 мг%, соответственно; в третьем опыте отмечалось увеличение содержания брома с 0,70 до 0,98 мг%. Наблюдаемые во всех случаях изменения содержания брома в крови несущественны, так как все они лежат в пределах колебаний, наблюдаемых в норме.

Во всех трех опытах автор наблюдал падение условнорефлекторной деятельности: с 46 до 34%, с 72 до 59% и со 105 до 65%, соответственно. Таким образом, параллелизм (если он вообще имеется) был только

в двух случаях из трех. При этом данные этих трех опытов вообще несравнимы друг с другом вследствие того, что первые анализы содержания брома производились автором через разные интервалы времени после облучения: в первом и третьем опытах через 2 суток, а во втором — через 8 суток. Неправомочно и утверждение автора, что только через несколько недель после облучения все возвращается к норме. На самом деле, из графиков самого автора явствует, что содержание брома во время эксперимента колеблется в ту и другую сторону от какого-то среднего значения.

Во второй серии опытов автор определял до и после облучения содержание брома в артериальной крови, притекающей к голове, и в венозной крови, оттекающей от головы. Содержание брома в артериальной крови было несколько выше, чем в венозной, на основании чего автор сделал вывод, что мозг «депонирует» бром. Произведенная нами статистическая обработка данных автора показывает, однако, что обнаруженная им разница нереальна и лежит в пределах ошибки опыта; следовательно, заключение автора о депонирующей функции мозга в отношении брома — необоснованно.

В третьей серии опытов, данные которых представлены в табл. 78, автор определял содержание брома в крови у 8 здоровых собак (см. графу 3). У 6 из них был получен экспериментальный гипертиреоз и снова измерено содержание брома в крови (см. графы 5 и 6). Затем у двух собак из этих шести рентгеновскими лучами была облучена область щитовидной железы, а у одной (из шести) — область гипофиза.

Таблица 78

Содержание брома в крови собак в норме и при экспериментальном гипертиреозе, леченном и нелеченном рентгеновскими лучами
(по данным Рившо, 1938)

№ опыта	Число животных	Содержание брома в крови собак					
		в норме		при экспериментальном гипертиреозе			
		мг %	%	до облучения		после облучения	
				мг %	% к контролю	мг %	% к контролю
1	2	0,63	100	—	—	—	—
2	3	0,66	100	1,11	168	—	—
3	2	0,74	100	1,25	169	В области щитовидной железы 0,67	90,5
4	1	0,71	100	1,17	165	В области гипофиза 0,87	122,5

Из табл. 78 видно, что при экспериментальном гипертиреозе у всех шести собак (опыты № 2, 3 и 4) содержание брома по сравнению с нормой повысилось до 168, 169 и 165% соответственно. Облучение области щитовидной железы значительно (до 0,67 мг%) снижает содержание брома в крови животных, облучение области гипофиза менее эффективно в этом отношении. Приведенные данные представляют большой интерес, но они нуждаются в повторении, так как получены на малом числе (2+1) животных.

Д. Обмен бромсодержащих соединений в опухолях и воспалительных очагах

Установлено, что поступление различных веществ в опухолевые ткани увеличено в результате повышенного в них обмена. Это послужило основанием для широкого использования ряда радиоактивных соеди-

нений для определения местоположения опухолей и их локального облучения с терапевтическими целями. Моор, Тобин и Ауб (Moore, Tobin a. Aub, 1943) применили с подобной целью коллоидную краску дибромтрипансиною, меченную по бромю. В ряде работ был изучен вопрос о поступлении бромидов в опухолевую ткань (Батрак, 1936; Бриккер и Тимофеева, 1936; Бриккер, Брейтс и Тимофеева, 1936 и др.).

Большое число работ посвящено применению брома для лечения опухолей. Первые исследования в этом направлении принадлежат М. К. Петровой, отметившей, что интенсивность опухолеобразования у собак в старости зависит от изношенности их нервной системы, и решившей применить бромиды для лечения новообразований. В дальнейшем в этом направлении работал ряд исследователей (Бриккер, Брейтс и Тимофеева, 1936, 1940; Беличенко, 1954, 1956; Черняк (Czerniak) 1955; Курская, 1955; Шиловцева, 1955, 1957; Воронина, 1956; Шиловцев и Шиловцева, 1958 и др.).

Известно, что при развитии воспалительного процесса в силу изменения кровообращения и увеличения проницаемости поступление разных веществ в очаг воспаления возрастает. Это подтвердилось и для ряда радиоактивных бромсодержащих красителей, использованных для определения локализации воспалительных очагов и интенсивности их обмена (Kroll, Strauss a. Necheles, 1940; Moore, a. Tobin, 1942; Tobin a. Moore, 1943; Cope a. Moore, 1944; Bun-Hoi, Berger, P. Daudel, R. Daudel, May et Miquet, 1946; Paterson, Gilbert, Gallagher a. Hendry, 1949; Уранов, 1956 и др.).

В других работах было показано, что под влиянием раздражения тканей увеличивается их сорбционная способность. Так, по данным Эйлеров и Хевешы (Euler H., Euler U. a. Havesy, 1946), раздражение седалищного нерва кошки ведет к значительному усилению поглощения нервом радиоактивного брома. Сходные результаты были получены нами на крысах в опытах с Br^{82} .

Из обзора данных о влиянии функционального состояния центральной нервной системы на обмен брома в животном организме следует, что разные авторы придерживаются на этот счет различных мнений. Что касается фактического материала, то критический его анализ, произведенный нами с учетом изложенных ниже экспериментальных данных, убедил нас в отсутствии связи между функциональным состоянием центральной нервной системы и содержанием и распределением брома в животном организме.

3. Влияние функционального состояния центральной нервной системы на обмен бромидов в животном организме (экспериментальные данные)

Целью наших работ, описанных в этом разделе, было выяснить зависимость бромного обмена в организме животных (главным образом в разных отделах мозга) от функционального состояния ц.н.с. Нас интересовало влияние процессов возбуждения и торможения на распределение бромидов в организме и на интенсивность их обмена. Короче говоря, нам хотелось подвести физико-химическую базу под принятые в отечественной физиологии представления о роли брома как агента, имеющего специфическое отношение к процессу торможения.

Для решения этих вопросов мы поставили ряд опытов, в которых различное соотношение процессов возбуждения и торможения в ц.н.с. достигалось изменением физиологического состояния животных. Распределение бромидов, меченных Br^{82} , в различных отделах мозга животных исследовалось при следующих физиологических состояниях организма: сильном физическом утомлении, бессоннице различной дли-

тельности, сне (вызванном эфиром и миналом) и возбуждении (вызванном фенамином) и, наконец, при судорожных припадках (вызванных пропусканием электрического тока через голову животного). В дальнейшем (см. главу XII) большое внимание было уделено изучению бромного обмена при гипертиреозе, при кормлении животных метилтиоурацилом, а также при бромировании и йодировании животных. О распределении бромидов мы судили по распределению радиоактивного брома (Br^{82}), который вводился подкожно в виде раствора бромистого натрия с активностью 16—26,5 мккюри на 1 кг веса животного. Активность тканей определялась на торцовом счетчике. Эффективность счета была 22%. Точность измерения скорости счета препаратов была обычно 5%. В тех случаях, когда количество участвующих в опыте животных было достаточно велико, полученный цифровой материал обрабатывался обычным образом¹. В таблицах представлены также данные об относительной активности тканей, причем активность крови принималась за 1.

А. Влияние физического утомления на распределение бромидов в организме белых крыс

Рядом советских и зарубежных авторов показано изменение некоторых биохимических показателей в ткани мозга под влиянием физического утомления.

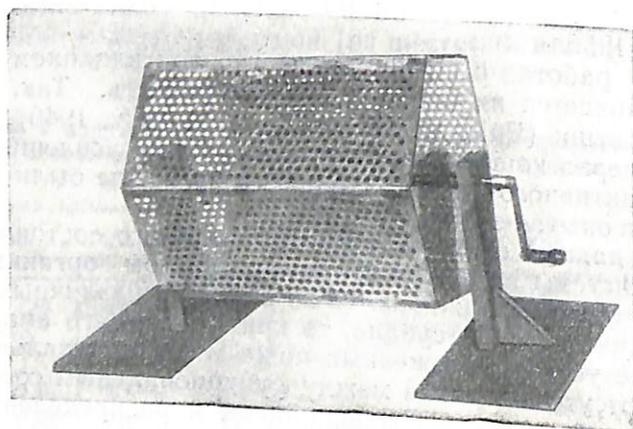


Рис. 34. Шестигранный вращающийся барабан с центральной осью

Для выяснения влияния сильного физического утомления на распределение бромидов в различных отделах мозга и в некоторых тканях мы поставили опыт, в котором 5 белым крысам (самкам весом 190—200 г) был подкожно введен раствор NaBr^{82} , обладающий активностью в 16,36 мккюри/кг и содержащий 0,35 мг/кг обычного брома. Через 2 часа три опытные крысы (№ 1, 2 и 3) были посажены в барабан (рис. 34), вращающийся со скоростью 6 об/мин. Здесь крысы находились 2 часа, в течение которых они вынуждены были непрерывно «работать», т. е. бежать, перескакивать, цепляться, балансировать.

¹ Определение среднеквадратичного отклонения по данным для малого числа животных ($n \leq 5$) производилось по формуле Урбаха: $\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum \alpha^2}{n-2}}$, откуда ошибка $m = \pm \sqrt{\frac{\sum \alpha^2}{n(n-2)}}$; а для $n > 5$, но ≤ 30 по обычной формуле: $\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum \alpha^2}{n-1}}$, откуда ошибка $m = \pm \sqrt{\frac{\sum \alpha^2}{n(n-1)}}$.

Таблица 79

Влияние физического утомления на распределение бромидов (меченных Вг⁸²), в некоторых органах и тканях белых крыс

Опыт № 13 29.VIII.1954	№ крысы Вес животного, г	Орган или ткань	Опыт (физическое утомление)										Средние значения относительной активности, % к контролю				
			Контроль					№ 200									
			№ 4 200		№ 5 195		Средние значения		№ 1 200		№ 2 200			№ 3 200			
			Скорость счета, илп/мин	Относительная активность	Скорость счета, илп/мин	Относительная активность	Скорости счета, илп/мин	Относительная активность (принято за 100 %)	Скорости счета, илп/мин	Относительная активность	Скорости счета, илп/мин	Относительная активность	Скорости счета, илп/мин	Относительная активность	Скорости счета, илп/мин	Относительная активность	Средние значения относительной активности, % к контролю
Кровь			1606	1	1606	1	1606	1	1344	1	1451	1	1880	1	1558	1	100
Щитовидная железа			1386	0,86	1073	0,67	1229	0,74	2005	1,49	808	0,56	1560	0,83	1458	0,96	129,7
Гипофиз			643	0,40	794	0,49	718	0,45	395	0,29	—	—	1114	0,59	754	0,44	97,7
Большие полушария			294	0,18	329	0,21	311	0,19	240	0,18	260	0,18	366	0,19	288	0,18	94,7
Средний мозг			327	0,20	298	0,19	312	0,19	275	0,20	294	0,20	416	0,22	328	0,21	110,5
Мозжечок			340	0,21	344	0,21	342	0,21	291	0,21	306	0,21	397	0,21	331	0,21	100,0
Продолговатый мозг			318	0,20	340	0,21	329	0,21	286	0,21	324	0,22	454	0,24	355	0,22	104,8
Мышцы			291	0,18	316	0,19	303	0,19	294	0,22	205	0,14	258	0,13	246	0,16	84,2

Крыса № 3 (беременная) оказалась наиболее сообразительной: она влезла на центральную ось барабана и стремилась там удержаться. Крыса № 1 утомилась быстрее всех и стала пассивно перекачиваться во вращающемся барабане. Контрольные крысы (№ 4 и 5), не получившие физической нагрузки, вели себя обычным образом.

Через 4 часа после введения радиоактивного брома все крысы были убиты погружением в жидкий азот и у них были взяты ткани на анализ активности. Полученные данные приведены в табл. 79 и изображены на рис. 35.

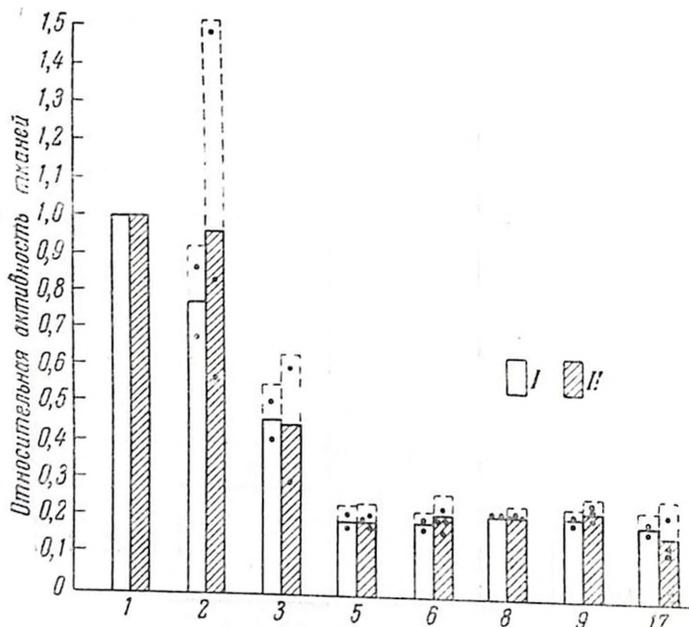


Рис. 35. Влияние физического утомления на распределение брома (меченных Br^{82}) в различных органах и тканях крыс

I — контроль; II — опыт (физическое утомление).
 1 — кровь; 2 — щитовидная железа; 3 — гипофиз; 5 — большие полушария; 6 — средний мозг; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 17 — мышцы

Из табл. 79 и рис. 35 видно, что распределение брома в различных отделах мозга не изменяется при сильном физическом утомлении и обнаруженные расхождения цифр находятся в пределах ошибки опыта. Некоторое увеличение среднего значения относительной активности для щитовидной железы (на 29,7%) и некоторое уменьшение его для мышц значения в опыте и контроле перекрываются.

Наряду с измерением активности тканей у всех крыс было определено содержание брома в крови и в кашнице из больших полушарий головного мозга и вычислена удельная активность тканей. Полученные данные приведены в табл. 80.

Из табл. 80 видно, что удельная активность брома в крови контрольных и утомленных животных одинакова, а в ткани мозга она в среднем несколько ниже (на 15,4%) у опытных животных, чем у контрольных. Эта разница, однако, статистически не достоверна — она лежит в пределах суммарной ошибки определений активности препаратом и содержания брома. Об этом свидетельствует и то, что значения удельной активности ткани мозга у контрольных (4607 и 5155) и опытных животных (4581, 3195, 4622) частично перекрываются.

Удельная активность брома в крови и мозге контрольных и физически утомленных крыс через 4 часа после введения радиоброма

№ крысы	Ткань	Активность 100 мг. раст/мин. а	Содержание брома. мг%. б	Удельная актив- ность. $\frac{а}{б}$	Среднее значение удельной активности			
					$\frac{а}{б}$	% к кон- тролю		
Контроль	{ № 4	Кровь	7300	1,49	4899	5381	100	
	{ № 5		7272	1,24				5864
Опыт	{ № 1	»	6095	1,24	4915	5421	100,7	
	{ № 2		6595	1,48				4456
	{ № 3		8545	1,24				6891
Контроль	{ № 4	Мозг	1336	0,29	4607	4881	100	
	{ № 5		1495	0,29				5155
Опыт	{ № 1	»	1191	0,26	4581	4132	84,6	
	{ № 2		1182	0,37				3195
	{ № 3		1664	0,36				4622

Следует отметить еще одно обстоятельство: несмотря на очень большую разницу (больше чем в 4 раза) в содержании брома в крови (от 1,24 до 1,49 мг%; в среднем 1,36 мг%) и в мозге (от 0,26 до 0,37 мг%, в среднем 0,31 мг%), значения удельной активности брома в крови и в мозге очень схожи друг с другом, различаясь меньше, чем на 17%.

Б. Влияние бессонницы различной длительности на распределение бромидов в некоторых органах и тканях

Как отмечалось (см. гл. V), Цондек и Бир нашли, что содержание брома в различных отделах мозга меняется при переходе от сна к бодрствованию: в гипофизе оно убывает, а в продолговатом мозгу — возрастает.

Суомалайнен (Suomalainen, 1937), изучая изменения, происходящие в углеводном обмене у ежей во время зимней спячки, обратил особое внимание на распределение брома в различных органах. Он установил, что у животных в состоянии спячки содержание брома в коже уменьшается вдвое. Автор нашел очень высокое содержание брома в продолговатом мозгу, надпочечниках и щитовидной железе: 16,7, 18,8 и 32,2 мг% соответственно. Во время зимней спячки содержание брома в этих органах, а также в селезенке значительно уменьшается. В печени, почках и различных отделах мозга (за исключением продолговатого мозга) при переходе животных зимой в состояние спячки колебаний содержания брома не наблюдалось.

В работе Петровича (1954) приводятся данные о распределении Br^{82} в разных отделах мозга и во внутренних органах белых крыс в норме и во время наркотического сна, вызванного мединалом. Автор нашел, что во время сна в коре больших полушарий содержание брома увеличивается, а в гипофизе и гипоталамусе имеется тенденция к снижению. К сожалению, автор не обрабатывал полученные им цифры статистически. Кроме того, приведя данные о скорости счета тканей (в *имп/мин*) для бодрствующих крыс, он не приводит аналогичных данных для спящих крыс, поэтому полученные результаты не с чем сравнивать.

В нашей работе мы в одной серии опытов изучали влияние вынужденной бессонницы различной продолжительности на распределение

бромидов (меченных Br^{82}) в различных отделах мозга, а в другой серии — влияние на этот процесс медикаментозного сна.

В опыте № 18 десяти белым крысам-самцам (весом в 150—170 г) был введен подкожно раствор NaBr^{82} , с активностью 26,5 мккюри/кг. Затем 7 из них, составившим I и II опытные группы, мы не давали спать в течение 17 час. Контрольные животные — 3 крысы, составившие III группу, вели себя обычным образом: много спали, ели, чистились. Подопытные животные также ели, чистились, но не спали. Таким образом, по условиям этого опыта, распределение вновь введенного бромида изучалось на животных, ведущих различный образ жизни в отношении сна. Через 17 час. после введения бромида опытные и контрольные животные были убиты декапитацией и была определена активность их тканей. В этом опыте средние пробы всех тканей, а также ткани гипофиза и щитовидной железы у животных каждой группы объединялись. Полученные данные приведены в табл. 81.

Таблица 81

Влияние 17-часовой бессонницы на распределение бромидов (меченных Br^{82}) в некоторых органах и тканях белых крыс

Опыт № 18 22. IV. 1954 г.	Контроль			Опыт (бессонница 17 час.)	
№ группы	III	I	II	Среднее значение относительной активности	% к контролю
Число крыс	3	3	4		
Орган или ткань	Относительная активность				
Кровь	1,00	1,00	1,00	1,00	100
Щитовидная железа . .	1,45	1,48	1,45	1,46	100,7
Гипофиз	0,60	0,82	0,56	0,69	115,0
Нервы	0,51	0,53	0,46	0,50	98,0
Большие полушария . .	0,19	0,19	0,17	0,18	94,7
Средний мозг	0,24	0,24	0,23	0,24	100,0
Мозжечок	0,23	0,25	0,24	0,24	104,3
Продолговатый мозг . .	0,30	0,32	0,30	0,31	103,3

Из табл. 81 видно, что под влиянием 17-часовой бессонницы никаких реальных сдвигов в распределении Br^{82} в исследованных тканях не произошло.

Обнаруженные колебания незначительны и лежат в пределах ошибки опыта. Превышение среднего значения относительной активности гипофиза в опыте на 15% по сравнению с контролем недостоверно, так как значения относительной активности для опыта (0,82 и 0,56) и контроля (0,60) перекрываются.

Предполагая, что для получения эффекта необходимо увеличить длительность бессонницы, мы поставили опыт № 19. Условия опыта были следующими: опытная крыса с исходным весом в 350 г в течение 72 час. содержалась в камере Владимировой (1950). В этой камере пускали через металлические пластинки, составляющие дно камеры. Мы пользовались переменным током с частотой 50 герц. и напряжением 15—20 вольт. Длительность раздражения составляла 2,5 сек., пауза между раздражениями — 17,5 сек. (период рабочего цикла моторчика Уоррена). При каждом включении тока крыса вздрагивала и время кормления животного. Раздражение током прекращалось только на ла в сильное возбуждение и стремилась во что бы то ни стало выско-

По прошествии суток крыса была совершенно измучена бессонницей: при выключении тока она стремилась уснуть в любом положении, но это не допускалось. Она потеряла в весе 20 г (в момент введения радиоброма вес опытного и контрольного животных был одинаковым — по 330 г). На вторые и третьи сутки напряжение тока пришлось увеличить до 30 вольт, так как прежнее напряжение уже не оказывало должного воздействия.

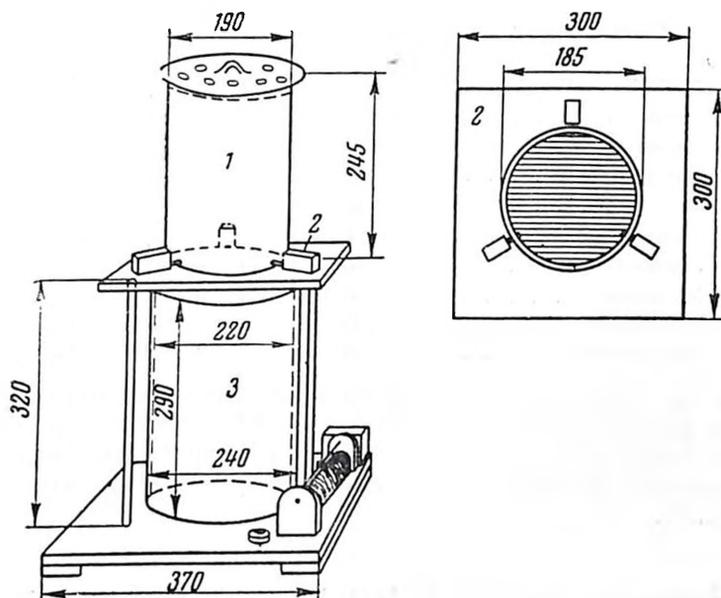


Рис. 36. Камера Владимировой

1 — сосуд для содержания животных с выдвижным дном из металлических пластинок (2), через которые можно пропускать электрический ток. Цилиндр под камерой (3) предназначен для жидкого азота. Размеры даны в мм (по Владимировой, 1950)

Контрольная крыса в течение этих трех суток вела себя обычным образом, сон ее не нарушался. За 17 час. до забоя обеим крысам был подкожно введен раствор $Bг^{82}$ с активностью 20,4 мкюри/кг и содержанием обычного брома 0,24 мг/кг. Условия содержания животных оставались неизменными. Затем крысы были убиты декапитацией и у них были взяты ткани для измерения активности.

Полученные данные представлены в табл. 82.

Из табл. 82 видно, что под влиянием 72-часовой бессонницы и раздражения электрическим током не происходит никаких сдвигов в распределении $Bг^{82}$ в различных отделах мозга. Снижение относительной активности ткани щитовидной железы в опыте на 26,8% по сравнению с контролем, по-видимому, реально, но требует подтверждения на большем числе животных.

В связи с отсутствием ожидавшихся сдвигов в распределении брома в центральной нервной системе крыс при бессоннице в течение 17 и 72 час. в следующем опыте условия содержания, а следовательно и физиологическое состояние животных были еще более дифференцированы.

С этой целью был поставлен ориентировочный опыт № 22 на 4-х белых крысах-самцах (весом по 170 г). Крыса № 1 была посажена в камеру Владимировой. Эта крыса, получая частые ритмические раздражения электрическим током, не спала 61 час. Крысе № 2 за 18 час. до убоя был введен мединал (из расчета 0,2 г/кг), и она непрерывно спала в течение 16 час. Крысы № 3 и 4 были контрольными.

Влияние 72-часовой бессонницы и небольшого раздражения электрическим током на распределение бромидов (меченных Вг⁸²) в некоторых органах и тканях белых крыс (активность крови принята = 1,00)

Орган или ткань	Контроль		% к контролю
	Опыт № 19 4.V.1954 г.		
	Крыса № 1 Вес 330 г	Крыса № 2 Вес 330 г	
	Относительная активность		
Кровь	1,00	1,00	100
Щитовидная железа	2,24	1,64	73,2
Гипофиз	0,56	0,56	100
Нервы	0,57	0,59	103,5
Большие полушария	0,17	0,17	100
Средний мозг	0,23	0,24	104,3
Мозжечок	0,23	0,21	91,3
Продолговатый мозг	0,25	0,24	96,0
Надпочечники	0,31	0,30	96,6

За 15 час. 30 мин. до убоя всем крысам одновременно был введен подкожно раствор Вг⁸² с активностью в 26,5 мкюри/кг и содержанием обычного брома 0,75 мг/кг. Затем крысы были убиты декапитацией, и была измерена активность их тканей. Полученные данные представлены в табл. 83.

Таблица 83

Влияние бессонницы (в течение 61 часа) и наркотического сна (в течение 16 час.) на распределение бромидов (меченных Вг⁸²) в некоторых органах и тканях белых крыс

Орган или ткань	Бессонница		Контроль		Среднее значение (принято за 100%)	Наркотический сон	
	Крыса № 1		Крыса № 3	Крыса № 4		Крыса № 2	
	относительная активность	% к контролю				относительная активность	относительная активность
Кровь	1	100	1	1	1	1	100
Щитовидная железа	1,79	170	1,18	0,93	1,05	1,68	160
Гипофиз	0,38	76	0,49	0,51	0,50	0,50	98
Нервы	0,71	120	0,61	0,56	0,59	0,68	121
Большие полушария	0,16	94	0,14	0,19	0,17	0,18	95
Средний мозг	0,22	100	0,19	0,24	0,22	0,22	100
Мозжечок	0,20	80	0,21	0,29	0,25	0,25	100
Продолговатый мозг	0,20	80	0,22	0,28	0,25	0,31	124
Надпочечники	0,37	106	0,38	0,31	0,35	0,27	77

Из табл. 83 видно, что у подопытных животных в некоторых тканях имеются сдвиги в содержании брома по сравнению с контролем. Особенно велики сдвиги, наблюдаемые в щитовидной железе (70 и 60%), направленные, как это ни странно, и при возбуждении (бессонница) и при торможении (мединаловый сон) в одну сторону. Сдвиги в других тканях нереальны, так как разница у контрольных животных больше, чем между опытом и контролем. Анализ этих данных показал, что в дальнейших экспериментах следует всемерно углублять разницу между функциональными состояниями центральной нервной системы животных и добиваться получения статистически достоверных данных.

В. Влияние фармакологических агентов
на распределение бромидов в некоторых органах и тканях

В этой серии опытов мы исследовали влияние различных агентов, затормаживающих и возбуждающих деятельность центральной нервной системы, на распределение брома и интенсивность его обмена в разных отделах мозга. Изучалось влияние легкого эфирного наркоза (опыт № 3), фенамина (опыт № 16), фенамина и медиала (опыт № 23).

а. Исследование влияния легкого эфирного наркоза. Для выяснения влияния легкого эфирного наркоза на распределение бромидов в организме 6 крысам-самцам (весом по 180—230 г) был подкожно введен раствор Br^{82} с активностью 16,36 мкюри/кг и содержанием обычного брома 0,65 мг/кг. Через 30 мин. после введения радиоактивного брома 3 подопытных крысы были помещены под стеклянный колпак, где была вата, смоченная эфиром.

У этих крыс наблюдалось учащенное дыхание и развитие сонливости, неоднократно сменявшейся агрессивной подвижностью. Периодически вытаскивая вату, смоченную эфиром, из-под колпака и снова помещая ее туда, мы поддерживали у крыс состояние сонливости, которому не позволяли перейти в состояние глубокого наркоза. Когда крыса № 3 через 1 час. 30 мин. после начала опыта стала судорожно погягиваться, мы вытащили ее из-под колпака и в дальнейшем оставили ее без наркоза. Три контрольные крысы (№ 4, 5 и 6) не подвергались никаким воздействиям и вели себя нормально: дремали, ели, чистились. Через 3 час. 30 мин. после введения Br^{82} все крысы были убиты погружением в жидкий азот, их органы и ткани были взяты на анализ активности. Крысы № 1 и 2 подвергались действию паров эфира в течение 3 час., крыса № 3 — 1 час. 30 мин.

При измерении активности препаратов были получены данные, приведенные в табл. 84.

Для наглядности данные таблицы изображены графически: скорость счета — на рис. 37, а относительная активность — на рис. 38.

Из табл. 84 и рис. 37 видно, что при подкожном введении радиоактивного брома у крыс № 1 и 2, находившихся в парах эфира в течение 3 час., поступление Br^{82} в кровь и другие ткани и органы оказалось замедленным по сравнению с контролем, что свидетельствует о замедлении процессов всасывания при эфирном наркозе.

У крысы № 3, находившейся в парах эфира 1 час. 30 мин., а затем столько же (1 час. 30 мин.) в нормальных условиях, активность ряда тканей была равна или даже немного выше, чем у контрольных животных. По-видимому, по прошествии полутора часов после прекращения эфирного наркоза имеет место некоторая гиперемия тканей, связанная с ускорением кровообращения.

Из табл. 84 и особенно из рис. 38 видно, что относительная активность тканей была либо одинакова с таковой у контрольных животных (щитовидная железа, большие полушария, средний мозг, мозжечок и продолговатый мозг), либо полученные значения для опытных и контрольных животных перекрывались (надпочечники и мышцы). Только в гипофизе относительная активность у опытных животных была неизменно ниже, чем у контрольных (на 17%). Однако, хотя данные измерений активности препаратов из гипофиза статистически достоверны, к ним необходимо подходить с большой осторожностью, так как из-за малых размеров гипофиза (4—6 мг) малейшая неточность во взвешивании (обусловленная, например, большим или меньшим осушением ткани от крови фильтровальной бумагой) ведет к значительной ошибке при пересчете на 100 мг.

Итак, под влиянием эфирного наркоза происходит замедление

поступления радиоактивного брома во все исследованные органы и ткани подопытных животных по сравнению с контрольными. Однако никакого перераспределения радиоактивного брома между различными отделами мозга и другими исследованными тканями не происходит, так как значения относительной активности органов и тканей разнятся только в пределах ошибки опыта, т. е. остаются неизменными.

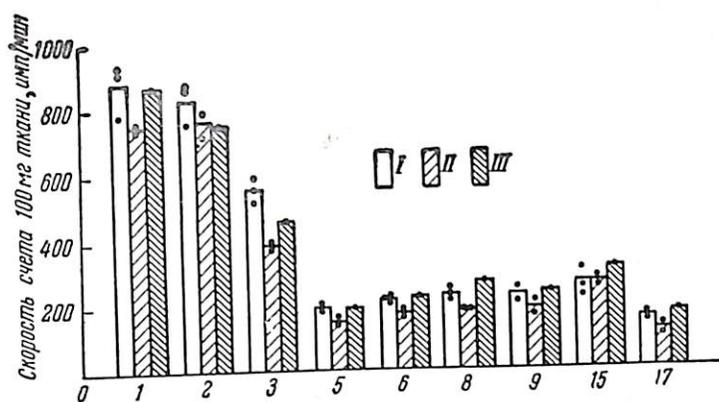


Рис. 37. Влияние эфирного наркоза на распределение бромидов (меченных Br^{82}) в некоторых органах и тканях белых крыс.

I — контроль (3 крысы); II — эфирный наркоз 3 часа (2 крысы); III — эфирный наркоз 1 час. 30 мин (1 крыса). Скорость счета 100 мг тканей в имп/мин
 1 — кровь; 2 — щитовидная железа; 3 — гипофиз; 5 — большие полушария; 6 — средний мозг; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 15 — надпочечники; 17 — мышцы

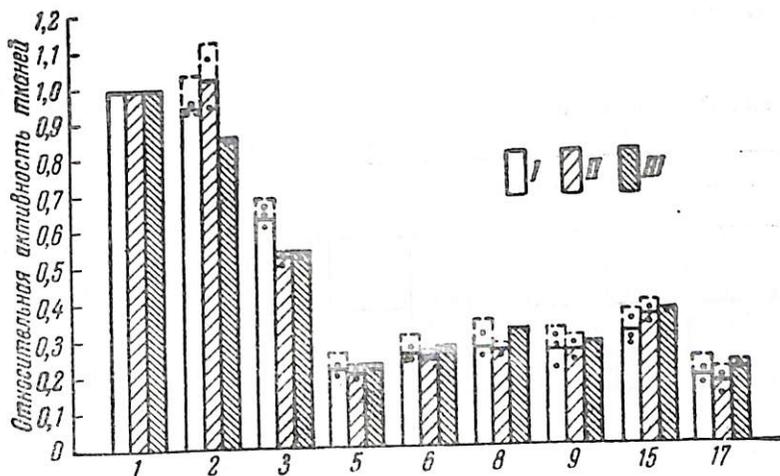


Рис. 38. Влияние эфирного наркоза на распределение бромидов (меченных Br^{82}) в некоторых органах и тканях белых крыс. Относительная активность тканей (активность крови принята за 100)

Обозначения те же, что и на рис. 37

б. Исследование влияния возбуждающего. нервную систему средства (фенамина). Для выяснения вопроса о том, происходит ли перераспределение бромидов в различных отделах мозга под влиянием возбуждающего средства (фенамина) был

поставлен следующий опыт. 4 белым крысам-самцам (весом по 180—240 г) было введено по 0,1 мг фенамина (из расчета 0,5 мг/кг). Через 6,5 час. этим крысам, а также 2 контрольным самцам (весом 190

и 220 г) был подкожно введен раствор NaBr^{82} с активностью в 23,75 мккюри/кг и с содержанием брома 0,55 мг/кг. Крысы, получавшие фенамин, были несколько подвижнее контрольных. Они все обнюхивали, часто становились на задние лапки, иногда ловили свой хвост. Контрольные животные вели обычный образ жизни.

Через 17 час. после введения радиоактивного брома (соответственно через 23 час. 30 мин.) после введения фенамина крысы были убиты погружением в жидкий азот. Далее определяли активность их органов и тканей и вычисляли значения относительной активности, представленные в табл. 85 и на рис. 39, из которых видно, что у подопытных животных относительная активность щитовидной железы и мышц на 13,5 и 26,9% ниже, чем у контрольных.

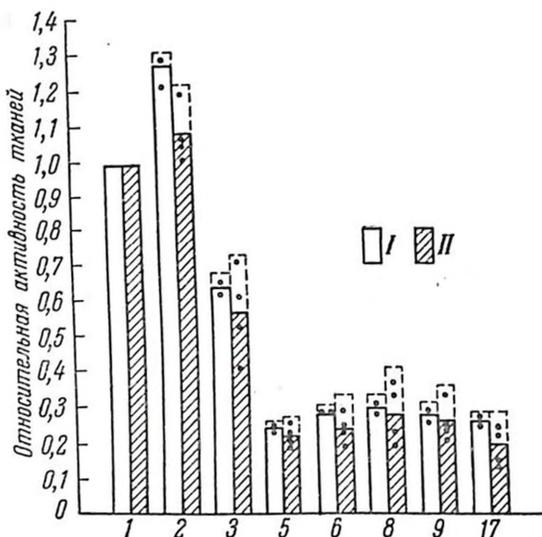


Рис. 39. Влияние фенамина (II) на распределение бромидов (меченных Br^{82}) в некоторых органах и тканях крыс: I — норма.

I — кровь; 2 — щитовидная железа; 3 — гипофиз; 5 — большие полушария; 6 — средний мозг; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 17 — мышцы

Средние значения относительной активности различных отделов головного мозга — больших полушарий, среднего мозга, мозжечка и

Таблица 85

Влияние фенамина (0,5 мг/кг) на распределение бромидов (меченных Br^{82}) в некоторых органах и тканях белых крыс

Опыт № 16. 5.VIII. 1954 г.	Контрольные животные		Опытные животные, получавшие фенамин						
	№ крысы	Вес животного, г	Среднее значение относительной активности (принято за 100)	1	2	3	4	Среднее значение относительной активности	% к контролю
5	6	180		240	220	220	$M \pm m$		
				Относительная активность					
Кровь	1	1	1	1	1	1	1	1,00	100
Щитовидная железа	1,22	1,30	1,26	1,21	1,08	1,06	1,02	$1,09 \pm 0,04$	86,5
Гипофиз	0,63	0,66	0,64	0,72	0,62	0,53	0,42	$0,57 \pm 0,06$	89,0
Большие полушария	0,25	0,24	0,24	0,26	0,22	0,19	0,21	$0,22 \pm 0,02$	91,7
Средний мозг	0,28	0,28	0,28	0,29	0,24	0,19	0,23	$0,24 \pm 0,02$	85,7
Мозжечок	0,31	0,29	0,30	0,33	0,23	0,19	0,37	$0,28 \pm 0,04$	93,3
Продолговатый мозг	0,26	0,29	0,28	0,34	0,24	0,21	0,25	$0,26 \pm 0,03$	92,3
Мышцы	0,27	0,26	0,26	0,15	0,22	0,14	0,24	$0,19 \pm 0,03$	73,1

продолговатого мозга, а также гипофиза — у подопытных крыс несколько меньше, чем у контрольных, однако эти сдвиги нельзя считать достоверными, так как данные для опытных и контрольных животных перекрываются.

в. Сопоставление влияния больших доз возбуждающего и снотворного средств на распределение бромидов в различных отделах мозга белых крыс. Для получения сдвигов в распределении бромидов в тех или иных отделах мозга под влиянием различного функционального состояния центральной нервной системы животных было необходимо вызвать диаметрально противоположные изменения их физиологического состояния. Для этого в опыте № 23 десяти белым крысам-самцам (весом по 185—200 г) был введен подкожно раствор радиоброма с активностью 26,5 мкюри/кг, содержащий 5,68 мг/кг обычного брома (по 1,08 мг на крысу весом 190 г).

Через 17 час. после введения радиоактивного брома крысам I группы (№ 1, 2 и 3) ввели подкожно по 10 мг фенамина (из расчета 50 мг/кг). У них предполагалось получить картину ярко выраженного возбуждения центральной нервной системы. Крысам II группы (№ 4, 5 и 6) ввели подкожно по 38 мг медиала (из расчета 0,2 г/кг). У них предполагалось получить картину ярко выраженного торможения ц.н.с. Крысы III группы (№ 7, 8, 9 и 10) служили контролем. Опыт продолжался 2 часа. Поведение крыс было следующим. Крысы I группы («фенаминовые») были очень возбуждены и подвижны; от непрерывного и очень энергичного движения они были совершенно мокрыми от пота. Крысы II группы («мединаловые») все время спали; дышали они глубоко и ровно. Крысы III группы — контрольные — вели себя обычным образом.

Через 19 час. после введения радиоактивного брома и через 2 часа после введения фенамина и медиала все крысы были убиты декапитацией и у них были взяты ткани для измерения активности. Во время забоя животных было отмечено следующее: у «фенаминовых» крыс кровь текла замедленно и в очень малом количестве. У «мединаловых» крыс кровь вытекала в большом количестве и была необычно алой.

Ввиду важности выводов, к которым приводят данные этого опыта, даем всю его документацию. В табл. 86 приведены данные о скорости счета (в *имп/мин*) препаратов органов и тканей, взятых у «фенаминовых», контрольных и «мединаловых» крыс.

Из табл. 86 видно, что у крыс, получивших фенамин и находившихся в состоянии крайнего возбуждения, во всех исследованных отделах мозга и в некоторых других органах и тканях никаких сдвигов в распределении Br^{82} не произошло. Некоторые данные о повышении среднего значения активности в нервах (на 19%) и незначительном понижении среднего значения активности в больших полушариях (на 14%) недостоверны, так как значения скорости счета для этих тканей в опыте и контроле перекрываются.

У крыс, получивших медиал и находившихся в состоянии глубокого наркотического сна, т. е. в очень заторможенном состоянии, также во всех исследованных тканях наблюдалось распределение Br^{82} , сходное с таковым у контрольных животных. Небольшое увеличение среднего значения активности в продолговатом мозге (на 12%) является случайным, так как значения скорости счета этой ткани в опыте и контроле перекрываются.

Отсутствие сдвигов в распределении Br^{82} при разном функциональном состоянии животных становится еще более очевидным при рассмотрении данных об относительной активности их тканей (табл. 87 и рис. 40).

Распределение бромидов (меченных Вg⁸²) в некоторых органах и тканях интактных крыс и крыс получивших феномин и медиал
 Опыт № 23, 24, V, 1954 г.

№ крысы Вес животного, г	Возбуждение (фенамин)					Контроль					Торможение (мединал)				
	Скорость счета					% к конт-голю	Среднее значение	Скорость счета					% к конт-голю	Среднее значение	
	1 195	2 195	3 195	4 195	5 185			6 200	7 185	8 185	9 185	10 185			
Орган или ткань	Скорость счета										Скорость счета				
Кровь	825	881	1040	915	103	915	912	823	900	889	1030	885	935	950	107
Щитовидная железа	2005	2490	2270	2255	98	2255	2360	2210	2120	2305	2250	2060	2555	2286	99
Гипофиз	450	500	566	505	111	505	437	459	510	454	524	352	482	452	99
Нервы	597	635	625	619	119	619	485	448	475	519	470	670	397	512	98
Большие полушария	146	156	207	169	86	169	180	223	180	197	224	152	202	193	99
Средний мозг	213	255	261	243	99	243	280	238	236	245	258	214	240	237	96
Мозжечок	248	230	269	249	102	249	228	256	237	245	304	209	247	253	103
Продолговатый мозг	231	285	292	269	98	269	240	271	334	273	340	295	284	306	112
Надпочечники	308	350	432	363	107	363	389	329	332	338	308	402	390	366	108

Относительная активность брома в органах и тканях белых крыс, находившихся в состоянии возбуждения от фенамина, в состоянии наркотического сна от медиала, а также у контрольных крыс, находившихся в нормальном состоянии
 Опыт № 23, 24 V, 1954 г.

№ крысы Вес животного, г	Возбуждение (фенамин)					Контроль					Торможение (мединал)				
	Относительная активность					% к конт-голю	Среднее значение	Относительная активность					% к конт-голю	Среднее значение	
	1 195	2 195	3 195	4 195	5 185			6 200	7 185	8 185	9 185	10 185			
Орган или ткань	Относительная активность										Относительная активность				
Кровь	1	1	1	1	100	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100
Щитовидная железа	2,43	2,83	2,18	2,48	95,4	2,67	2,59	2,77	2,36	2,60	2,19	2,33	2,74	2,42	93,1
Гипофиз	0,55	0,57	0,57	0,56	109,8	0,45	0,48	0,56	0,57	0,51	0,51	0,40	0,52	0,48	94,1
Нервы	0,73	0,72	0,60	0,68±0,07*	117,2	0,73	0,53	0,55	0,53	0,58±0,06	0,46	0,76	0,43	0,55	94,8
Большие полушария	0,18	0,18	0,20	0,19±0,01	86,4	0,22	0,20	0,27	0,20	0,22±0,02	0,22	0,17	0,22	0,20	90,9
Средний мозг	0,26	0,28	0,25	0,26	92,9	0,24	0,31	0,29	0,26	0,28	0,25	0,24	0,26	0,25	89,3
Мозжечок	0,30	0,26	0,26	0,27	96,4	0,28	0,25	0,31	0,26	0,28	0,30	0,24	0,27	0,27	96,4
Продолговатый мозг	0,28	0,32	0,28	0,29	93,5	0,27	0,26	0,33	0,37	0,31	0,33	0,33	0,30	0,32	103,2
Надпочечники	0,39	0,40	0,42	0,40	105,3	0,33	0,43	0,40	0,37	0,38	0,30	0,45	0,42	0,39	102,6

* Расчеты велены по формуле Урбаха. См. примечание на стр. 178.

Из табл. 87 и рис. 40 видно, что у крыс при очень сильном возбуждении, вызванном фенамином, в исследованных тканях в течение двух часов не происходит никаких изменений в распределении радиоактивного брома по сравнению с его распределением в тканях контрольных животных. Все значения относительной активности для тканей «фенаминовых» и контрольных животных перекрываются, хотя и варьируют

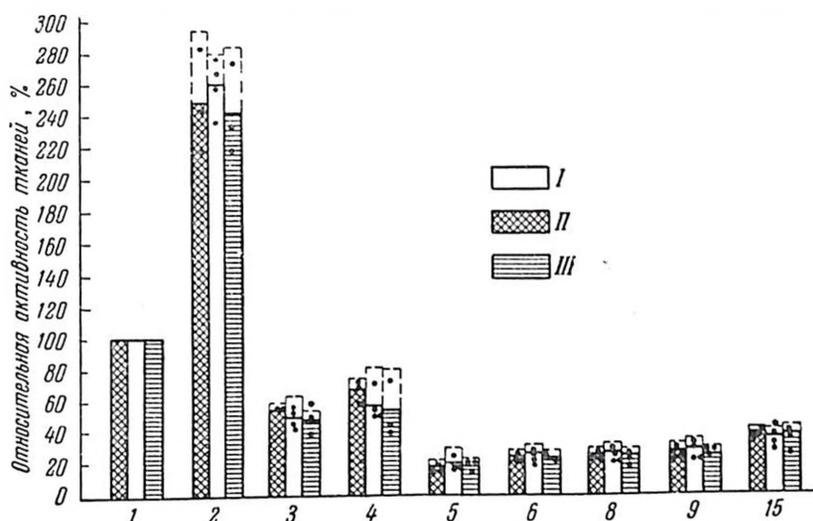


Рис. 40. Влияние фенамина (II) и мединала (III) на распределение бромидов (меченных Br^{82}) в некоторых органах и тканях белых крыс
I — норма.

I — кровь; 2 — щитовидная железа; 3 — гипофиз; 4 — нервы; 5 — большие полушария; 6 — средний мозг; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 15 — надпочечники

внутри каждой группы в очень небольших пределах (см. рис. 40). При статистической обработке материалов, касающихся нервов и больших полушарий, в которых средние значения относительной активности отличались от контроля на 17,2% и 13,6%, были получены данные: для нервов $M_{\text{diff}} \pm m_{\text{diff}} = 0,10 \pm 0,09$, откуда $r = 1,10$; для больших полушарий $M_{\text{diff}} \pm m_{\text{diff}} = 0,03 \pm 0,02$, откуда $r = 1,50$, что говорит о нереальности этой разницы.

То же можно сказать и о животных, находившихся в состоянии глубокого торможения. У крыс, спавших глубоким сном, вызванном медидалом, в исследованных тканях в течение двух часов не произошло никаких изменений в распределении радиоактивного брома по сравнению с его распределением в тканях контрольных животных. Все значения относительной активности для тканей «медидаловых» и для контрольных животных перекрываются, хотя и варьируют внутри каждой группы в очень небольших пределах.

Данные этого опыта статистически достоверны. Полученные результаты приводят к очень важному выводу: *при различных функциональных состояниях центральной нервной системы никаких изменений в распределении бромидов в тех или иных отделах мозга не происходит.*

Действительно, в разобранном опыте крысы I группы под действием фенамина были чрезвычайно возбуждены: они непрерывно быстро двигались в течение двух часов. Во II группе крысы под действием мединала все время спали. Наконец, крысы III группы — контрольные — вели себя обычным образом. Функциональное состояние ц.п.с. этих животных несомненно было различным. Крысы I группы находились в

состоянии резко выраженного возбуждения. Крысы II группы были в состоянии столь же резко выраженного торможения. Крысы III группы были в обычном, уравновешенном состоянии. Между тем распределение бромидов в различных отделах мозга у животных во всех группах было одинаковым.

Несмотря на убедительность данных опыта № 23 с фенамином и мексалином, мы сочли нужным поставить еще одну серию опытов для окончательного решения вопроса о том, как влияют состояния возбуждения и торможения центральной нервной системы на распределение бромидов в различных отделах мозга.

Г. Влияние судорожных припадков на распределение бромидов в некоторых органах и тканях

После работ Альбертони (1882) к вопросу о действии бромидов на судорожные приступы возвращались неоднократно. Так, Шпигель (Spiegel, 1939) нашел, что предварительное бромирование кроликов в течение 4—7 дней ослабляет судорожные приступы, вызываемые у них пропусканием электрического тока. При этом оказалось, что порог раздражения, способный вызвать судороги, повышается в 2—4 раза по сравнению с исходным уровнем. Этот порог остается повышенным в течение 7—10 дней, после чего возвращается к исходной величине. В своих исследованиях автор, применяя различные соли брома (NaBr , KBr , NH_4Br и MgBr_2), нашел, что все бромиды ведут себя подобно NaBr . Автор сделал отсюда вывод, что при комбинации брома с различными катионами, действие катионов перекрывается седативным действием брома.

Нас интересовал обратный вопрос: как изменяется бромный обмен в организме и, в частности, распределение бромидов в различных отделах мозга при очень сильном возбуждении и при запредельном торможении. Проф. Г. Н. Кассиль посоветовал нам вызывать состояние возбуждения и запредельного торможения (электрошок) пропусканием электрического тока через голову животного. Мы воспользовались советом Г. Н. Кассиля и провели в этом плане серию опытов.

Ориентировочный опыт (№ 39) был проведен по следующей схеме. Двум крысам-самцам (весом 445 и 420 г) подкожно ввели раствор NaBr^{82} , обладавший активностью 16,36 *мкюри/кг* и содержащий 0,23 *мг/кг* обычного брома.

Через 19 час. 30 мин. после введения радиоактивного брома через голову первой крысы был пропущен ток напряжением в 127 в от осветительной сети. Игольчатые электроды были подключены один — к затылочной области животного, другой — к верхней губе. Ток был включен на 2 сек. У крысы наблюдались сильные тонические судороги; мышцы всего тела были крайне напряжены. В таком состоянии через 10 сек. после включения тока крысу убили декапитацией. Кровь при этом почти не текла.

Через голову второй крысы ток был пропущен аналогичным образом, но убили крысу декапитацией через 15 сек. после включения тока, когда наступила фаза запредельного торможения. У этой крысы кровь из органов и тканей на измерение активности. У обеих крыс были взяты органы и ткани на измерение активности. Полученные данные представлены в табл. 88.

Из табл. 88 видно, что различия в относительной активности, обнаруженные в некоторых органах и тканях животных, одно из которых находилось в состоянии возбуждения, а другое — в состоянии запре-

дельного торможения, невелики и полностью укладываются в пределы нормальных колебаний (см. данные для контроля в табл. 87 и 89).

Т а б л и ц а 88

Влияние состояния возбуждения и запредельного торможения центральной нервной системы на распределение бромидов (меченных Br^{82}) в некоторых органах и тканях белых крыс

Орган или ткань	Возбуждение	Запредельное торможение
	крыса № 1, вес 445 г	крыса № 2, вес 420 г
относительная активность		
Кровь	1	1
Щитовидная железа	1,67	1,42
Гипофиз	0,63	0,53
Нервы	0,46	0,57
Большие полушария	0,19	0,21
Средний мозг	0,26	0,26
Мозжечок	0,26	0,32
Продолговатый мозг	0,29	0,27

Для уточнения результатов опыта № 39 был поставлен при участии проф. Г. Н. Кассиля опыт № 40.

Опыт был проведен на 9 крысах-самцах (весом по 140—145 г); 6 из них служили подопытными, 3 — контрольными. Всем крысам был подкожно введен раствор NaBr^{82} с активностью 14,3 *мкюри/кг* и содержанием обычного брома 2,9 *мг/кг* (по 0,41 *мг* на крысу весом в 140 г). Через 17 час. после введения радиоактивного брома через голову каждой подопытной крысы поочередно пропускали в течение 1 сек. переменный электрический ток напряжением в 100 вольт (от городской сети через ЛАТР-2). При пропускании тока у всех подопытных животных мгновенно начинались тонические судороги, быстро переходившие в клонические. Через 1 мин. после пропускания тока, при продолжающихся судорогах, т. е. в состоянии крайнего возбуждения, были убиты декапитацией 3 крысы (№ 1, 3 и 6).

У оставшихся 3-х подопытных крыс (№ 2, 4 и 5) после прекращения сильных судорожных сокращений через 20 сек. наступило состояние глубокого торможения, когда телу крыс можно было придать любое положение. Эта группа крыс была убита на фоне глубокого запредельного торможения. Последние 3 крысы (№ 7, 8 и 9) были контрольными: ток через их голову не пропускался, хотя к их затылку и губе были присоединены электроды, как у подопытных животных. Эти крысы также были убиты декапитацией через 17 час. после введения радиоактивного брома. Следует отметить, что мозг опытных крыс был сильно гиперемирован. У всех крыс были взяты ткани на измерение активности. Полученные данные об относительной активности тканей представлены в табл. 89 и на рис. 41.

Из табл. 89 и рис. 41 видно, что при сильном возбуждении, вызванном пропусканием электрического тока через голову, распределение бромидов в щитовидной железе, гипофизе, нервах, больших полушариях, среднем мозге и мозжечке у опытных и контрольных крыс одинаково. Небольшим сдвигам в значении средних величин для некоторых тканей не приходится доверять, так как данные для опытных и контрольных животных перекрываются. В продолговатом мозге у возбуж-

денных крыс наблюдалось уменьшение относительной активности на 23,7%, по сравнению с контролем. Разница эта близка к реальной, так как $M_{diff} \pm m_{diff} = 0,09 \pm 0,04$, откуда $r=2,25$. У крыс, убитых в состоянии запредельного торможения, наступившего после сильного возбуждения, наблюдается некоторое уменьшение, по сравнению с контролем,

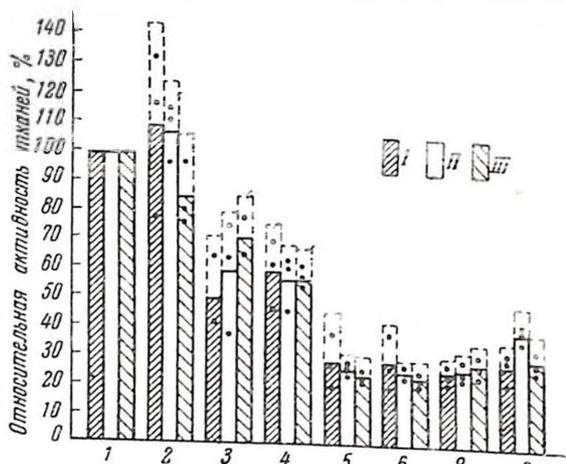


Рис. 41. Влияние судорожного состояния (I) и запредельного торможения (III) на распределение бромидов (меченных $B\Gamma^{82}$) в некоторых органах и тканях белых крыс. II — контроль.
1 — кровь; 2 — щитовидная железа; 3 — гипофиз; 4 — нервы; 5 — большие полушария; 6 — средний мозг; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг

относительной активности брома в щитовидной железе (на 21,5%) и в продолговатом мозге (на 21,0%). Имеющиеся различия для щитовидной железы недостоверны, $M_{diff} \pm m_{diff} = 0,23 \pm 0,13$; откуда $r=1,7$. Для продолговатого мозга различия близки к достоверным, $M_{diff} \pm m_{diff} = 0,08 \pm 0,03$, откуда $r=2,66$. Повышению относительной активности гипофиза у крыс, убитых в состоянии запредельного торможения (на 20,7% по сравнению со средними данными для контрольных животных), доверять нельзя, так как значения активности гипофиза у опытных и контрольных животных перекрываются. В нервах, больших полушариях, среднем мозге и мозжечке никаких изменений в распределении бромидов у опытных крыс, убитых в состоянии запредельного торможения, по сравнению с контрольными крысами не наблюдается.

Распределение бромидов (меченных $B\Gamma^{82}$) в различных органах и тканях белых крыс. Возбуждение (судороги) и торможения, II

Опыт №40. 25/XI. 1954 г.		Возбуждение (судороги)			торможения, II					
№ крысы	1	3	6	Среднее значение относительной активности, $M_c \pm m_c$	В % к контролю	Разница значений относительной активн. тканей «судорожных» и контрольных ($M_c \pm m_c$) и ($M_k \pm m_k$) крыс $M_{diff} \pm m_{diff}$ $r = \frac{M_{diff}}{m_{diff}}$	7	8	9	
Вес животного, г	140	140	140				Относительная активность	142	140	140
Орган или ткань	Относительная активность						Относительная активность			
Кровь	1	1	1	1	100					
Щитовидная железа	1,17	1,33	0,77	$1,09 \pm 0,24^*$	101,9	$0,02 \pm 0,26$	0,08	1,11	0,96	1,15
Гипофиз	0,64	0,42	0,41	$0,49 \pm 0,08$	84,5	$0,09 \pm 0,18$	0,50	0,63	0,37	0,74
Нервы	0,68	0,60	0,46	$0,58 \pm 0,10$	103,6	$0,02 \pm 0,12$	0,17	0,60	0,45	0,62
Большие полушария	0,18	0,22	0,19	$0,19 \pm 0,09$	100,0	$0,00 \pm 0,03$	0	0,20	0,21	0,16
Средний мозг	0,38	0,27	0,20	$0,28 \pm 0,07$	112,0	$0,03 \pm 0,07$	0,43	0,27	0,25	0,24
Мозжечок	0,25	0,28	0,22	$0,25 \pm 0,03$	96,1	$0,01 \pm 0,04$	0,20	0,29	0,25	0,24
Продолговатый мозг	0,25	0,30	0,32	$0,29 \pm 0,03$	76,3	$0,09 \pm 0,04$	2,25	0,41	0,36	0,38

* Расчеты велись по формуле Урбаха. См. примечание на стр. 178.

Результаты опыта № 40 вновь подтвердили, что различное функциональное состояние ц.н.с. (сильное возбуждение, проявляющееся в виде очень сильных судорог, и запредельное торможение) не влияет на распределение бромидов в ткани больших полушарий, среднего мозга, мозжечка и нервах. Несколько неожиданным было уменьшение активности в продолговатом мозге как при возбуждении, так и при торможении.

При обсуждении результатов этого опыта возникло четыре вопроса: 1) не было ли действие раздражителя в течение 1 сек. слишком краткосрочным, 2) не была ли слишком велика частота колебаний раздражающего тока — 50 герц, 3) не была ли велика бромная нагрузка — 2,92 мг/кг и 4) насколько достоверны сдвиги, наблюдавшиеся в продолговатом мозге?

Для решения этих вопросов был поставлен опыт № 41 на 6 белых крысах-самцах (весом по 153—165 г). Предварительно всем крысам был подкожно введен раствор NaBr⁸² с активностью 18,4 мкюри/кг и содержанием обычного брома 0,42 мг/кг (0,067 мг брома на крысу в 160 г). Через 17 час. после введения радиоактивного брома через головы трех подопытных крыс в течение 30 мин. пропускали постоянный ток от аккумулятора в 4 вольта, прерываемый 30 раз в минуту с помощью метронома. В момент включения, и особенно в момент выключения тока наблюдались сильные судорожные сокращения всех мышц тела крысы. При пропускании тока все подопытные крысы пищали.

Помимо раздражения электрическим током, подопытные крысы испытывали болевое раздражение — от затянутых завязками лапок, от электродов, прикрепленных к нижней губе, а также от электродов — игл, проткнувших им кожу на затылке. В этом опыте вызвать у крыс состояние запредельного торможения не удалось. Контрольные крысы содержались в обычных условиях и вели себя нормально. После 30-минутного раздражения электрическим током опытные, а также и контрольные животные были убиты декапитацией.

Результаты анализов их тканей представлены в табл. 90 и на рис. 42, из которых видно, что при частых судорожных приступах (60 раз в

Таблица 89

находившихся в состоянии сильного возбуждения или глубокого запредельного торможения контрольных животных

Контроль		Торможение (запредельное)						
Среднее значение относительной активности, $M_K \pm m_K$	Принято за 100%	2	4	5	Среднее значение относительной активности, $M_T \pm m_T$	% к контролю	Разница значений относительной активности тканей «загорможенных» ($M_T \pm m_T$) и контрольных ($M_K \pm m_K$) крыс	
		145	140	140			$M_{diff} \pm m_{diff}$	$r = \frac{M_{diff}}{m_{diff}}$
		Относительная активность						
1	100	1	1	1	1	100	—	—
$1,07 \pm 0,09$	100	0,76	0,80	0,97	$0,84 \pm 0,09$	78,5	$0,23 \pm 0,13$	1,77
$0,58 \pm 0,15$	100	—	0,64	0,77	$0,70 \pm 0,08$	120,7	$0,12 \pm 0,15$	<1,00
$0,56 \pm 0,08$	100	0,54	0,60	0,55	$0,56 \pm 0,03$	100	$0,00 \pm 0,08$	0
$0,19 \pm 0,02$	100	0,16	0,20	0,23	$0,20 \pm 0,03$	105,2	$0,01 \pm 0,04$	0,25
$0,25 \pm 0,01$	100	0,21	0,23	0,25	$0,23 \pm 0,02$	92,0	$0,02 \pm 0,01$	1,00
$0,26 \pm 0,02$	100	0,25	0,28	0,31	$0,28 \pm 0,02$	107,0	$0,02 \pm 0,03$	0,66
$0,38 \pm 0,02$	100	0,29	0,27	0,33	$0,30 \pm 0,02$	79,0	$0,08 \pm 0,03$	2,66

** Было всего два измерения

минуту), вызванных включением и выключением тока в течение 30 мин. (всего 1800 судорожных приступов), никаких статистически достоверных изменений в распределении бромидов в различных отделах мозга — больших полушариях, мозжечке, а также в продолговатом мозге и в некоторых других тканях не происходило. Незначительное уменьшение средних значений

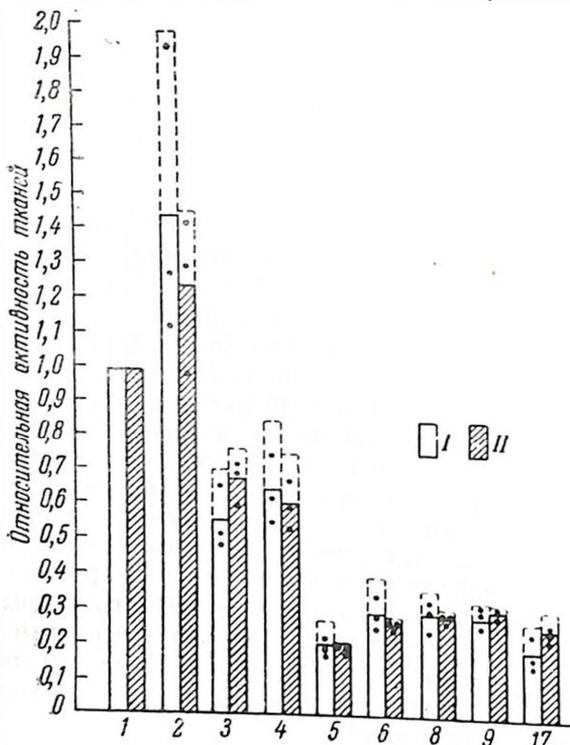


Рис. 42. Влияние судорожного состояния (II) на распределение бромидов (меченных Br^{82}) в некоторых органах и тканях белых крыс. I — контроль

1 — кровь; 2 — щитовидная железа; 3 — гипофиз; 4 — нервы; 5 — большие полушария; 6 — средний мозг; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 17 — мышцы

средних значений относительной активности ткани щитовидной железы и среднего мозга (на 14,5 и 10,4%) при возбуждении, по сравнению с данными для контрольных животных, достоверно, так как значения отдельных измерений в опыте и контроле перекрываются. Не следует придавать особого значения и некоторому увеличению среднего значения относительной активности гипофиза при возбуждении (на 21,8%), а также и мышц (на 31,5%). Во-первых, все значения лежат в пределах колебаний, наблюдавшихся у нормальных животных, а, во-вторых, и в этом опыте значения для отдельных измерений частично перекрываются. Даже для мышц степень достоверности $r=1,75$.

4. Выводы

Целью наших исследований было изучить влияние различного функционального состояния

центральной нервной системы на распределение бромидов в различных отделах мозга и в некоторых других тканях.

Анализ литературных данных, согласно которым содержание брома в организме животных различно при различных состояниях ц.н.с., показывает, что эти данные в большинстве случаев (когда их можно было проверить) или неточны, главным образом из-за методических погрешностей, или же статистически недостоверны.

Мы провели значительное число опытов, в ходе которых те или иные сдвиги высшей нервной деятельности достигались изменениями физиологического состояния организма. Было изучено влияние большого числа факторов: физического утомления; бессонницы в течение 17 час., 61 час. и 72 час. с раздражением животного электротоком; наркотического состояния, вызванного эфиром; наркотического сна, вызванного мединалом; возбуждения, вызванного феноксином; чрезвычайного возбуждения, сопровождающегося тоническими и клоническими судорогами, вызванного пропусканием электротока через голову животного, и последующего задерживающего торможения.

Распределение бромидов (меченных Br⁸²) в различных органах и тканях белых крыс находившихся в нормальном и сильно возбужденном судорожном состоянии

№ крыс Вес животных, г	Контроль			Среднее значение относительной активности (принято за 100)	Возбуждение (судороги)			Среднее значение относительной активности	% к контролю
	1 160	2 155	3 165		4 157	5 162	6 153		
Орган или ткань	Относительная активность				Относительная активность				
Кровь	1	1	1	1	1	1	1	1	100,0
Щитовидная железа . .	1,95	1,28	1,13	1,45	1,43	1,30	0,99	1,24	85,5
Гипофиз	0,48	0,52	0,66	0,55	0,69	0,60	0,72	0,67	121,8
Нервы	0,75	0,62	0,55	0,64	0,67	0,53	0,60	0,60	93,7
Большие полушария . .	0,19	0,22	0,18	0,20	0,20	0,19	0,20	0,20	100,0
Средний мозг	0,25	0,34	0,29	0,29	0,25	0,26	0,26	0,26	89,6
Мозжечок	0,24	0,33	0,29	0,29	0,27	0,28	0,28	0,28	96,5
Продолговатый мозг . .	0,30	0,25	0,31	0,28	0,29	—	0,30	0,30	107,1
Мышцы	0,17	0,16	0,24	0,19±0,04	0,23	0,25	0,26	0,25±0,01	131,5

Оказалось, что при самых различных физиологических состояниях животных, а следовательно и разных функциональных состояниях ц.н.с. никаких сдвигов в распределении бромидов в исследованных отделах мозга (большие полушария, средний мозг, мозжечок, продолговатый мозг, спинной мозг и гипофиз) и в других тканях не происходит. В некоторых опытах наблюдались сдвиги в содержании брома лишь в щитовидной железе. Неизменной оставалась и интенсивность бромного обмена в больших полушариях, так как удельная активность брома в них не менялась. При проведении подобных экспериментов особое внимание следует обращать на степень кровенаполнения различных отделов мозга, так как кровь содержит приблизительно в 5 раз больше брома, чем мозговая ткань.

Увеличение или уменьшение содержания брома в организме сопровождается соответственными сдвигами уровня брома и в мозговой ткани.

Критический анализ данных наших прежних опытов, касающихся изучения влияния болевого раздражения на содержание бромидов в спинномозговой жидкости, а также анализ данных Данилова показали, что при болевом раздражении в спинномозговой жидкости не происходит статистически достоверных сдвигов в содержании брома. Это заключение подтверждается также данными, полученными при изучении некоторых сторон бромного обмена у здоровых и у психически больных людей. Оказалось, что у последних, несмотря на чрезвычайное расстройство их высшей нервной деятельности, что сопровождается в ряде случаев резким нарушением баланса между процессами возбуждения и торможения или предельным ослаблением тормозных процессов, никаких изменений в бромном обмене не происходит (см. главу V). У психически больных людей процессы поступления и экскреции брома остаются такими же, как и у нормальных людей. Что касается содержания брома в крови психически больных людей, то оно, как правило, лежит в пределах колебаний, встречающихся и у здоровых людей (от 0,11 до 2,0 мг%). Наблюдающийся иногда очень низкий уровень содержания брома в крови (порядка 0,05 мг%) никак не связан со спецификой заболевания, а обусловлен недостаточным поступлением брома в организм в связи с пониженным питанием.

ФОРМА ХИМИЧЕСКОГО СУЩЕСТВОВАНИЯ БРОМА В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

1. Введение

Вопрос о форме химического существования брома в животном организме, определяющий условия распределения, накопления, выведения и способности его к тем или иным реакциям, имеет важнейшее значение для понимания роли и механизма его действия в организме.

В литературе на этот счет имеются противоречивые данные: одни авторы считают, что бром входит в состав органических соединений и соответственно не диализируется; при этом разные авторы приводят очень различные значения для количества связанного брома. Другие исследователи считают, что у животных отсутствуют бромсодержащие органические соединения и что бром в организме находится в свободной ионной форме.

Приведем некоторые данные сторонников того и другого направления так, Бехгольд (Bechholld, 1929) считает, что от 3 до 5 % общего количества брома в крови может быть связано с ненасыщенными жирными кислотами липоидной фракции крови.

Ульман (1932), подтвердив данные Беригардта и Укко (1925, 1926) о высоком содержании брома в гипофизе, особенно в передней его доле, высказал предположение, что бром в гипофизе находится в виде органического соединения. Никаких химических анализов автор, однако, не производил.

Цондек и Бир (1932), обнаружившие высокое содержание брома в гипофизе, предположили, что в этой железе имеется бромсодержащий гормон, аналогичный тироксину в щитовидной железе. Однако выделить этот гипотетический гормон в чистом виде авторы не пытались.

Гильомни и Мережковский (Guillaumin и. Merezkowsky, 1935) нашли, что от 63 до 88 % брома в крови находится в неультрафильтруемой форме.

Моруцци и Гуарешчи (1936) нашли, что большая часть брома находится в форме, ультрафильтруемой через пленку 4%-го эфирно-спиртового коллодия. Согласно их данным, в крови быка 80 % брома находится в диффундируемой форме, в крови человека — 60 %, в крови собаки — 40 %.

Арима (Arima, 1936) нашел, что бром, введенный в организм в виде КВг, связывается в печени, почках и мозге почти исключительно с липоидами этих тканей. С белками бром, согласно автору, связывается очень мало. Кофеин и кокаин, введенные перед введением КВг, увеличивали количество связанного в мозге брома, а введенные после дачи КВг — уменьшали его. Введение морфина до или после введения КВг всегда содействовало увеличению содержания брома в мозгу.

Дёринг (Doering, 1937, 1938) производил озолнение плазмы и цельной крови в различных условиях — при воздействии HNO_3 , при 100° и давало одинаковые результаты — количество брома двумя способами из чего автор заключил, что в плазме весь бром находится в неорганической форме. Озолнение цельной крови двумя способами давало разные результаты — при озолнении в бомбе при 250° количество брома было выше на 11—22 % (в среднем на 17 %). Это заставило автора родом и что минерализация его происходит только при температуре в 250°.

Шошин (1940) нашел, что в мозгу собак бром содержится как в ультрафильтруемой, так и в неультрафильтруемой форме. Он определил, что общее содержание брома в коре (8,39 мг% при пересчете на сухое вещество) выше, чем в белом веществе (7,40 мг% — в тех же условиях). Согласно автору, белое вещество содержит больше брома, способного к ультрафильтрации (2,46 мг%, т. е. 33,2%), чем кора (1,59 мг%, т. е. 18,9%). В коре, наоборот, имеется больше неультрафильтруемого брома (6,80 мг%, т. е. 81,1%), чем в белом веществе (4,94 мг%, т. е. 66,8%). И это несмотря на большую оводненность коры (79,78%) по сравнению с белым веществом (74,0%), т. е. на относительно меньшее содержание плотных веществ. Следует помнить, однако, что, согласно Вейлю (Weil) и Винтерштейну (Winterstein), количество зольных элементов в сером веществе (59,36 г/кг) больше, чем в белом веществе (42,74 г/кг). Существенно и то, что хлоридов в коре больше (6,76 г/кг), чем в белом веществе (5,07 г/кг). При проведении опытов с бромной нагрузкой (0,412 г брома на 1 кг веса при суточной выдержке), Шошин нашел очень неравномерное распределение брома между корой и белым веществом, а именно: содержание ультрафильтруемого брома в коре увеличилось в 75,2 раза, а в белом веществе — в 24 раза. Содержание же неультрафильтруемого (органического) брома в коре увеличилось в 1,8 раза, а в белом веществе — в 3,5 раза. При этих условиях, согласно автору, общее содержание брома в крови у собак увеличилось с 0,46 до 108,26 мг%, т. е. в 235 раз. Все эти данные представляют большой интерес. К сожалению, автор, указывая метод определения содержания брома в субстрате мозга (Лейперта — Вацлавека), ничего не говорит об условиях ультрафильтрации при определении различных форм брома, а также о статистической достоверности полученных результатов. Данные автора о неравномерном увеличении содержания брома (в ультрафильтруемой форме) в различных тканях при бромной нагрузке: в крови в 235 раз, в коре в 75,2 и в белом веществе в 24 раза — представляются на основании наших исследований распределения бромных нагрузок в различных органах и тканях с помощью метода меченых атомов (см. главу IX) мало вероятными.

Возвращаясь снова к форме химического существования брома в крови, следует указать, что ряд авторов находили что весь бром в крови находится в ультрафильтруемой ионной форме.

Так, Лундсгард и Холбол (Lundsgaard a. Holboll, 1926) нашли, что весь бром крови диализуется через коллоидную мембрану.

Ятс (Yates, 1933) подтвердил эти данные, найдя, что бром обнаруживается в безбелковом фильтрате крови, а не в белковом осадке.

Лейперт (1935) в результате чрезвычайно тщательно проведенных опытов нашел, что при осаждении белков крови по методу Фолли — Ву (Folin — Wu) 99% брома обнаруживается в фильтрате в диализуемой форме. При экстрагировании же цельной крови 70%-ным ацетонном коагулят белка остается свободным от брома. Согласно Лейперту, в крови нет брома в белковосвязанной форме и нет ультрафильтруемого органического брома, весь бром здесь находится в ионной форме.

В более поздней работе Виков, Бейме и Брандт (Wikoff, Bate u. Brandt, 1939) также нашли, что в крови нет белковосвязанного брома.

Как было показано выше (гл. IX), Миллгрин (1952), используя радиоавтографический метод, нашел, что в мозжечке нет органически связанного брома.

Из приведенного обзора следует, что вопрос о форме химического существования брома в крови, не говоря уже о других органах и тканях, отнюдь нельзя считать решенным.

2. Методика и материал

Для решения вопроса о форме химического существования брома в некоторых органах и тканях животного организма мы воспользовались методом меченых атомов, обладающим рядом преимуществ, основным из которых является его специфичность, поскольку с его помощью обнаруживается только исследуемое вещество, обладающее радиоактивностью (в наших опытах — только Br^{82}). Вторым преимуществом метода является его чрезвычайная чувствительность, благодаря которой можно иметь суждение об очень малых количествах радиоактивного брома, присутствующего в том или ином препарате. Количественно это выражается следующими величинами: 1 *мккюри* короткоживущего изотопа Br^{82} , дающее $3,7 \cdot 10^7 \frac{\text{расп}}{\text{сек}}$, или $2,22 \cdot 10^9 \frac{\text{расп}}{\text{мин}}$, весит $0,95 \cdot 10^{-9}$ г. В наших условиях можно было с большой степенью точности отметить в 10^7 раз меньшее излучение препарата, т. е. 222 расп/мин , что дает скорость счета препарата сверх фона (равного $29 \pm 2 \text{ имп/мин}$) около 20 имп/мин . (Эффективность нашей счетной установки при измерении бета-излучения Br^{82} была равна 22%). Следовательно, переходя к весовым количествам, в наших условиях счета можно было обнаружить $\frac{0,95 \cdot 10^{-9}}{10^7}$, т. е. $0,95 \cdot 10^{-16}$ г Br^{82} . К сожалению, малая удельная активность препаратов Br^{82} , обусловленная относительно большим количеством обычного брома (порядка нескольких мг на *мккюри*), присутствующего в качестве носителя, в значительной мере снижала эти возможности. Третье преимущество метода меченых атомов заключается в возможности определять активность в малых навесках тканей, что очень важно при исследовании таких мелких органов, как гипофиз (вес его у крысы не превышает 5—7 мг) и щитовидная железа (вес ее у крысы составляет 10—16 мг).

Данные, полученные для Br^{82} могут быть полностью экстраполированы на обычный бром, который вводится в организм одновременно в качестве носителя, т. к. мы наблюдали полный параллелизм между распределением обычного и радиоактивного брома.

В серии исследований было произведено фракционирование крови, щитовидной железы, больших полушарий (преимущественно серого вещества), гипофиза, периферических нервов, слизистой желудка и печени.

Методика экспериментов была следующей: испытуемым животным (крысам, морским свинкам, кроликам, собакам) вводился Br^{82} с относительно большой радиоактивностью (порядка 20—30 *мккюри/кг*), что обеспечивало возможность проведения биохимических анализов. Через 15—20 час. животных убивали декапитацией. Наши данные о динамике поступления брома в животный организм свидетельствуют о том, что этот интервал времени во много раз больше того, который требуется для установления равновесия в распределении брома в организме. Навески из органов и тканей, подлежащих анализу, растирали в ступке и на холоду осаждали в них белки 10%-ным раствором трихлоруксусной кислоты. После фильтрации белковые осадки промывали раствором неактивного NaBr (для удаления адсорбированного Br^{82}). Затем белки растворяли в слабой щелочи и полученный белковый раствор количественно переносили на диски. Определение активности белкового фильтрата и промывные воды до постоянного веса. Без объема и количественно переносили на диски, активность осадка на которых измерялась после окончательного выпаривания.

3. Экспериментальные данные

Имеющиеся у нас данные о распределении (в %) радиоактивного брома между белковой фракцией (Б) и фильтратом (Ф), полученные в различных опытах по фракционированию тканей нормальных животных, представлены в табл. 91. Все данные пересчитаны на 100 мг ткани. Для сравнения в конце таблицы приведены данные одного опыта (№ 25), проведенного нами с радиоизотопом йода (J^{131}).

Из табл. 91 видно, что в щитовидной железе у всех 13 исследованных животных (несмотря на очень тщательное промывание осадка неактивным раствором $NaBr$), некоторая часть радиоактивности была обнаружена в белковой фракции (Б), остальная радиоактивность была обнаружена в безбелковом фильтрате (Ф). Количество радиоактивного брома, связанного с белком в щитовидной железе, не было постоянным, а варьировало у разных животных в довольно широких пределах: от 1,5 до 23,6% от общего содержания Br^{82} в железе. Как будет показано (см. главу XII), введение меглитиоурацила тормозит внедрение радиоактивного брома в белковую фракцию ткани щитовидной железы.

В крови, в 3 опытах из 5, вся активность (100%) была обнаружена в безбелковом фильтрате (Ф). В остальных двух опытах 99,6 и 98,7% активности было обнаружено в безбелковом фильтрате (Ф) и соответственно следы активности — 0,4 и 1,3% — в белковой фракции (Б).

В ткани периферических нервов (n. ischiadicus) от 95,8 до 100% активности было найдено в безбелковом фильтрате (Ф). В 2 опытах из 5 следы Br^{82} были обнаружены в белковой фракции (Б).

В больших полушариях и слизистой желудка во всех исследованных случаях вся обнаруженная радиоактивность (100%) была найдена в безбелковом фильтрате (Ф). В белковой фракции (Б) активность отсутствовала.

В гипофизе в 4 опытах из 5 вся активность была сосредоточена в безбелковом фильтрате (Ф), лишь в одном опыте (№ 63) следы радиоактивного брома (1,3%) были обнаружены в белковой фракции (Б).

Наряду с трихлоруксусной кислотой мы использовали и другие, более мягкие «осадители» белков, такие как спирт, ацетон, сернистый аммоний, уксуснокислую ртуть. Однако при использовании и этих белковых «осадителей» ни в одном случае не было обнаружено в тканях мозга и гипофизе активности, связанной с белками, тогда как в щитовидной железе часть радиоактивного брома неизменно оказывалась связанной с белком.

Для уточнения некоторых методических вопросов представлялось интересным определить в наших условиях содержание радиоioda в белковой фракции ткани щитовидной железы. С этой целью в опыте № 25 крысам был введен радиоактивный йод (J^{131}). 17 час. спустя крысы были убиты декапитацией и в их тканях определялась активность. Полученные данные представлены в последней графе табл. 91, из которой видно, что в щитовидной железе почти вся активность J^{131} (97,6%) была связана с белковой фракцией (Б), тогда как в безбелковом фильтрате (Ф) было обнаружено всего 2,4% наличной активности. Наши данные, полученные с J^{131} , еще раз подтвердили общезвестный факт, что йод в щитовидной железе находится в связанном состоянии. В крови радиоактивного йода не было: активность белковой и безбелковой фракции, как и исходной цельной крови была равна нулю.

Для выяснения вопроса о том, в каком виде бром находится в безбелковом фильтрате, было проведено несколько серий опытов.

В одной из них безбелковый фильтрат ткани мозга, содержащей весь радиоактивный бром, подвергался в течение 16—18 час. диализу в

Таблица 91 (продолжение)

№ опыта	Изотоп	Животные	Длительность опыта, час	Орган или ткань													
				кровь		щитовидная железа		большинство полушария		гипофиз		нервы		спинной мозг		печень	
				Б	Ф	Б	Ф	Б	Ф	Б	Ф	Б	Ф	Б	Ф	Б	Ф
63	Er ³²	Кролики	16	4,3 (328)	98,7 (25 000)	1,9 (545)	98,1 (28 400)	0	100 (6000)	1,3 (132)	98,7 (8 900)	0,2 (41)	99,8 (20 180)	—	—	0,7 (59)	99,3 (7 890)
77	»	»	21	0 (0)	100 (6 080)	7,1 (368)	92,9 (4 850)	—	—	0 (0)	100 (2 360)	0 (0)	100 (3 000)	0 (0)	100 (3 200)	—	—
35	»	Собака	18	0 (0)	100 (3 740)	23,6 (590)	76,4 (1 910)	0 (0)	100 (682)	0 (0)	100 (1 645)	0 (0)	100 (2 420)	0 (0)	100 (2 880)	—	—
25	Li ³¹	Крысы	17	0 (0)	0 (0)	97,6 (2 927)	2,4 (77)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

проточной воде. Затем неднализуемая часть фильтрата была выпарена досуха, растворена в малом объеме воды и количественно перенесена на диски.

После выпаривания была измерена активность неднализуемой части фильтрата, оказавшаяся равной нулю. Тем самым было доказано, что в мозге весь бром находится в неднализуемой форме. В другой серии опытов к безбелковому фильтрату с известной активностью, полученному при обработке ткани мозга раствором 10% CCl_3COOH , добавляли раствор $AgNO_3$, а затем определяли активность осадка и надосадочной жидкости. При этом оказалось, что осадок (в виде $AgBr$) обладал всей активностью, а активность надосадочной жидкости была равна нулю. Этими опытами доказывается, что бром в безбелковом фильтрате, полученном из мозга, находится в ионной форме. Ведь только бром-ион дает осадок $AgBr$. Данные этих двух опытов однозначно показывают, что в ткани больших полушарий мозга весь бром находится в ионной форме.

Аналогичные данные были получены и для ткани гипофиза. Белковосвязанный бром или бром в неднализуемой форме в гипофизе отсутствует, следовательно, гипотеза о наличии в нем бромсодержащего гормона не подтверждается. Количество брома в гипофизе, определенное нами как микрохимическим, так и радиометрическими методами, всегда было ниже содержания брома в крови.

Принимая это во внимание и учитывая, что размеры этой железы очень малы, приходится решительно отвергнуть гипотезу, согласно которой гипофиз рассматривается как депо брома в организме.

4. Выводы

1. В крови животных бром находится в анализируемой ионной форме. Иногда (у нас в 2 опытах из 5) в крови можно обнаружить следы белковосвязанного брома (0,4—1,3% от общего количества брома, присутствующего в крови).

2. В щитовидной железе у всех исследованных нами животных (крысы, морские свинки, кролики, собаки) большая часть брома находится в ионной форме. Однако наряду с этим в щитовидной железе всегда имеется и белковосвязанный бром, количество которого очень варьирует от животного к животному, составляя от 1,5 до 23,6% от общего содержания радиоброма в железе. Эти данные очень существенны, так как указывают на специфическое отношение брома к щитовидной железе.

3. В гипофизе бром находится в ионной форме. Прямыми опытами мы установили, что в гипофизе нет белковосвязанного брома, а также нет и других органических, недиагностируемых соединений этого элемента. Бромсодержащего гормона в гипофизе нет. Относительно малое содержание брома в гипофизе (55—65% от содержания его в крови) и притом в ионной форме, а также малые размеры этой железы лишают всякого основания гипотезу, согласно которой гипофиз рассматривается в качестве депо брома в организме.

4. В больших полушариях бром находится только в ионной форме. Недиагностируемого брома в ткани больших полушарий нет.

5. В периферических нервах бром находится в ионной форме. Однако при наличии следов белковосвязанного брома в крови эта форма брома может быть обнаружена в следовых количествах также и в ткани периферических нервов.

6. В слизистой желудка весь бром находится в ионной форме.

Глава XII

ОБМЕН БРОМА В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ

1. Введение

Щитовидной железе посвящено огромное количество исследований — клинических, физиологических, эндокринологических, биохимических, морфологических и других. Особенно много работ было посвящено изучению ее йодного обмена.

Нас интересовали данные, касающиеся обмена брома в щитовидной железе, к изложению которых мы и переходим.

2. Избирательное поглощение брома в щитовидной железе

При проведении многочисленных опытов по изучению распределения брома, меченого Br^{82} , в организме животных мы постоянно отмечали относительно более высокую активность брома в ткани щитовидной железы, чем в других тканях (Верховская, 1950_{1,2}, 1952_{1,2}, 1957, 1958, 1960; Верховская и Цофина, 1953, 1958). Высокое содержание брома в щитовидной железе отмечалось и прежде многими авторами [Пиллат (Pillat, 1919—1920), Бернгхардт и Укко (1926), Джунк (Junk, 1926), Танино (Tanino, 1931), Джекобсон и Черняк (1934), Джекобсон (1935), Нейфельд (1936, 1937), Морущи (1939, 1940_{1,2}), Перлман, Мортон и Чайков (Perlman, Morton a. Chaikoff, 1941), Бауман, Спринсон и Мэрин (Baumann, Sprinson a. Marine, 1941), Абелин и Поретти (Abelin a. Poretti, 1952_{1,2}), Штутман (1954), Уранов (1956) и др.].

Особенно существенно, что активность щитовидной железы, как правило, выше активности крови. Это обстоятельство, связанное с тем, что содержание обычного брома в щитовидной железе также выше, чем в крови, указывает на специфическое отношение брома к ткани щитовидной железы. Необходимо напомнить, что в других органах и тканях, за исключением ткани почек и слизистой оболочки желудка, активность брома всегда ниже, чем в крови. Однако большая активность ткани почек связана с интенсивным процессом выделения вновь введенных бромидов из организма, большая активность слизистой желудка связана с образованием в желудочном соке, наряду с хлористоводородной, также и бромистоводородной кислоты. Что же касается высокой активности брома в щитовидной железе, то долгое время этот феномен не находил достаточно полного объяснения. После установления факта, что часть брома в щитовидной железе находится в белковосвязанном состоянии (Верховская, 1957, 1958, 1960; Верховская и Цофина, 1958), многие вопросы разрешились сами собой.

Как было показано в табл. 91 (см. главу XI), количество белковосвязанного брома в щитовидной железе разных животных подвержено значительным колебаниям: от 1,5 до 23,6% брома, присутствующего в железе. Следует считать установленным, что именно наличие белковосвязанного брома в щитовидной железе обуславливает относительно высокое содержание его в железе. Действительно, в щитовидной железе обильно снабжаемой кровью, находится, кроме брома, содержащегося в крови, и неорганического брома, находящегося в ткани железы, еще и тот бром, который вышел из обращения и депонировался в железе в виде бромсодержащего органического соединения.

3. Изменение некоторых физиологических показателей у бромированных животных

В многочисленных опытах, проведенных на крысах, кроликах и собаках, Моруцци (1938, 1939^{1, 2, 3, 4}, 1940^{1, 2}, 1943), Моруцци и Боргатти (Moruzzi ed Borgatti, 1938, 1939, 1940), а также Моруцци и Кобизи (Moruzzi ed Cobisi, 1942) установили ряд интересных фактов, касающихся изменений, наступающих в животном организме в результате длительного бромирования. Длительность бромирования в разных опытах была различной — 15, 30, 45, 60, 180, 300 и более дней. Вводимые животным дозы NaBr варьировали от 0,08 до 0,25 г/кг NaBr.

Оказалось, что длительное бромирование животных влечет за собой гипофункцию щитовидной железы, что, в свою очередь, обуславливает снижение основного обмена. У бромированных животных наблюдается задержка или остановка в росте, в зависимости от того, на какой стадии индивидуального развития начато бромирование. Эффект бывает тем больше, чем раньше начато бромирование. Наиболее яркие картины задержки роста наблюдаются в том случае, если бромирование начато еще в утробе матери. Было также отмечено, что половая функция у бромированных животных несколько понижена.

Углубленный анализ происходящих изменений показал, что под влиянием длительного бромирования происходят изменения в гистологической структуре щитовидной железы и других железах внутренней секреции (Моруцци и Боргатти, 1938, 1939, 1940). В щитовидной железе наблюдается уплощение клеток фолликулярного эпителия, накопление коллоида, потеря четких границ между клетками, интенсивное деление ядер и десквамация эпителия. Химические анализы показали, что описанные изменения сопровождаются значительным обеднением щитовидной железы йодом и обогащением ее бромом, содержание которого в дальнейшем очень медленно уменьшается. Согласно данным Моруцци

(1939₂), отношение брома к йоду в щитовидной железе у собак равно 1:200, у кроликов — 1:160. При длительном бромировании происходит значительное изменение этого отношения. Так, в одном из опытов Моруцци (1939) нашел, что у собак в норме в щитовидной железе в среднем было 0,42 мг% брома. На 30-й день бромирования NaBr (0,25 г/кг ежедневно) в щитовидной железе собак содержалось уже 200 мг% брома, а на 180-й день — всего 9,54 мг%. Что касается йода, то содержание его в щитовидной железе в норме в среднем было равно 80 000 γ. На 300-й день бромирования у собаки № 18 йода было всего 5000 γ, т. е. в 16 раз меньше, чем среднее значение в норме. На основании этих фактов Моруцци высказал положение, что гипофункция щитовидной железы при бромировании возникает вследствие того, что бром частично вытесняет йод.

Гистологический анализ гипофиза у бромированных животных позволил обнаружить уменьшение числа хромофильных клеток по сравнению с хромофобными. Средняя часть гипофиза приобрела особое, характерное для эмбрионального состояния строение (Моруцци и Боргатти, 1940). Изменения в гипофизе, согласно авторам, следует рассматривать как вторичные, происшедшие вследствие недостаточной деятельности щитовидной железы. В половых железах авторы также обнаружили признаки недоразвития. Согласно Моруцци (1943), длительное бромирование самок крыс вызывало у них нарушение эстрального цикла. Зобная железа у длительно бромированных животных обнаруживала все признаки явной гиперплазии. Это обстоятельство также указывает на то, что деятельность щитовидной железы у бромированных животных подавляется. Моруцци и Боргатти (1940) обратили внимание и на тот факт, что длительное бромирование молодых животных вызывает остановку роста. Рентгеноскопия их костей показала, что в области между диафизами и метафизами происходит утолщение костной ткани. Однако структура губчатой ткани и костного мозга не меняется. Также не меняется и содержание кальция в костях. Вообще же, согласно авторам, хотя рост бромированных животных и задерживается, развитие костяка остается гармоничным.

Более точные исследования Иберти (Iberti, 1940) дали несколько иные результаты. Автор располагал четырьмя собаками из одного помета: 2 из них были контрольными и бромидов не получали, 2 — подопытными и получали NaBr в течение 9 месяцев (по 0,2 г/кг в течение первых 4 мес. и по 0,4 г/кг в течение последующих 5 мес.). Тщательные обмеры показали, что подопытные собаки были меньшего размера (длина тела 117 против 124 см), конечности у них были короче, чем у контрольных животных (17,5 против 22 см для задних ног и 30 против 34 см для передних). В то же время объем груди у бромированных животных был настолько больше (69 см против 61 см в контроле), что они казались неуклюжими. Наконец, бромированные животные весили больше контрольных. Согласно Иберти, все эти признаки очень характерны для тиреоидэктомированных животных.

Ряд авторов установил, что бромирование животных влечет за собой снижение у них основного обмена. На рис. 43 приведены данные одного из опытов Моруцци (1948), в котором автор длительно бромировал взрослых крыс (весом по 180 г). Подопытным животным ежедневно в течение 220 дней подкожно вводили NaBr по 0,2 г/кг. У бромированных животных измеряли газовый обмен. Полученные данные рассчитывались в мг CO₂ на 1 г веса тела животного за 1 час.

Из рисунка видно, что до 30-го дня количество CO₂, выделяемое подопытными животными (1, 2, 3), уменьшалось по сравнению с контрольными животными (0). Затем выделение CO₂ поднялось до нормы и снова снизилось к 120-му дню бромирования. Автор объясняет это сле-

дующим образом: «На стадии I (до 30-го дня) бром-ион вытесняет йод-ион в крови. На стадии II (до 120-го дня) йодная недостаточность вызывает выделение коллоида из щитовидной железы, при этом наблюдается повышение основного обмена. Вследствие недостаточного введения йода содержание его в щитовидной железе на III стадии (после 120 дней) истощается и наблюдается длительное понижение основного обмена».

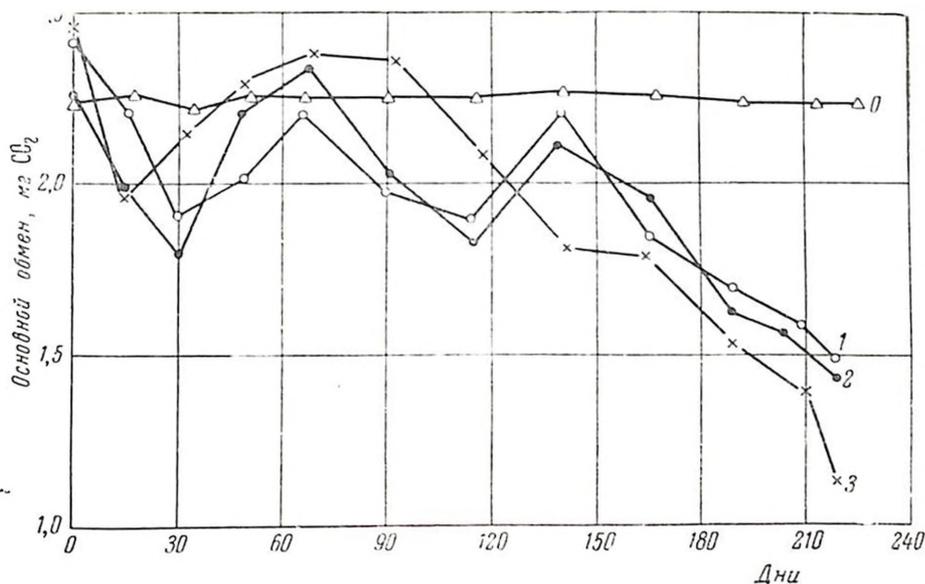


Рис. 43. Изменение основного обмена у крысы при длительном бромировании. По оси абсцисс — продолжительность бромирования (в днях); по оси ординат — количество CO_2 , выделяемое животными (в миллиграммах на 1 г живого веса в 1 час), O — количество CO_2 , выделяемое контрольными животными; 1, 2 и 3 — количество CO_2 , выделяемое бромированными животными (по Моруцци, 1948)

На основании полученных нами экспериментальных данных, излагаемых ниже, мы можем несколько уточнить и дополнить выводы автора. Так, о стадии I следует сказать следующее: бром-ионы, поступившие в щитовидную железу, делятся на две части: большая часть остается в ионной форме, меньшая — включается в построение белкового комплекса как наряду с йод-ионами, так, частично, и вытесняя их. Бром-ионы, находящиеся в щитовидной железе в свободном состоянии, как показали наши исследования, несколько уменьшают поступление неорганического йода в железу извне. Наряду с этим бром-ионы, согласно данным Емельяновой (1948), вызывают уплотнение коллоида в фолликулах, что препятствует его выделению в кровь. Последнее обстоятельство влечет за собой снижение содержания тироксина в крови и, как следствие, — повышение образования тиреотропного гормона гипофизом. Во II стадии повышенное образование тиреотропного гормона действует взбадривающим образом на щитовидную железу, в результате чего наблюдается некоторый эффект в смысле повышения интенсивности обмена. Однако на III стадии, ввиду того, что продолжающееся бромирование препятствует поступлению йода в щитовидную железу, наблюдается йодное истощение железы и, как следствие, — длительное понижение основного обмена.

До Моруцци изучением интенсивности газового обмена животных в норме и под воздействием длительного бромирования занимался Иберти (1940). У двух контрольных собак он нашел величины 3,66 и 4,45 г

N₂, что свидетельствует о положительном балансе. У двух опытных бромированных животных баланс был еще более положительным — 9,33 и 11,59 г N₂, что, по мнению автора, свидетельствует о наличии у бромированных животных симптомов гипотиреондизма.

Понижение активности щитовидной железы у бромированных животных подтверждается данными опытов Морущи и Кобизи (1942). Авторы давали собакам ежедневно NaBr (по 0,2 г/кг) в течение 8 мес. По окончании опыта исследовалось влияние экстирпированных, высушенных и растертых в порошок щитовидных желез нормальных и бромированных собак на интенсивность газового обмена крыс. При этом у длительно бромированных собак щитовидные железы оказались вдвое менее активными, чем у контрольных животных.

В опытах с кратковременным бромированием в щитовидной железе наблюдаются несколько иные отношения, на рассмотрении которых целесообразно остановиться после детального изучения гистологии щитовидных желез бромированных животных.

Как указывалось выше, в щитовидных железах бромированных животных происходит ряд гистологических изменений, обуславливающих увеличение размеров и веса желез.

Емельянова (1941), изучая влияние КВг и тиреотропного гормона на вес щитовидной железы у цыплят, получила данные, представленные в табл. 92, из которой видно, что под влиянием бромистого калия, примененного в умеренной дозировке (серия II и III), происходит значительное увеличение веса щитовидной железы, однако меньшее, чем при введении тиреотропного гормона.

Таблица 92

Влияние тиреотропного гормона и бромистого калия на вес щитовидной железы у цыплят
(по данным Емельяновой, 1941)

№ серии	Число цыплят	Средний вес щитовидной железы, мг. В скобках—границы индивидуальных отклонений		
		Тиреотропный гормон, 15 мг/сутки	Бромистый калий 0,26 мг/сутки	Дистиллированная вода
I серия	18 (6×3)	10,3 (7,8—12,2)	3,4 (2,0—5,2)	3,6 (2,2—5,8)
		Тиреотропный гормон, 15 мг/сутки	Бромистый калий, 0,78 мг/сутки	Дистиллированная вода
II серия	18 (6×3)	8,4 (4,6—11,8)	6,5 (5,9—7,9)	4,7 (4,1—5,0)
		Тиреотропный гормон, 15 мг/сутки	Бромистый калий, 0,78 мг/сутки	Дистиллированная вода
III серия	45 (15×3)	—	Бромистый калий 0,78 мг/сутки 12,34 мг/сутки	Дистиллированная вода
		—	5,7 (4,4—8,2) 6,0 (3,8—10,1)	3,8 (2,7—4,9)

Изучение гистологических препаратов показывает, что увеличение размеров и веса щитовидной железы, при введении бромистого калия, является следствием изменения ее функционального состояния. На рис. 44 изображены срезы щитовидных желез: а) контрольных цыплят, б) получавших тиреотропный гормон, в) получавших бромистый калий.

Из рис. 44 а видно, что у контрольных цыплят большие полости фолликулов щитовидной железы заполнены однородным содержимым. Клетки фолликулярного эпителия — плоские с уплощенными ядрами.

Митозы в них встречаются очень редко: 1—2 в поле зрения. У цыплят, получивших тиреотропный гормон (рис. 44 б), ткань щитовидной железы претерпевает ряд изменений: клетки фолликулярного эпителия утолщаются, ядра в них становятся круглыми и занимают центральное положение в клетке. Клетки фолликулярного эпителия энергично делятся — число митозов значительно больше, чем в норме. Содержимое

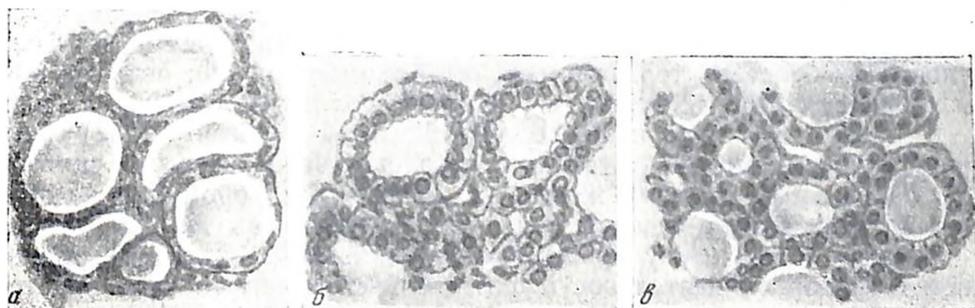


Рис. 44. Гистологическое строение щитовидной железы у цыплят:

а — контрольных, б — получавших тиреотропный гормон и в — получавших бромистый калий
(По Емельяновой, 1941)

фолликулов разжижается и частично вакуолизируется; в дальнейшем содержимое фолликулов выделяется в кровь (на рис. 44, б можно видеть два опустевших фолликула). Все это указывает на то, что под влиянием тиреотропного гормона эпителий железы приходит в состояние повышенной активности и происходит интенсивное выделение содержимого фолликулов, а вместе с ним и тироксина — в кровь. В щитовидных железах цыплят, получавших бромистый калий (рис. 44, в), наблюдается значительное утолщение клеток фолликулярного эпителия, приобретающих кубическую или цилиндрическую форму. В центре каждой клетки помещается большое круглое ядро. Высота эпителиальных клеток достигает 11—19 μ (в контроле 7,4 μ). Клетки фолликулярного эпителия энергично делятся: на срезах желез подопытных цыплят можно встретить 5, 6 и даже 7 митозов в поле зрения (в контроле 1—2). Полости фолликулов заполняются плотным коллоидом, в котором нет ни вакуолей, ни каких-либо иных включений. Базофильные свойства такого коллоида усиливаются. Уплотненный коллоид остается в фолликуле: его выделение в кровь, по-видимому, очень затруднено вследствие его плотной консистенции. Следовательно, под влиянием бромистого калия, как и под влиянием тиреотропного гормона, эпителий щитовидной железы приходит в состояние повышенной активности. Однако выделение коллоида в кровь задерживается. В этом заключается одно из различий в действии на щитовидную железу бромистого калия и тиреотропного гормона.

Резюмируя данные своих наблюдений, Емельянова (1941) пишет: «Если тиреотропный гормон стимулирует не только секрецию, но и выведение гормона из железы, то бром, вводимый в малых дозах, оказывая стимулирующее воздействие на эпителий фолликулов, в ряде случаев не стимулирует, а наоборот задерживает выведение гормона. Это видно из того, что коллоид остается в этих случаях плотным, не вакуолизированным и сплошь заполняет полость фолликула. Видно, секреция и резорбция коллоида — различные процессы, стимуляция которых может быть непараллельной».

Аналогичные данные, свидетельствующие о гипертрофии и гиперплазии щитовидной железы, были получены Емельяновой (1948) в опы-

тах на мышах, крысах и морских свинках. Биохимические процессы в железе автором не рассматривались.

Скебельская (1954), изучая влияние бромистого натрия на щитовидную железу белых крыс во времени (Емельянова изучала эффект действия KBr по истечении 5 дней), получила результаты, которые указывают на некоторую фазовость действия этого препарата. Согласно автору, в первые дни бромирования (животным дважды в день вместе с пищей давали от 1 до 50 мг $NaBr$) у крыс наблюдалось снижение веса щитовидной железы при одновременном увеличении диаметра фолликулов. При более длительном введении бромидов вес щитовидной железы увеличивался, в то время как диаметр фолликулов уменьшался.

В работе Беллотти и Кейроло (Bellotti ed Queirolo, 1957) также приводятся данные об изменениях гистологической структуры щитовидной железы при введении животным малых доз бромидов. Данные этих авторов вполне согласуются с приведенными выше.

В связи с тем, что у бромированных животных, наряду с увеличением секреторной деятельности щитовидной железы (о чем свидетельствует увеличение клеток фолликулярного эпителия), наблюдается задержка выделения коллоида, естественно было предположить, как и сделала Емельянова (1945), что содержание активных начал в первое время в железе повышается. Опыты Емельяновой (1945) показали, что имплантация щитовидных желез, взятых как от бромированных, так и от небромированных мышей, в брюшную полость головастикам — ускоряет их метаморфоз. Подопытные головастики за 5 дней уменьшились в своих размерах (за счет резорбции хвоста) с 30 мм до 12—13 мм, тогда как контрольные головастики, которым щитовидная железа не имплантировалась, сохраняли свои исходные размеры — 30 мм. Что касается процессов дифференцировки (появление и подвижность конечностей, изменение формы головы), то у головастиков, получавших щитовидные железы от бромированных мышей, эти процессы, согласно автору, происходили быстрее, чем при введении желез небромированных животных.

Любопытно отметить, что, согласно данным Фамиани (Famiani, 1935), введение трехнедельным головастикам, еще не получавшим пищи, 6 капель 0,002%-ного раствора $NaBr$ ускоряло их метаморфоз и рост по сравнению с контролем. Однако метаморфоз был дисгармоничным, и головастики погибали.

Крылов (1960₃) наблюдал некоторое ускорение метаморфоза аксолотлей под влиянием 0,05% $NaBr$.

Выясняя вопрос о влиянии брома на щитовидную железу, Емельянова (1948) нашла, что у бромированных животных гипофиз оказывает более выраженное тиреотропное действие, чем у контрольных. Опыты проводились следующим образом. Крысам-самцам (весом по 150—200 г) вводили по 250 мг $NaBr$ на 100 г веса тела в течение 5 дней. Контрольным животным бромиды не вводились. Затем из гипофизов опытных и контрольных крыс приготавливали эмульсию на физиологическом растворе (1 гипофиз разводили в 2 мл раствора) и вводили ее мышам по 0,4 мл в течение 5 дней. Всего было проведено две серии опытов на 80 мышах. Изучалось влияние эмульсии, полученной из гипофизов бромированных и небромированных крыс, на вес щитовидной железы у мышей и на высоту клеток фолликулярного эпителия желез (см. табл. 93).

Из табл. 93 видно, что введение эмульсии гипофизов от нормальных щитовидной железы в среднем соответствует до 17,4 и 21,2 мг% (по сравнению с 13,4 мг% в контроле). Это говорит о большей активности тиреотропного гормона у животных, получивших бром. Введение гипо-

филов от нормальных, и особенно от бромированных крыс вызывает значительное (в 2,0—2,5 раза по сравнению с контролем) увеличение высоты клеток фолликулярного эпителия.

Таблица 93

Изменения щитовидной железы у мышей, получавших эмульсию, приготовленную из гипофизов нормальных и бромированных крыс (по Емельяновой, 1948)

Исследуемый показатель	Контроль	После введения эмульсии из гипофизов	
		нормальных крыс	бромированных крыс
Средний вес щитовидной железы (в мг % к весу тела животных)	13,4	17,4	21,2
Высота клеток фолликулярного эпителия щитовидной железы	3,9	8,35	10,0
Средние значения, мк			
Пределы колебаний высоты клеток, мк	(1,7—5,2)	(3,5—14,0)	(6,7—13,4)

Значительный интерес представляют данные Емельяновой (1950, 1951) об изменении веса и гистологической структуры щитовидной железы у мышей при введении им тиреоидина и бромистого натрия. Результаты этих опытов представлены в табл. 94.

Таблица 94

Влияние тиреоидина и бромистого натрия на вес и гистологическую структуру щитовидной железы у мышей (по данным Емельяновой, 1950, 1951)

Серия опытов	Характер воздействия	Число мышей	Средний вес щитовидной железы (в мг % к весу тела животных)	Результаты опытов
I	Контроль	35	17,3	Высота клеток фолликулярного эпителия: в среднем—3,9 мк (колебания—от 1,7 до 5,2 мк)
II	Введение тиреоидина по 10 мг в течение 10 дней	35	11,9	Резкое уменьшение среднего веса щитовидной железы по сравнению с нормой. Клетки эпителия уплощаются. Фолликулы сплошь заполнены коллоидом.
III	Введение тиреоидина по 10 мг в течение 10 дней, а затем NaBr по 3 мг в течение 5 дней	45	18,6	NaBr, введенный мышам по окончании тиреоидизации (подавляющей активность гипофиза), быстро возвращает средний вес щитовидной железы к норме. Высота клеток фолликулярного эпителия: в среднем—5,1 мк (колебания—от 3,5 до 10,5 мк)
IV	Введение тиреоидина по 10 мг в течение 10 дней, а затем NaBr по 3 мг и тиреоидина по 10 мг в течение 5 дней	20	13,7	NaBr, вводимый мышам на фоне продолжающегося воздействия тиреоидина на гипофиз, не оказывает специфического воздействия на щитовидную железу, которая продолжает оставаться в состоянии гипофункции. Высота эпителия остается пониженной.

Из табл. 94 видно, что бромиды и тиреоидин в щитовидной железе вступают в конкурентные отношения. Если бромиды вводятся мышам

по окончании дачи им тиреондина (III серия опытов), то уменьшившийся во время тиреондизации средний вес щитовидной железы быстро возвращается к норме, а клетки ее фолликулярного эпителия увеличиваются в размерах по сравнению с нормой. Если же бромиды вводятся мышам на фоне продолжающихся введенный тиреондина (IV серия), то щитовидные железы у мышей продолжают оставаться в состоянии гипофункции — средний вес железы и высота клеток ее фолликулярного эпителия остаются пониженными.

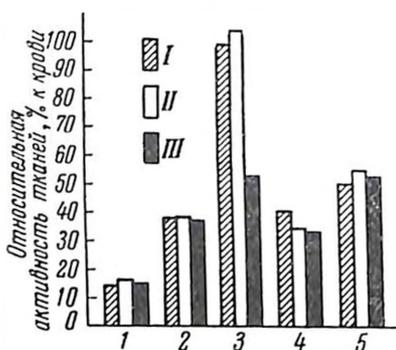


Рис. 45. Распределение Br⁸² в организме крыс в условиях гипо- и гиперфункции щитовидной железы I — крысы, получавшие метилтиоурацил, II — контроль, III — крысы, получавшие тиреондин. 1 — большие полушария; 2 — седалищный нерв; 3 — щитовидная железа; 4 — надпочечники; 5 — гипофиз (по Уранову, 1956)

Уранов (1956) также наблюдал при введении тиреондина крысам уменьшение среднего веса щитовидной железы (с 24 до 17 мг, т. е. на 29,2%). Одновременно с этим наблюдалось резкое уменьшение (на 50%) поступления радиоактивного брома в щитовидную железу (рис. 45). Введение тиреондина никак не сказалось на содержании радиоактивного брома в других исследованных органах и тканях, в частности, — в гипофизе.

Бауман, Спринсон и Мэрне (Baumann, Sprinson and Marine, 1956) нашли, что введение кроликам порошка из высушенной ткани щитовидной железы или ее секрета несколько снижает содержание брома в крови. По мнению авторов, это обусловлено тем, что введение препарата щитовидной железы, стимулируя деятельность почек, повышает диурез.

Для кроликов авторами была подмечена следующая очень важная и интересная закономерность: в гиперплазированной щитовидной железе, содержащей мало йода и коллоида, бром присутствует в большем количестве, чем в циркулирующей крови; в нормальной щитовидной железе с нормальным количеством йода и коллоида брома содержится не больше, чем в циркулирующей крови.

Данные, вполне совпадающие с изложенными, получил и Гордиенко (1955₁, 2, 3; 1956₁, 2), который, изучая влияние длительного бромирования на реактивность щитовидной железы, нашел, что при ежедневном введении крысам в течение 25 дней NaBr в дозе 30 мг/100 г и даже веса щитовидной железы и высоты клеток эпителия, вакуолизация и задержка коллоида. Среди эпителиальных клеток автор обнаружил единичные клетки, характерные для состояния тиреондэктомии, а также базофилоподобные клетки. Наряду с этим автор наблюдал у бромированных животных значительное снижение основного обмена, а также замедление поступления J¹³¹ в щитовидную железу. Автор считает, что бром в применявшихся дозировках обладает определенным тиреостатическим действием, но меньшим, чем 6-метилтиоурацил. При одновременном введении NaBr и 6-метилтиоурацила основной обмен и поглощение J¹³¹ понижались в еще большей степени. Выведение коллоида из железы при бромировании тормозится. Одновременно происходит резкое увеличение тиротропной функции гипофиза.

В дополнение к изложенному целесообразно привести некоторые литературные данные, касающиеся обмена брома в организме животных в условиях измененной функции половых желез.

Как указывалось (см. главу III), И. П. Павлов неоднократно отмечал сходство, существующее между действием брома и половых гормо-

нов на организм. Наряду с этим было получено много фактов, свидетельствующих об изменении реакции на бром у кастрированных животных. В частности, указывалось на чрезвычайное повышение чувствительности к действию брома у кастрированных животных.

В недавнее время Уранов (1956) в опытах на крысах нашел, что введение метилтестостерона, усиливающего функцию половых желез, влечет за собой повышение содержания брома-82 во всех исследованных тканях (рис. 46). Среднее положение по количеству радиоактивного брома в тканях занимают нормальные животные, не получавшие метилтестостерона. Наименьшие цифры радиоактивности были отмечены у кастрированных крыс. Согласно автору, наибольшая разница в содержании брома у кастрированных крыс и крыс, получавших метилтестостерон, наблюдалась в щитовидной железе и гипофизе.

К сожалению, судить о степени достоверности этой разницы не представляется возможным, так как в работе приведены только средние значения, — не указаны ни величина ошибки, ни размах колебаний, ни значения активности крови, с которой сравнивалась активность всех органов и тканей. Между тем, в случае повышения или понижения относительной активности всех исследованных тканей животного наличие данных об абсолютной активности крови становится обязательным. Если действительно имеет место однотипное изменение относительной активности всех исследованных органов и тканей, то это может быть обусловлено двумя причинами: либо под влиянием изучаемого агента аналогично изменяется проницаемость всех тканей, либо допущена ошибка в определении активности той ткани (в данном случае крови), с которой сравниваются активности всех других органов и тканей.

Здесь же следует привести данные Боргатти (1947), который изучал на цыплятах породы леггорн действие бромидов на рост организма и развитие половых желез птиц. Цыплятам вводили ежедневно NaBr в дозе 0,2 г/кг, начиная с 9-дневного возраста в течение 8 мес. Автор нашел, что бромирование не влияло на рост птиц. При вскрытии было обнаружено, что у петушков гонады атрофированы, а семяносные трубки имеют инфантильный вид. Однако развитие вторичных половых признаков у петушков не было нарушено. У курочек яичники имели нормальный вид и, если судить по числу яиц и их созреванию, функционировали нормально.

Полученные в этой работе противоречивые данные, например, наличие нормально развитых вторичных половых признаков у петушков с атрофированными гонадами, нуждаются в уточнении.

Несколько особняком стоят данные Лузана (1955_{1, 2}, 1955), согласно которым длительное бромирование усиливает половую функцию у крыс. Автор наблюдал нарушение эстрального цикла в сторону удлинения и учащения течек, сокращения периода покоя. Более того, автор нашел, что если крысу бромировать, а затем кастрировать, то при продолжающемся бромировании удается сохранить половые циклы животных со

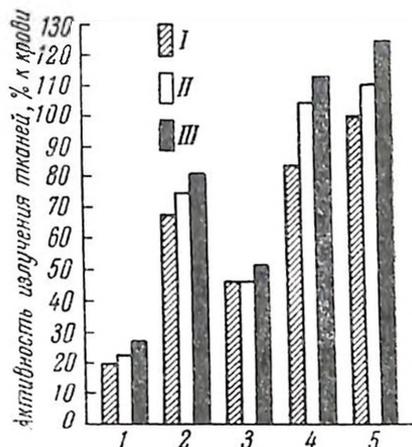


Рис. 46. Распределение Br^{82} в организме крыс в условиях измененной функции половых желез

I — кастрированные крысы; II — контроль; III — крысы, получавшие метилтестостерон. 1 — большие полушария; 2 — седалищный нерв; 3 — надпочечники; 4 — щитовидная железа; 5 — гипофиз (по Уранову, 1956)

всеми структурными перестройками слизистой, характерными для каждой из стадий полового цикла. Реакция разных отделов полового аппарата бромлируемых крыс и исследование гонадотропных функций их гипофизов дали основание заключить, что усиление половой функции в условиях бромирования наступало в результате нервных воздействий на половую систему животных, не опосредствуемых через гипофиз.

4. Некоторые данные о действии элементов VII группы (йода, брома, астатина, хлора, фтора, марганца, технеция и рения), а также CNS-ионов на щитовидную железу

Изучению влияния элементов седьмой группы, а также CNS-ионов на некоторые процессы, происходящие в щитовидной железе, посвящено большое число исследований. Рассмотрим некоторые данные для каждого из названных элементов порознь.

Щитовидная железа и йод. Общеизвестно, какую важную роль играет йод в специальной физиологии щитовидной железы. Этому вопросу посвящена огромная литература, на которой мы не имеем возможности останавливаться, да в этом и нет надобности, так как имеется очень большое число соответствующих обзоров. В плане проводимых нами исследований интересна работа Габеловой (1953_{1, 2}) о механизме поглощения йода щитовидной железой. Наряду с собственными данными, Габелова приводит большой список литературы и дает критический разбор некоторых работ. Из общеизвестных данных важно отметить, что йод избирательно аккумулируется в щитовидной железе. Содержание йода в железе может превосходить таковое в крови в 10 000 раз. Существовало, что около 80—90% йода, присутствующего в щитовидной железе, входит в состав ряда органических соединений, генетически связанных друг с другом. Недостаток йода вызывает образование зоба. Повышенная деятельность щитовидной железы вызывает заболевание гипертиреозом.

Щитовидная железа и бром. Рассмотрению этого вопроса посвящена настоящая глава, в которой приводятся описанные в литературе и наши экспериментальные данные, свидетельствующие в частности о том, что бром избирательно аккумулируется щитовидной железой и содержание его в железе обычно выше, чем в крови. Однако степень накопления брома в щитовидной железе гораздо меньше, чем йода. Бром находится в железе главным образом в ионной форме, но часть его (от 1,5 до 23,6% от наличного количества) — в белковосвязанной форме.

Введение бромидов в организм вызывает гиперплазию щитовидной железы и обеднение ее йодом. Получаемый эффект зависит от дозировки брома и длительности его применения.

Щитовидная железа и астатин. Гамильтон и Солий (Hamilton a. Soley, 1940) нашли, что этот элемент (At^{211}) избирательно накапливается в щитовидной железе и притом в степени, сравнимой с йодом (I^{131}).

В результате пятилетних исследований, проведенных на крысах и обезьянах, Гамильтон, Дурбин и Эслинг (Hamilton, Durbin a. Asling, 1955) получили ряд интересных фактов. Оказалось, что при введении обезьянам сублетальных доз At^{211} у животных развивались выраженные признаки микседемы (замедление роста, облысение, апатия, большая чувствительность животных к холоду). При этом было обнаружено диоактивного йода (меньше 1% от поглощения щитовидной железой равных животных). Макроскопическое и микроскопическое исследования

ткани щитовидной железы позволило обнаружить в ней ряд деструктивных изменений.

В гипофизе животных, получавших астатин, были найдены базофильные клетки, типичные для тиреоидэктомии, а также дегрануляция эозинофилов. В гонадах и надпочечниках также были обнаружены дегенеративные изменения. Эти изменения наблюдались как у крыс, так и у обезьян, но задержка роста у крыс была большей, чем у обезьян. По данным авторов, через 24 часа после введения, содержание At^{211} в щитовидной железе крыс было в 900 раз выше его содержания в плазме. Интересно отметить, что динамика поступления в щитовидную железу At^{211} , введенного интравенно, была сходна с таковой для J^{131} . Предварительное введение в организм пропилтиоурацила увеличивало поглощение астатина щитовидной железой. Исследуя форму химического существования астатина в щитовидной железе, авторы нашли, что он связан с протениновым комплексом.

Исследования Гамильтона, Дурбина и Пэррота (Hamilton, Durbin а. Parrot, 1954) показали, что астатин накапливается в щитовидной железе людей в большей степени, чем у крыс, в связи с чем возник вопрос о возможности применения астатина с терапевтическими целями. Астатин-211, эмитирующий α -частицы с энергией в 5,89 Мэв и отличающийся коротким периодом полураспада (7,5 часа), обладает в качестве внутреннего облучателя рядом преимуществ перед J^{131} . Но эти предположения нуждаются в специальной проверке.

Щитовидная железа и хлор. Уже Хайббард (Hibbard, 1933) отметил, что у крыс, содержащихся на овсяной диете, бедной йодами, наблюдается небольшая гиперплазия щитовидной железы. Степень гиперплазии железы значительно увеличивалась при введении подопытным животным растворов 2% $CaCl_2$ или 3% $NaCl$. Позднее Ремингтон (Remington, 1938) также нашел, что хлориды вызывают гиперплазию щитовидной железы и обеднение ее йодом.

Бауман и Метцгер (Baumann а. Metzger, 1949) нашли, что введенные крысам хлориды концентрируются в щитовидной железе в большей степени, чем в некоторых других тканях. Чтобы проследить процесс поглощения ионов хлора тканью щитовидной железы в чистом виде, т. е. выключив ее синтетическую деятельность, авторы давали опытным животным в течение 2—5 недель тиоурацил в виде 1% примеси к нормальной диете, содержащей известное количество $NaCl$ (1,3%).

Полученные ими данные представлены в табл. 95.

Из табл. 95 видно, что содержание хлора в щитовидной железе в 2—3 раза выше, чем в мышцах. В печени — органе, очень богатом кровью — содержалось лишь немного меньше хлора, чем в щитовидной железе. К сожалению, авторы не определяли содержание хлора в крови ни у контрольных, ни у опытных животных. При включении в рацион тиоурацила количество хлоридов, поглощенное щитовидной железой, так же как и в других тканях, не менялось.

Щитовидная железа и фтор. Обмену фтора в животном организме посвящена довольно большая литература (см. Габович, 1957).

В отношении действия фтора на щитовидную железу имеются данные Гольденберга (1926), согласно которым у крыс, получавших NaF в течение 6—8 мес., наблюдалась значительная гипертрофия щитовидной железы. Размеры ее увеличивались в 5—6 раз по сравнению с нормой. Гольденберг (1926) и Раппопорт (1948) считают, что избыток фтора в организме может повлечь за собой развитие зоба.

Измайлов (1943), Гуцин (1951), Миндер и Гордонов (Minder а. Gordonoff, 1956) нашли, что введение фтористых соединений способствует выведению йода из организма. Пользуясь хроматографическим

Содержание Cl в щитовидной железе и других тканях крыс
(в мг на 1 г сырой ткани)
(по данным Баумана и Метцгера, 1949)

Число крыс	Кормление	Содержание хлора			
		в щитовидной железе	в мышцах	в поджелудочной железе	в печени
3	Норма	1,48	0,50		1,26
5	»	1,19	0,47		1,11
5	»	1,30	0,50	1,20	1,07
5	»	1,27	0,49	1,05	1,12
7	»	1,29	0,51	1,00	1,13
4	»	0,75	0,44		
2	» + тиреоуртил	0,81	0,43		
2	» »	1,30	0,47		1,03
2	» »	1,32	0,46		0,98
2	» »	1,99*	0,44	1,30	1,12
2	» »	1,56*	0,95		1,27

* У этих крыс была пневмония.

методом Миндер и Гордонов (1956) исследовали в опытах *in vitro* процесс замещения йода в дийодтирозоине ионами фтора, хлора, брома и йода. Для этого авторы смешивали радиоактивный дийодтирозин с эквимолекулярными количествами F', Cl', Br' и J', а затем смесь исследовали методом бумажной хроматографии. Оказалось, что обмен йод-ионов был практически полным. При «разгонке» смеси, содержащей Br'- и Cl'-ионы, появились два тогда не идентифицированных вещества. При «разгонке» смеси, содержащей F'-ионы, наряду с дийодтирозином, был обнаружен и моноидтирозин (на двухмерной хроматограмме с фенолом и бутанолом в качестве растворителей).

Уэллэс-Дурбин (Wallace-Durbin, 1954), изучая распределение фтора в организме крыс с помощью F¹⁸, получил данные, представленные в табл. 96, из которой видно, что больше всего фтора содержалось в тканях, богатых кальцием, — костях, зубах. В других органах и тканях содержание F¹⁸ было невелико. В щитовидной железе (средний вес 20 мг) в разные интервалы времени были обнаружены ничтожные количества F¹⁸, измеряемые тысячными долями процента.

Следует отметить, что активность крови и органов, обильно снабжаемых кровью, быстро убывала. В отличие от этого относительная активность щитовидной железы не только не убывала, но даже несколько возрастала.

Особое отношение щитовидной железы к йоду, бромю, астатину и хлору позволило Бауману и его сотрудникам (1949, 1952, 1956) развить теорию, согласно которой все элементы седьмой группы, включая не только фтор, но и элементы подгруппы марганца — марганец (Mn), технеций (Tc), рений (Re), а также схожий с галондами CNS-ион, избирательно фильтруются щитовидной железой из крови и концентрируются в ней в большом количестве. При этом аккумулярованные ионы вытесняют йодиды из щитовидной железы, вызывая тем самым йодную недостаточность и соответственно гиперплазию железы. Авторы считают, что сходство поведения всех перечисленных элементов по отношению к щитовидной железе обусловлено сходством строения их электронной оболочки. Однако это предположение неправомерно, так как галонды в организме находятся в виде одновалентных анионов, а марганец, технеций и рений в виде двухвалентных катионов.

Распределение F^{18} (в % от введенной дозы) в органах и тканях взрослых крыс (весом по 185 г) через разные интервалы времени после интравенозного введения раствора NaF (по Уэллс-Дурбин, 1954)

Длительность опыта (в часах)	0,25		1		4		9	
	5		10		10		12	
	в% на орган	в% на 1 г	в% на орган	в% на 1 г	в% на орган	в% на 1 г	в% на орган	в% на 1 г
Зубы:								
моляры	—	—	0,44	3,04	0,41	2,75	0,30	2,50
резцы	—	—	1,02	3,14	1,13	3,98	1,33	3,61
Скелет*	32,9	—	55,9	—	64,0	—	56,0	—
Челюсти*	—	—	2,56	5,08	2,97	5,96	2,39	4,61
Трубчатые кости**	2,80	1,76	5,05	3,97	5,87	4,33	4,94	3,31
Мышцы	19,4	0,19	6,55	0,08	1,06	0,01	0,55	0,006
Кожа	11,2	0,29	2,00	0,07	0,25	0,008	0,17	0,005
Кровь	8,05	0,50	0,99	0,08	0,12	0,008	0,06	0,005
Хрящи	—	0,31	—	0,37	—	0,16	—	0,26
Селезенка	0,50	0,52	0,06	0,06	0,009	0,009	0,003	0,003
Легкие	1,13	0,58	0,19	0,11	0,10	0,04	0,06	0,03
Печень	4,85	0,49	0,49	0,06	0,28	0,03	0,04	0,005
Почки	1,46	0,84	0,27	0,18	0,04	0,03	0,03	0,02
Желудок	0,27	0,32	0,05	0,07	0,009	0,009	0,004	0,003
Содержимое желудка	0,06	—	0,08	—	0,006	—	0,001	—
Тонкие кишки	1,11	0,28	0,24	0,07	0,03	0,009	0,02	0,004
Содержимое тонких кишок	1,73	—	1,26	—	0,14	—	0,03	—
Толстые кишки	0,41	0,35	0,06	0,07	0,03	0,04	0,01	0,006
Содержимое толстых кишок	0,20	—	0,09	—	0,84	—	0,48	—
Слепая кишка	0,42	—	0,32	—	1,27	—	0,30	—
Слезные железы	—	1,23	—	0,08	—	0,01	—	0,005
Слюнные железы	—	0,37	—	0,04	—	0,01	—	0,004
Лимфатические узлы	—	0,64	—	0,01	—	0,008	—	0,004
Мозг	—	—	0,02	0,02	0,01	0,009	0,006	0,004
Поджелудочная железа	—	0,41	—	0,04	—	0,009	—	0,002
Щитовидная железа	0,001	—	0,002	—	0,003	—	0,004	—
Надпочечники	0,04	—	0,004	—	0,001	—	0,003	—
Всякие остатки	6,09	—	11,6	—	7,20	—	7,54	—
Моча	9,75	—	17,2	—	22,6	—	31,4	—
Кал	0,04	—	0,98	—	0,46	—	1,83	—
Всего	100		100		100		100	

* Включая зубы.

** Включены в скелет.

Щитовидная железа и марганец. Исследование Рэя и Дейсаха (Ray a. Deysach, 1942), вводивших животным разные количества $MnCl_2$, а затем изучавших содержание Mn в тканях химическим путем, было одной из первых работ по изучению распределения марганца в организме животных. Но так как в их работе имеется ряд методических недочетов, мы не будем останавливаться на ее рассмотрении.

Изучая распределение Mn^{52-54} в организме животных, Брунер, Перкинсон и Хэйес (Bruner, Perkinson a. Hayes, 1953) нашли, что наиболь-

шей относительной активностью обладала поджелудочная железа (2, 9), затем щитовидная железа (2, 5), почки (1, 5) и печень (1, 2). Наряду с этим авторы отметили, что поглощение щитовидной железой марганца очень зависит от количества вводимого препарата, вида и индивидуальных особенностей животного. Согласно данным Мэйнарда и Коциаса (Maupard a. Cozias, 1955), Mn^{56} распределяется в организме крыс следующим образом (табл. 97).

Таблица 97

Поглощение Mn^{56} (в % от введенной дозы на 1 г ткани) различными органами крыс
(по данным Мейнарда и Коциаса, 1955)

Орган или ткань	Средний вес органа	Содержание Mn^{56}	
		через 15 мин. после инъекции	через 60 мин. после инъекции
Кровь	—	0,058±0,019	0,028±0,011
Щитовидная железа	0,018±0,0045	0,39 ±0,171	0,40 ±0,138
Большие полушария	1,06 ± 0,077	0,028±0,006	0,037±0,003
Спинальный мозг	0,45 ± 0,065	0,033±0,009	0,046±0,004
Печень	8,56 ± 1,711	4,05 ±1,669	3,06 ±0,708
Почки	1,72 ± 0,256	1,23 ±0,331	1,43 ±0,329
Поджелудочная железа	1,28 ± 0,229	3,30 ±0,614	2,70 ±1,109
Мышцы	88,6 ±12,05	0,062±0,029	0,070±0,017
Сердце	0,74 ± 0,096	0,41 ±0,117	0,50 ±0,147
Кости	21,3 ± 2,88	0,15 ±0,034	0,22 ±0,054

Из табл. 97 видно, что в печени, поджелудочной железе и почках содержание Mn^{56} было выше, чем в других органах. Средние значения активности наблюдались в сердце, щитовидной железе и костях. Очень мало Mn^{56} содержалось в мышцах, крови, спинном мозге и в больших полушариях.

Таблица 98

Концентрация Mn^{54} (в % от введенной активности на 1 г) в тканях крыс, кормленных тиоурацилом, через 2 часа после введения радиоактивного раствора
(по Бауману, Сирлю, Ялову, Зингелю и Зиндлину, 1956)

Орган или ткань	Среднее значение $M \pm m$	Пределы колебаний
Плазма	0,17±0,04	0,04—0,20
Щитовидная железа	1,59±0,15	1,05—2,08
Легкие	0,55±0,07	0,37—0,74
Поджелудочная железа	3,64±0,17	3,16—4,00
Печень	5,48±0,52	3,03—6,70
Желудок	2,08 ± *	2,08—2,08
Кишечник	2,58 ± *	2,47—2,68
Селезенка	1,54±0,30	0,99—3,10
Сердце	0,85±0,15	0,54—1,51
Скелетные мышцы	0,08 ± 0,02	0,04—0,11
Кости	0,17±0,01	0,13—0,21
Почки	2,41 ± *	2,16—2,66
Кожа	0,11±0,02	0,05—0,15

* Исследовались органы только двух крыс.

Бауман, Сирль, Ялов, Зигель и Зейдлин (Baumann, Searle, Jalow, Siegel a. Seidlin, 1956), изучая распределение Mn^{54} в органах и тканях 6 крыс, кормленных тиоурацилом, получили аналогичные данные, представленные в табл. 98.

Из табл. 98 видно, что по количеству поглощенного марганца щитовидная железа уступает печени, поджелудочной железе, кишечнику, почкам и желудку. Однако с точки зрения теории, защищаемой Бауманом и его соавторами, о специфическом отношении щитовидной железы к элементам VII группы периодической системы существенно, что содержание Mn^{54} в щитовидной железе, даже заблокированной тиоурацилом, в 10 раз больше, чем в плазме.

Щитовидная железа и технеций. Бауман, Сирль, Ялов, Зигель и Зейдлин (1952, 1956) исследовали распределение технеция-99 в организме крыс, кормленных или не кормленных тиоурацилом. Полученные данные представлены в табл. 99.

Таблица 99

Распределение технеция-99 (в % от введенной активности на 1 г) в тканях контрольных крыс и кормленных тиоурацилом через 2 часа после интерперитонеального введения $0,1 \text{ мкг } NH_4Te^{99}O_4$ (по Бауману и др., 1956)

Органы или ткань	Содержание Te^{99} в органах и тканях крыс			
	получавших тиоурацил		контрольных	
	самки	самцы	самки	самцы
Кровь	0,77	0,70	0,88	1,10
Щитовидная железа	23,8	22,8	14,8	12,7
Зобная железа	0,28	0,21	0,22	0,30
Легкие	0,41	0,32	0,54	0,56
Поджелудочная железа	0,32	0,22	0,50	0,39
Печень	0,45	0,42	0,59	0,54
Желудочно-кишечный тракт	1,20	1,16	1,77	—
Селезенка	0,26	0,22	0,30	0,35
Сердце	0,26	0,19	0,27	0,32
Скелетные мышцы	0,15	0,10	0,15	0,17
Почки	0,88	0,72	0,82	0,94
Надпочечники	0,50	0,38	0,62	0,45
Гонады	0,44	0,18	0,26	0,86
Кожа	0,54	0,64	0,75	0,46
Мозг	0,03	0,03	0,03	0,03

Из табл. 99 видно, что технеций избирательно и притом в очень большой степени аккумулируется в щитовидной железе как у контрольных крыс, так и — в еще большей степени — у крыс, кормленных тиоурацилом.

Щитовидная железа и рений. Бауман, Цизмер, Ошри и Зейдлин (Baumann, Zismer, Oshry a. Seidlin, 1949), изучая распределение Re^{186} в организме крыс, кормленных или не кормленных тиоурацилом, получили ряд интересных данных, свидетельствующих об избирательном накоплении рения в щитовидной железе. В табл. 100 приведены результаты одного из опытов, проведенного с 8 контрольными и 8 получавшими тиоурацил крысами.

Из табл. 100 видно, что щитовидная железа, в отличие от других органов, очень избирательно относится к рению. Наряду с этим были

получены данные, указывающие на очень быстрое выведение рення из организма. Быструю экскрецию рення авторы объясняют тем, что этот элемент является чуждым организму.

Таблица 100

Содержание Re^{186} (в % от введенной дозы на 1 г) в органах контрольных и кормленных тиоурацилом крыс (по Бауману, Цизмеру, Ошири и Зийдлину, 1949)

Орган или ткань	Содержание Re^{186} в органах крыс	
	контрольных	получавших тиоурацил
Легкие	0,13	0,16
Печень	0,08	0,10
Мышцы	0,03	0,04
Щитовидная железа	4,5	12,8

Щитовидная железа и CNS-ионы. Любопытно отметить, что тиоцианат также имеет специфическое отношение к щитовидной железе. Так, Вольф, Чайков, Таурог и Рубин (Wolff, Chaikoff, Taurog and Rubin, 1946), занимаясь всесторонним изучением йодного обмена в щитовидной железе, отметили ряд нарушений его в результате введения животным KCNS. Авторы наблюдали увеличение веса (гиперплазию) щитовидной железы. Наряду с этим у животных, получавших тиоцианат, увеличивалась способность щитовидной железы к поглощению йода по сравнению с нормой. По мнению авторов, это связано с тем, что у крыс, хронически получающих KCNS, содержание тироксина в щитовидной железе уменьшается.

Опыты, проведенные Бауманом и Метцгером (1949), показали, что тиоцианат избирательно аккумулируется в ткани щитовидной железы (табл. 101).

Таблица 101

Содержание CNS-иона в щитовидной железе и других тканях (по данным Баумана и Метцгера, 1949)

Число и вид животных	Содержание CNS' (в мг на 1 г сухой ткани)				
	щитовидная железа	мышцы	печень	кровь	почки
2 крысы	0,49	0,21	—	0,30	0,43
2 »	0,64	0,18	—	0,31	—
2 »	0,71	0,48	0,42	0,53	0,66
3 »	0,73	0,51	0,38	0,40	0,62
3 »	0,70	0,37	0,40	0,58	0,66
2 »	0,80	0,60	0,50	0,54	0,74
1 кролик	0,59	0,30	0,29	0,26	0,37

Из табл. 101 видно, что содержание CNS'-иона в щитовидной железе выше, чем в других исследованных тканях, включая и кровь.

В табл. 102 сопоставлены результаты различных исследований, касающихся реакции щитовидной железы на введение элементов VII группы.

Из табл. 102 видно, что все элементы VII группы и близкий им по свойствам CNS-ион избирательно (в большей или меньшей степени) аккумулируются щитовидной железой.

Таблица 102

Некоторые данные о реакции щитовидной железы на введение элементов VII группы*
(преимущественно по данным Баумана и Метцгера, 1949)

Элементы	Избирательное по сравнению с кровью (активность ее принята за 1) поглощение элемента железой	Уменьшение содержания йода в железе	Развитие гиперплазии железы	Длительность задержки элемента в организме
F	+ через 4 часа в 6 раз больше	+	+	Больше 9 часов
Cl	+ ?	+	+	Большая
Br	+ в 1,3—1,5 раз больше	+	+	Большая
J	+ до 1000 раз	—	—	Большая
At	+ до 900 раз	+	+	?
CNS	+ в 1,2—2,3 раза больше	+	+	?
Mn	+ в 10 раз	—(?)	—(?)	?
Te	+ в 16 раз	—(?)	—(?)	?
Re	+ ?	—(?)	—(?)	Очень малая

* «+» означает наличие эффекта, «—» означает отсутствие его, «?» означает отсутствие данных или неопределенность.

Галоиды (F, Cl, Br и At) и CNS-ион вызывают уменьшение содержания йода в щитовидной железе и большую или меньшую ее гиперплазию. Элементы подгруппы марганца (Mn, Te и Re), хотя и аккумулируются в щитовидной железе в довольно большой степени, быстро экскретируются, а потому не оказывают существенного влияния на размеры щитовидной железы, а также на ее йодный обмен.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

5. Задачи исследования

Установив факт избирательного накопления брома в щитовидной железе (Верховская, 1945, 1950), мы уделили особое внимание изучению обмена в ней брома. Соответственно нами были исследованы:

1. Содержание брома в щитовидной железе людей в норме и при тиреотоксикозах.
2. Влияние экспериментального гипертиреоза на распределение бромидов (меченных Br^{82}) в организме животных (морских свинок).
3. Влияние метилтиоурацила на поступление бромидов (меченных Br^{82}) в щитовидную железу белых крыс.
4. Влияние бромирования животных на поступление йодидов (J^{131}) в их щитовидную железу.
5. Влияние бромирования животных на поступление бромидов (меченных Br^{82}) в их щитовидную железу.
6. Влияние йодирования животных на поступление бромидов (меченных Br^{82}) в их щитовидную железу.
7. Влияние йодирования животных на поступление йодидов (J^{131}) в их щитовидную железу.

б. Содержание брома в щитовидной железе людей в норме и при тиреотоксикозах

Содержание брома в щитовидной железе людей определялось нами (Верховская и Цоффина, 1953): в норме — в железах 4 женщины и 6 мужчин, скоропостижно скончавшихся и исследованных патологоанатомически в Институте травматологии и неотложной медицинской помощи им. Склифосовского. Во всех случаях в составленных при вскрытии актах было отмечено: «щитовидная железа — норма». Железы весом по 25—30 г состояли из нормальной упругой железистой ткани без узлов. При тиреотоксикозах — в щитовидных железах 15 больных, оперированных в 1952 г. по поводу тиреотоксикоза во Всесоюзном институте экспериментальной эндокринологии¹. Этим больным мы разбили на две группы: не получавших брома в предоперационный период и получавших бром в предоперационный период. Выделить группы больных по тяжести заболевания не представлялось возможным из-за малого количества больных.

Согласно нашим данным (см. гл. VIII стр. 124), содержание брома в щитовидной железе в норме равнялось у женщин $0,71 \pm 0,03$ мг%, у мужчин — $0,81 \pm 0,05$ мг%. Как указывалось, разница между содержанием брома в щитовидной железе у женщин и у мужчин переальна ($r=1,67$) и может быть объяснена большим содержанием поваренной соли в пище. Содержание брома в щитовидной железе людей в норме колебалась от 0,66 до 0,96 мг%, давая в среднем величину $0,77 \pm 0,06$ мг%, что в 2,5—3 раза выше содержания брома в крови у здоровых людей — доноров: $0,27 \pm 0,04$ мг% (см. гл. VIII стр. 123). Содержание брома в щитовидной железе 8 людей, страдавших тиреотоксикозом и не получавших брома в предоперационном периоде, было равно $1,70 \pm 0,31$ мг% с колебаниями от 0,96 до 3,25 мг% (табл. 103).

Таблица 103
Содержание брома в щитовидной железе людей при тиреотоксикозе
(по Верховской и Цоффина, 1953)

№ п/п	№ истории болезни	Фамилия и. о.	Пол	Возраст, (годы)	Тяжесть и характер заболевания	Содержание брома, мг%
1	116133	С-ва Г. А.	жен.	17	Марантическая форма	2,81
2	128515	Г-ва З. В.	»	24	Струма III степени	1,05
3	126680	К-ан М.	»	24	Форма средней тяжести; струма III степени	1,86
4	128870	Д-ань А. Л.	»	25	Тяжелая форма; струма IV степени	1,01
5	129177	Д-ва Т.	»	25	Форма средней тяжести, струма III—IV степени	0,96
6	124402	Б-ва Т. С.	»	31	Форма средней тяжести, струма II степени	0,96
7	123858	Т-ва А. Г.	»	49	Форма средней тяжести, струма III степени	3,25
8	128165	О-нь М. В.	муж.	29	Струма III степени	1,73

Среднее . . . $1,70 \pm 0,31$

Следовательно, наши данные показывают, что при тиреотоксикозе содержание брома в щитовидной железе людей возрастает более чем в

¹ Выражаем глубокую благодарность бывшему директору Института эндокринологии, заслуженному деятелю науки, ныне покойному, проф. Шерешевскому Н. А. и проф. Николаеву О. В. за любезное предоставление операционного материала.

два раза против нормы ($1,70:0,77=2,2$ раза). Разница в содержании брома в щитовидной железе при тиреотоксикозе и в норме вполне достоверна, так как она равна утроенной ошибке результата:

$$M_{\text{diff}} \pm m_{\text{diff}} = 1,70 - 0,77 \pm \sqrt{0,31^2 \pm 0,03^2} = 0,93 \pm 0,31 \text{ мг\%}, \text{ откуда } t = 3,0.$$

Разница в содержании брома во всей щитовидной железе в норме и при тиреотоксикозах еще больше, если учесть значительную разницу в весе желез.

Если в норме щитовидная железа человека весит около 25 г, то при тиреотоксикозе вес ее может достигать 100—150 и даже 200 г. В соответствии с этим общее количество брома в щитовидной железе в норме равно 0,19 мг (в 100 г ткани содержится 0,77 мг, а в 25 г — 0,19 мг).

При тиреотоксикозах содержание брома в щитовидной железе в среднем равно 1,70 мг% (1,70 мг брома на 100 г ткани щитовидной железы), т. е. в 9 раз больше, чем в норме, достигая в отдельных случаях 3,25 мг%. Если же учесть, что вес железы может возрасти при этом до 100 г и более, то станет ясно, что разница в содержании брома может быть еще большей. Приведем несколько примеров. Так, у больной К-ан (история болезни № 126680) вырезанная часть щитовидной железы весила 116 г и содержала 1,86 мг% брома. Следовательно, общее количество брома в вырезанной части железы составляло 2,16 мг (100 г ткани содержат 1,86 мг брома, а 116 г — 2,16 мг). Во всей железе оно, естественно, было еще больше. У больной С-ой Г. А. (история болезни № 116133) вырезанная часть щитовидной железы весила 90 г и содержала 2,81 мг% брома. Общее содержание брома в вырезанной части железы таким образом было равно 2,53 мг (т. е. в 13,3 раза больше чем в норме).

Данные о содержании брома в щитовидной железе у 7 больных тиреотоксикозом, получавших бром в предоперационный период (в виде бромидов, микстуры Бехтерева или же бромурала), приведены в табл. 104.

Таблица 104

Содержание брома в щитовидной железе людей при тиреотоксикозе
(леченных бромом)

(по данным Верховской и Цофиной, 1953)

№ п/п	№ истории болезни	Фамилия, и. о.	Пол	Возраст (годы)	Тяжесть и характер заболевания	Содержание брома, мг%	Принимали бром в виде
1	128310	С-к Е. С.	жен.	39	Струма II—III степени	15,8	КВг
2	125700	К-ко О. И.	»	39	Рецидивирующий зоб IV степени	5,06	NaBr
3	129309	Т-ва Ф. П.	»	39	Струма III—IV степени	10,7	Бромурал
4	128872	К-ва В. А.	»	40	Струма III степени	30,0	NaBr
5	125850	С-ва Л. П.	»	45	Тяжелая форма, струма IV степени	21,7	Микстура Бехтерева
6	126670	С-ва	»	50	Диффузно-узловое увеличение щитовидной железы	13,3	Микстура Бехтерева
7	128683	С-к Т. А.	муж.	59	Струма III степени	50,0	NaBr

Из табл. 104 видно, что содержание брома в щитовидной железе этих больных очень высоко и подвержено значительным колебаниям — от 5,06 до 50 мг% (т. е. в 6,6—65 раз больше чем в норме). Ввиду того,

что количество брома, принятое каждым больным в предоперационный период, не могло быть точно установлено, полученные данные статистически не обрабатывались.

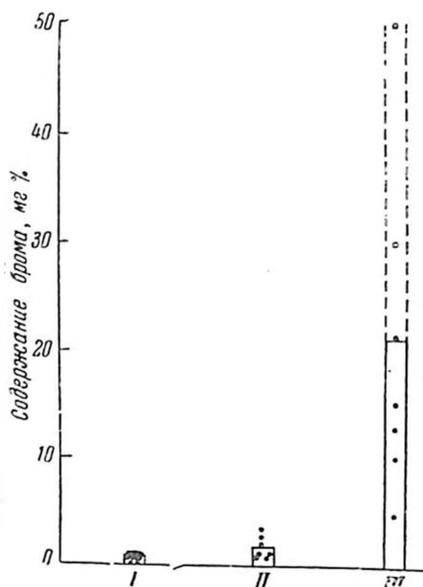


Рис. 47. Содержание брома в щитовидной железе людей в норме и при тиреотоксикозах, мг %

I — норма, II — тиреотоксикоз; III — тиреотоксикоз + бром (по Верховской и Цофиной, 1953)

Для удобства сопоставления все полученные нами данные о содержании брома в щитовидной железе у людей в норме и при тиреотоксикозах представлены в сводной табл. 105 и на рис. 47.

Полученные данные позволяют сделать следующие выводы:

1. Содержание брома в щитовидной железе людей при различных формах тиреотоксикоза значительно выше, чем в норме.

2. При лечении тиреотоксикоза бромидами происходит значительная аккумуляция брома в щитовидной железе.

3. Так как введение бромидов в ряде случаев влечет за собой значительное увеличение размеров щитовидной железы, клиницисты, учитывая заботное действие бромидов, должны быть очень осторожны при назначении брома в качестве лечебного агента при тиреотоксикозах, в особенности при осложнении этого заболевания развитием зоба.

Полученные нами данные о высоком содержании брома в щитовидной железе людей, больных тиреотоксикозом, представляют очень боль-

Таблица 105
Среднее содержание брома в щитовидной железе у людей в норме и при тиреотоксикозах, не леченных или леченных бромом

Щитовидные железы	Число случаев	Границы колебаний содержания брома в щитовидной железе, мг %	Средние значения, $M \pm m$, мг %	Значение, $M_{diff} \pm m_{diff}$, мг %	Вес щитовидной железы, г		Пределы колебаний содержания брома в щитовидной железе среднего веса, мг
					колебания	среднее	
I. Экстирпированные у скоропостижно скончавшихся людей (наша «норма»)	10	0,66—0,96	$0,77 \pm 0,03$	} $0,93 \pm 0,31$	20—30	25	от 0,17* до 0,24**
II. Удаленные у больных тиреотоксикозом, не леченных бромом	8	0,96—3,25	$1,70 \pm 0,31$		100—200	150	от 1,44 до 4,87
III. Удаленные у больных тиреотоксикозом, леченных бромом	7	5,06—50,0	—		100—200	150	от 7,59 до 75,0
		$\frac{0,66-25}{100} = 0,165 = 0,17$ мг. **	$\frac{0,96-25}{100} = 0,24$ мг и т. д.				

шой практический и теоретический интерес. Однако эти данные не безупречны в трех отношениях. Во-первых, мы располагали только относительно нормальным контролем, так как щитовидные железы экстирпировались у людей, погибших не только от несчастных случаев, но и от разных заболеваний (инфаркт, асфиксия, алкоголизм). Во-вторых, в группе больных, которых не лечили бромом, не исключена была возможность приема бромидов по собственной инициативе больного. В-третьих, вариабельность форм тиреотоксикоза у наших больных в отношении давности заболевания, его тяжести, величины струмы и ее характера и т. д. не позволяла говорить об однородности изучаемого материала.

7. Влияние экспериментального гипертиреоза на обмен брома в организме морских свинок

Для уточнения вопроса о влиянии гиперфункции щитовидной железы на ее бромный обмен мы поставили ряд опытов (Верховская и Цофина, 1958) для изучения влияния экспериментального гипертиреоза на содержание радиоактивного брома в щитовидной железе и других тканях животных, а также на распределение его между белковой и безбелковой фракциями, выделенными из ткани щитовидной железы. Методика постановки опытов была следующей. Экспериментальный гипертиреоз вызывали у морских свинок подкожным введением им в течение 5—7 дней тиреотропного гормона¹, растворенного в физиологическом растворе (по 5—10 мг гормона ежедневно; всего в количе-

Таблица 106

Влияние экспериментального гипертиреоза на распределение бромидов (меченных Br⁸²) в некоторых органах и тканях морских свинок

Средние данные для 4-х опытов				
Условия содержания животных	контроль	опыт	$M_{diff} \pm m_{diff}$	$\frac{M_{diff}}{m_{diff}}$
Число животных	12	15		
Средний вес животных, г $M \pm m$	294,5 ± 6,4	305,0 ± 10,2	10,5 ± 12,0	0,88
Средний вес щитовидной железы, мг : $M' \pm m'$	35,6 ± 1,61	73,8 ± 2,22	38,2 ± 2,74	13,9
Пределы колебаний веса желез, в мг в % к контролю	22—42 100	61—85 195—218	—	—
Орган или ткань	Относительная активность			
Кровь	1	1	0	
Щитовидная железа (в % к контролю)	1,32 ± 0,08 (100)	1,80 ± 0,15 (136 %)	0,48 ± 0,17	2,82
Гипофиз	0,68 ± 0,06	0,68 ± 0,08	0,00 ± 0,10	0
Нервы	0,66 ± 0,03	0,67 ± 0,04	0,01 ± 0,05	0,2
Большие полушария	0,25 ± 0,01	0,27 ± 0,02	0,02 ± 0,02	1,0
Средний мозг . . .	0,29 ± 0,01	0,31 ± 0,01	0,02 ± 0,014	1,4
Мозжечок	0,29 ± 0,01	0,31 ± 0,01	0,02 ± 0,014	1,4
Продолговатый мозг	0,33 ± 0,01	0,34 ± 0,01	0,01 ± 0,04	1,4
Спинной мозг . . .	0,38 ± 0,04	0,36 ± 0,02	0,02 ± 0,014	1,4
Надпочечники . . .	0,34 ± 0,01	0,41 ± 0,05	0,07 ± 0,05	1,4

¹ Пользуемся случаем выразить глубокую благодарность сотруднику Института экспериментальной эндокринологии Н. М. Руденко за изготовление для нас тиреотропного гормона.

стве 22,5—72,5 мг). Последнюю порцию гормона вводили одновременно с раствором бромида натрия, меченного Br^{82} , за 16—18 час. до убоя (декапитацией) как опытных, так и контрольных животных (последним вводили только бромид натрия).

Активность препарата NaBr^{82} , вводимого животным в разных опытах, в зависимости от намеченных исследований, варьировала в пределах 10—30 мкюри/кг.

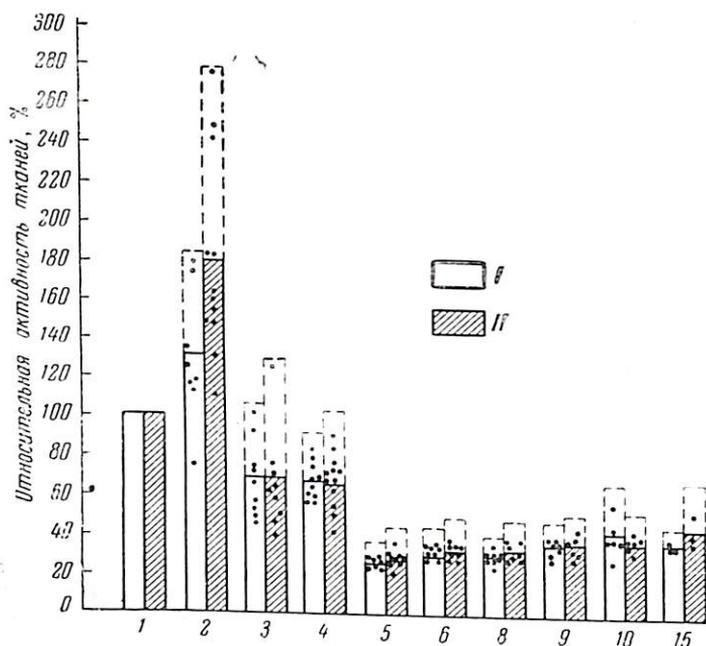


Рис. 48. Влияние экспериментального гипертиреоза на содержание брома (Br^{82}) в некоторых органах и тканях морских свинок. Данные 4-х опытов

I — контроль; II — гипертиреоз.

1 — кровь; 2 — щитовидная железа; 3 — гипофиз; 4 — нервы; 5 — большие полушария; 6 — средний мозг; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 10 — спинной мозг; 15 — надпочечники (по Верховской и Цофиной, 1953)

Всего было поставлено 4 опыта на 27 животных весом от 260 до 340 г; 15 животных были подопытными, 12 — контрольными. Подбор контрольных животных, равных по весу подопытным, приходилось делать в самый последний момент — перед введением NaBr^{82} . Это было связано с тем, что подопытные животные в результате развивающегося гипертиреоза теряли от 6 до 12% своего веса, контрольные животные за эти же 5—7 дней прибавляли в весе на 5—10%.

Данные всех опытов приведены в табл. 106 и на рис. 48. Из табл. 106 видно, что у морских свинок при экспериментальном гипертиреозе вес щитовидной железы увеличивается вдвое против нормы (195—218%). В опыте № 38а, в ходе которого свинки наряду с тиреотропным гормоном получали NaBr , также наблюдается значительное увеличение веса щитовидной железы (в среднем до 188%). У всех подопытных животных щитовидная железа отличалась более темным цветом и большим тургором.

Относительная активность ткани щитовидной железы при гипертиреозе в среднем была выше, чем в контроле — $1,80 \pm 0,15$ по сравнению с $1,32 \pm 0,08$, давая достоверную разницу $r=2,82$.

Таблица 107*

Удельная активность крови и некоторых тканей мозга морских свинок в норме и при экспериментальном гипертиреозе

Условия опыта	Контроль (3 свинки со средним весом в $322 \pm 10,1$ г)					Гипертиреоз (3 свинки со средним весом в $322 \pm 10,1$ г, получившие по 22,5 мг тиреоидного гормона)					
	Скорость счета 100 мг ткани, имп./мин		Активность 100 мг ткани, расп./мин. а	Содержание брома в γ на 100 мг ткани, мг %		Удельная активность		Активность 100 мг ткани, расп./мин а	Содержание брома в γ на 100 мг ткани, мг %		Удельная активность, % к кон- тролю $\frac{a}{b}$
	Среднее	б		а	б	Среднее	б				
Кровь	1320	2,38	6127	2,38	2403	100	1315	2,50	2,41	2479	103,1
	1283	2,36		2,36				2,43			
	1440	2,80		2,80				2,36			
Большие полушария	315	0,54	1390	0,54	2574	100	350	0,58	0,61	2606	101,2
	305	0,54		0,54				0,64			
	298										
Мозжечок	391	0,66	1741	0,66	2638	100	418	0,70	0,70	2720	103,1
	372										
	392										
Продолговатый мозг	473	0,90	2159	0,90	2399	100	502	0,85	0,85	2682	111,7
	477										
	475										

* Объяснение к таблице 107 см. на стр. 228

Влияние одного тиреотропного гормона или в сочетании с NaBr на интенс

Опыт 38

Условия опыта	Контроль (3 свинки со средним весом 337 ± 9,3 г)						Гипертиреоз (3 свинки получавшие по 40 мд)						
	Скорость счета 100 мд ткани, или/мин		Активность 100 мд ткани, расп/мин		Содержание брома в Y на 100 мд ткани, мг %		Удельная активность		Скорость счета 100 мд ткани, или/мин		Активность 100 мд ткани, расп/мин		
Орган или ткань	Средняя	а	относительная	б	среднее	$\frac{a}{b}$	принято за 100 %	Средняя	а	относительная			
Кровь	815	821	3732	(1,00)	1,53	1,44	2591	100	811	3686	(1,00)		
	857				1,53							680	
	791				1,39							980	
Мозг (весь)	227	226	1027	(0,28)	1,41	0,35	2934	100	246	1148	(0,30)		
					—							0,35	246
					225							—	—
					—							0,40	—
					—							0,29	—
					—							—	—

В опыте № 38а, являющемся частью опыта № 38, относительная активность ткани щитовидной железы морских свинок, получавших тиреотропный гормон + NaBr, была выше, чем в норме, но ниже, чем при даче одного тиреотропного гормона, что связано с меньшим поглощением щитовидной железой бромированных животных вновь вводимого Br⁸². В других исследованных нами тканях (гипофиз, нервы, большие полушария, средний мозг и надпочечники) никаких изменений относительной активности брома при гипертиреозе по сравнению с нормой не наблюдалось.

Увеличение относительной активности щитовидной железы у подопытных животных связано с большим содержанием в них радиоактивного брома, что, как показали наши данные о параллелизме между содержанием обычного брома и поступлением радиоактивного брома (см. гл. IX), указывает на наличие в щитовидной железе подопытных свинок большего количества обычного брома. Таким образом, опыты с экспериментальным гипертиреозом, проведенные на морских свинках, подтвердили наши клинические наблюдения о повышенном содержании брома в щитовидной железе людей, больных тиреотоксикозом.

Чтобы судить об интенсивности обмена брома в крови, больших полушариях, мозжечке и продолговатом мозге в норме и при гипертиреозе мы, измерив их активность (в расп/мин) и определив в них содержание обычного брома (в мг%), вычислили для них значение удельной активности брома. Все относящиеся сюда данные, полученные в опыте № 30, представлены в табл. 107.

Из табл. 107 видно, что значения удельной активности исследованных тканей крови, больших полушарий, мозжечка и продолговатого мозга как в опыте, так и в контроле колеблются в малых и притом почти одинаковых пределах. Следовательно, при экспериментальном гипертиреозе интенсивность бромного обмена в этих тканях не меняется.

Иные значения удельной активности были получены у морских сви-

вность бромного обмена (удельную активность) в крови и мозге морских свинок

Содержание брома в γ на 100 мг ткани, мг %		Удельная активность.		Скорость счета 100 мг ткани, имп/мин.		Активность 100 мг ткани, расп/мин.		Содержание брома в γ на 100 мг ткани, мг %		Удельная активность.	
								\bar{b}	среднее	$\frac{a}{\bar{b}}$	% к контролю
ки. со средним весом $343 \pm 19,7$ г, тиреотропного гормона)				Опыт 38а							
				Гипертиреоз (3 свинки, со средним весом $339 \pm 13,0$ г, получившие по 47,3 мг/кг NaI^3I и по 40 мг тиреотропного гормона)							
\bar{b}	среднее	$\frac{a}{\bar{b}}$	в % к контролю	сред-нии	a	относи-тельная	\bar{b}	сред-нее	$\frac{a}{\bar{b}}$	% к конт-ролю	
{1,60}	1,48	2484	95,8	836	3800	(1,00)	{7,00}	7,29	521	20,1	
{1,60}							{7,50}				
{1,45}							{7,30}				
{1,45}							{6,40}				
{1,41}							{7,86}				
{1,39}	{7,73}										
{—}	0,29	3855	131,4	276	1255	(0,33)	{1,86}	1,86	671	22,5	
{0,29}							{1,86}				
{0,28}							{1,92}				
{0,29}							{—}				
{—}							{1,86}				
{—}	{1,81}										

нок, получавших наряду с тиреотропным гормоном бромид натрия. Данные опытов № 38 и 38а приведены в табл. 108, из которой видно, что удельная активность брома в крови контрольных и подопытных животных в опыте № 38 в пределах ошибки измерений одинакова. Удельная активность брома в ткани мозга в данном опыте (№ 38) была при гипертиреозе на 31,4% выше контроля. Однако к этой разнице приходится относиться с большой осторожностью. В самом деле, у опытных свинок наблюдается некоторое увеличение активности по сравнению с контролем (1118 вместо 1027) или, если говорить об относительной активности (приведена в скобках), — 0,30 вместо 0,28, — и незначительное уменьшение содержания брома (с 0,35 мг% до 0,29 мг%). Следовательно, колебания активности и содержания брома, которые не выходят за пределы допустимых индивидуальных различий, в совокупности дают довольно значительный эффект (числитель увеличился, а знаменатель уменьшился). Однако в данном случае нельзя говорить об изменении интенсивности бромного обмена в мозговой ткани при гипертиреозе. Еще более ясным это становится при рассмотрении данных опыта № 38а, в ходе которого подопытные свинки, наряду с тиреотропным гормоном, получали бромид натрия (все-го в количестве 47,3 мг/кг). Это привело к увеличению содержания обычного брома в исследованных тканях в 5 раз. В соответствии с этим во столько же раз (до 20% от контроля) уменьшилось значение удельной активности. К сожалению, из-за малого количества материала мы не смогли определить удельную активность ткани щитовидной железы.

Интересно было выяснить, как влияет гипертиреоз, вызванный у морских свинок введенным тиреотропного гормона, на поступление Br^{82} в белковую фракцию их щитовидной железы. С этой целью оставленные для анализа части ткани щитовидной железы подвергались фракционированию. Исследуемая ткань растиралась в ступке, и белки осаждались 10%-й трихлоруксусной кислотой на холоду. Затем осажденные

Содержание Br^{82} в белковой и безбелковой фракциях ткани щитовидной железы морских свинок в норме и при гипертиреозе через 16 час. 30 мин. после введения радиоактивного брома

№ опыта	Введено радио-брома, мкюри/кг	Введено брома, мг/кг	Материал (щитовидная железа)	Активность				Суммарная активность 100 мг ткани	
				белковой фракции, расп/мин. %	безбелковой фракции, расп/мин. %	расп/лиг.	%		
38	16,36	2,4	Контроль (железы от 2 свинок)	332 346	5,9 6,4	5280 5020	94,1 93,6	5612 5366	(100)
			Среднее:		6,15		93,8	5490	
	»	»	Гипертиреоз (вводился тиреотропный гормон) (железы от 3 свинок)	500 355 342	7,4 5,1 5,7	6840 6650 5730	92,6 94,9 94,3	7340 7005 6088	(124)
			Среднее:		6,07		93,9	6811	
38a	»	»	Гипертиреоз (вводился тиреотропный гормон + NaBr) (железы от 2 свинок)	255 145	4,0 2,5	6180 5640	96,0 97,5	6435 5785	(111)
			Среднее:		3,25		96,7	6110	
37	12,2	1,86	Контроль (суммарно железы от 3 свинок)	532	19,9	2132	80,1	2664	(100)
			Гипертиреоз (вводился тиреотропный гормон) (суммарно, железы от 3 свинок)	382	12,3	2713	87,7	3095	(116)

белки промывались 4—5 раз трихлоруксусной кислотой с добавлением неактивного бромида натрия, после чего они растворялись в слабой щелочи.

Растворы, содержавшие белковую и безбелковую фракции, наносились на диски, выпаривались и в них определялась активность. Полученные данные, пересчитанные на 100 мг сырой ткани железы, представлены в табл. 109.

Из табл. 109 видно, что общее содержание брома в щитовидной железе морских свинок при гипертиреозе возрастает по сравнению с нормой в опыте № 38 на 24%, в опыте № 37 на 16%. Предварительное бромирование несколько уменьшает этот эффект (опыт № 38a).

При гипертиреозе несколько уменьшается количество радиоактивного брома, входящего в белковую фракцию ткани щитовидной железы. Предварительное бромирование, как и следовало ожидать, значительно уменьшает включение радиоактивного брома в белковую фракцию ткани щитовидной железы, по сравнению с нормой (3,25 против 6,15%).

На основании полученных данных (см. табл. 106) можно сделать следующие заключения и выводы. При экспериментально вызванном гипертиреозе у морских свинок наблюдается значительное увеличение как веса их щитовидной железы (195—218%), так и относительной активности брома до $1,80 \pm 0,15$ (норма $1,32 \pm 0,08$), что в среднем составляет 136% по сравнению с нормой, принятой за 100. В других органах и тканях никаких изменений не наблюдалось: все колебания значенной относительной активности не выходили за пределы ошибки опыта.

Количество белковосвязанного радиоактивного брома (в % к общему содержанию его в щитовидной железе) при гипертиреозе очень незначительно уменьшается, предварительное же бромирование резко снижает поступление радиоактивного брома в белковую фракцию ткани железы.

8. Влияние метилтиоурацила на обмен брома в щитовидной железе белых крыс

Особый интерес представляло изучение влияния метилтиоурацила на поступление в щитовидную железу вновь вводимого брома (меченного Br^{82}) и на распределение его между белковой и безбелковой фракциями, выделенными из ткани щитовидной железы. С этой целью мы (Верховская и Цофина, 1958) поставили 6 опытов (№ 1а¹, 1а², 67, 85 и 87) на 74 крысах-самцах. Методика проведения опытов была следующей. Подопытным крысам в течение 10—20 дней вместе с пищей давали метилтиоурацил, общее количество которого в расчете на одно животное в разных опытах составляло 30, 300 и 600 мг. Контрольные животные получали тот же рацион, но без добавления метилтиоурацила. В дальнейшем как подопытным, так и контрольным животным вводили подкожно раствор бромид натрия, меченного Br^{82} , после чего через 15—20 час. животных убивали декапитацией. В крови и ткани щитовидной железы определяли активность. Приняв активность 100 мг крови равной 1,0, вычисляли относительную активность 100 мг ткани щитовидной железы. Полученные данные приведены в табл. 110.

Из табл. 110 видно, что введение метилтиоурацила вызывает сильное увеличение веса щитовидной железы — до 268—400% по сравнению с ее средним весом у контрольных животных.

Относительная активность ткани щитовидной железы у подопытных животных была во всех случаях выше, чем у контрольных животных, причем в 5 опытах из 6 это превышение было статистически достоверным. Следовательно, в ткани щитовидной железы, гипертрофированной и гиперплазированной под влиянием метилтиоурацила, происходит аккумуляция Br^{82} . Наибольший сдвиг относительной активности ткани щитовидной железы по сравнению с контролем ($r=7,3$) наблюдался в опыте № 87, т. е. при наибольшем суммарном количестве введенного Br^{82} метилтиоурацила.

Хотя действие метилтиоурацила на йодный обмен в щитовидной железе исследовалось многократно (Бауман, Метцгер и Мэринэ, 1944; Закс, 1947; Кабак и Фридман, 1946; Кабак, 1949 и др.), мы решили повторить опыты с йодом с тем, чтобы сравнить действие метилтиоурацила на поступление брома (меченного Br^{82}) и йода (I^{131}) в щитовидную железу в однотипных условиях. Данные этого опыта (№ 76), приведенные в последнем столбце табл. 110, показывают, что введение метилтиоурацила вызывает очень значительное снижение содержания радиоактивного йода в щитовидной железе — до 5,9% по сравнению с нормой, принятой за 100%. Этот опыт вновь подтвердил общеизвестный факт, что метилтиоурацил тормозит поступление йода в щитовидную железу.

Для наглядности, данные, приведенные в табл. 110, графически изображены на рис. 49, где в части А представлены значения относительной активности Br^{82} в щитовидной железе крыс, получивших в разных опытах одну и ту же дозу метилтиоурацила (30, 300 и 600 мг). В части Б представлены (в %) значения активности I^{131} в щитовидной железе крыс в норме и при кормлении их метилтиоурацилом.

¹ В проведении опытов № 1а и № 1а² принимали участие проф. Н. А. Экин и Е. В. Павлов.

Влияние кормления крыс метилтнурацилом на поступление в их щитовидную железу вновь введенных Br^{82} и J^{131}

Введенный радионуклид	Br^{82}					
	№ 1а, 30.I-8.II 1952 г.		№ 1а, 4-14.III 1952 г.		№ 67 _{1,2} , 14-24.VI 1955 г.	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
№ опыта и дата						
Условия содержания животных						
Число животных	10	10	10	5	5	5
Суточная доза метилтнурацила, мг	0	30	0	30	0	3
Длительность опыта (в днях)	—	10	—	10	—	10
Общее количество введенного метилтнурацила, мг	0	300	0	300	0	30
Средний вес животных, г						
в начале опыта	83,5±3,17	82,5±2,15	55,0±1,40	56,0±1,87	58,0±2,31	53,8±0,80
в конце опыта	97,5±3,89	81,0±2,33	77,0±2,70	90,0±3,53	105,8±3,53	103,4±3,83
Вес щитовидной железы, пределы колебаний, мг	11-24	46-84	11-21	39-63	10-18	29-57
Средний вес железы ($M \pm m$), мг	16,6±1,40	61,3±3,56	15,2±1,00	49,0±4,08	13,8±1,36	39,4±4,76
$M_{diff} \pm m_{diff}$	44,7±3,8		33,8±4,2		25,6±5,0	
$r = \frac{M_{diff}}{m_{diff}}$	11,8		8,1		5,4	
В % к контролю	100	359	100	327	100	278
В каждое животное введено Br^{82} , мкюри/кг		14,7		3,45		16,36
Введено обычного брома, мг/кг		0,54		0,46		0,54
Длительность пребывания Br^{82} в животном, часы		20		16		14
Относительная активность щитовидной железы						
$M' \pm m'$	1,21±0,08	1,75±0,19	1,51±0,10	1,62±0,16	1,12±0,12	1,66±0,03
$M'_{diff} \pm m'_{diff}$	0,54±0,21		0,11±0,19		0,54±0,12	
$r = \frac{M'_{diff}}{m'_{diff}}$	2,57		0,6		4,2	
В % к контролю	100	145	100	107	100	148

Таблица 110 (окончание)

Введенный радионуклид	Br^{82}				J^{131}	
	№ 85, 24.XII-2.I 1956 г.		№ 87, 10.I-1.II 1956 г.		№ 76, 17.IX-27.IX 1955 г.	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
№ опыта и дата						
Условия содержания животных						
Число животных	6	6	6	5	3	3
Суточная доза метилтнурацила, мг	0	30	0	30	0	30
Длительность опыта (в днях)	—	10	—	20	—	10
Общее количество введенного метилтнурацила, мг	0	300	0	600	0	300
Средний вес животных, г						
в начале опыта	89,8±1,45	96,6±2,47	106,0±2,91	109,8±1,43	137,6±3,74	136,6±3,37
в конце опыта	133,0±3,46	109,4±5,07	149,1±3,82	139,0±2,41	168,6±11,62	176±6,08
Вес щитовидной железы, пределы колебаний, мг	18-29	54-69	18-27	87-112	11-14	46-67
Средний вес железы ($M \pm m$), мг	21,8±1,58	59,3±2,35	24,5±1,54	98,2±4,62	13,7±1,08	56,0±6,08
$M_{diff} \pm m_{diff}$	37,0±2,8		73,7±4,8		42,3±6,2	
$r = \frac{M_{diff}}{m_{diff}}$	13,2		15,4		6,8	
В % к контролю	100	268	100	392	100	400
В каждое животное введено Br^{82} (мкюри/кг)		19,6		30,0		0,1 мкюри J^{131} /кг
Введено обычного брома, мг/кг		3,0		6,15		0 (без посылки)
Длительность пребывания Br^{82} в животном, часы		17		17		16
Относительная активность щитовидной железы						
$M' \pm m'$	0,88±0,05	1,26±0,06	0,86±0,04	1,95±0,15	Активность 100 мг ткани щитовидной железы (расп/мин.)	
$M'_{diff} \pm m'_{diff}$	0,38±0,08		1,09±0,15		69260±8730 4130±420	
$r = \frac{M'_{diff}}{m'_{diff}}$	4,8		7,3		65130±8740	
В % к контролю	100	143	100	227	100	59

Из нижней строки табл. 110 и рис. 49 видно, что влияние метилтиоурацила на содержание Br^{82} и J^{131} в щитовидной железе (после введения 300 мг метилтиоурацила на протяжении 10 дней) противоположно: содержание Br^{82} увеличивается в 1,5—2,0 раза, тогда как содержание J^{131} резко (в 17-раз!) уменьшается. Этот факт, как показали наши опыты, приведенные ниже, связан с тем, что в щитовидной железе бром занимает место йода, поступление которого сильно тормозится введением метилтиоурацила (в нашу задачу не входило изучение действия других веществ, блокирующих щитовидную железу).

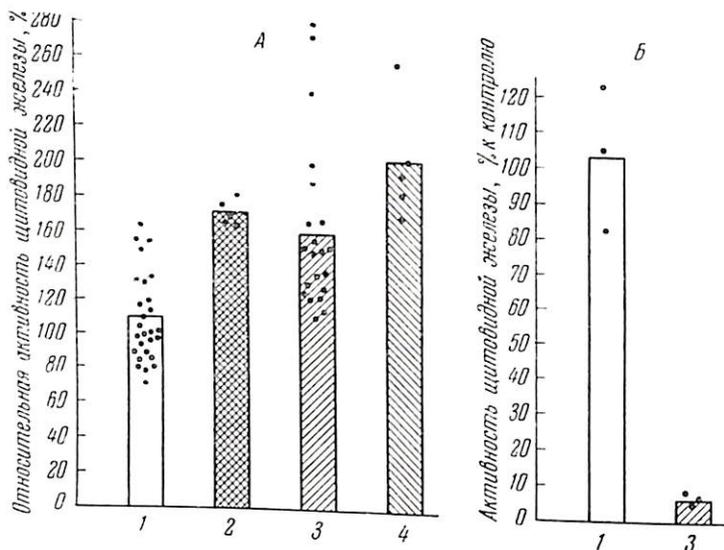


Рис. 49. Влияние различных доз метилтиоурацила (МТУ) на поступление (А) бромидов (меченных Br^{82}) и (Б) иодидов (J^{131}) в щитовидную железу белых крыс:

А — содержание бромидов: 1 — контроль; 2 — 30 мг МТУ; 3 — 300 мг МТУ; 4 — 600 мг МТУ. Б — содержание иодидов: 1 — контроль; 3 — 300 мг МТУ (по Верховской и Цофиной, 1958)

Для более глубокого анализа полученных данных следовало выяснить, как влияет введение метилтиоурацила на распределение брома между белковой и безбелковой фракциями ткани щитовидной железы. Для этого высушенная ткань щитовидной железы опытных и контрольных крыс, содержащая Br^{82} (опыты № 35 и 87), после измерения активности соскабливалась с подложки, на которой производилось определение активности, и соскоб подвергался фракционированию. Аналогично контрольных крыс, получивших J^{131} (опыт № 76). Фракционирование производилось следующим образом. Навески высушенной ткани щитовидной железы опытных и контрольных животных размачивали в воде, затем обрабатывали 10%-ной трихлоруксусной кислотой на холоду. Полученный белковый осадок промывали 4—5 раз трихлоруксусной кислотой с добавлением неактивного бромида натрия (в опыте с J^{131} — неактивного йодида натрия). Затем осадок растворяли в слабой щелочи и растворы наносили на диски для определения активности Br^{82} (или J^{131}). Одновременно определяли активность соответствующей порции фильтрата. Полученные данные об активности фракций, выраженные числом распадов в 1 мин. и в процентах и рассчитанные на всю навеску, приведены в табл. 111.

Из табл. 111 видно, что у подопытных крыс, кормленных метилтиоурацилом, общее содержание радиоактивного брома в щитовидной

Таблица III

Влияние различных доз метилтиоурацила на содержание радиоактивных брома ($B\Gamma^{82}$) и йода (J_{131}) в белковой и безбелковой фракциях ткани щитовидной железы крыс

№ опыта	Ткань щитовидной железы животных	Число животных	Введено метилтиоурацила, мг	Введено $B\Gamma^{82}$, мккв. р/ч/кг	Введено J_{131} , мккв. р/ч/кг	Введено брома, мг/кг	Введено йода, мг/кг	Активность ($B\Gamma^{82}$) в					
								белковой фракции		безбелковой фракции		Суммарная активность всей пробы	
								расп./мин.	%	расп./мин.	%	расп./мин.	%
85	{ Контрольных Подопытных	6 6	0 300	19,62 19,62	— —	3 3	— —	264	7,6	3190	92,4	3454	100
								83	1,8	4650	98,2	4733	137
87	{ Контрольных Подопытных	6 5	0 600	30,6 30,6	— —	2 2	— —	45	1,2	3659	98,8	3704	100
								77	0,6	11863	99,4	11940	322
76	{ Контрольных Подопытных	3 3	0 300	— —	0,39 0,39	— —	0 0	Активность J_{131} в					
								белковой фракции		безбелковой фракции		Суммарная активность всей пробы	
								расп./мин.	%	расп./мин.	%	расп./мин.	%
								22311	93,1	1654	6,9	23965	100
								2658	82,6	558	17,4	3216	13,4

железе возрастает: в опыте № 85 с 3454 до 4733 *расп/мин*, а в опыте № 87 — с 3704 до 11940 *расп/мин*. Одновременно с этим процентное содержание радиоактивного брома в белковой фракции ткани щитовидных желез, и без того невысокое, уменьшается еще больше (1,8% вместо 7,6% и 0,6% вместо 1,2%).

Из табл. III также видно, что у подопытных крыс, кормленных метилтиоурацилом, общее содержание радиоактивного йода в ткани щитовидной железы резко уменьшается (3216 *расп/мин* вместо 23965 *расп/мин*). Что касается процентного содержания радиоактивного йода в белковой фракции ткани щитовидных желез подопытных животных, то оно также немного уменьшается (82,6% вместо 93,1%).

Можно видеть, что поведение бромидов (меченных Br^{82}) и йодидов (I^{131}) в щитовидной железе крыс, кормленных метилтиоурацилом, различно. Содержание Br^{82} у подопытных крыс возрастает (до 137—322%), а содержание I^{131} уменьшается (до 13,4%) по сравнению с нормой, принятой за 100%. Эта разница в действии метилтиоурацила на поступление брома и йода в щитовидную железу может быть понята следующим образом: увеличение общего количества Br^{82} , поступающего в щитовидную железу крыс, получивших метилтиоурацил, происходит за счет сокращения поступления йодидов, вводимых с обычной пищей (без специальной йодной нагрузки). Любопытно отметить, что результаты этого опыта были предсказаны нами заранее, что свидетельствует о правильности общих представлений.

9. Влияние бромирования животных на поступление йодидов (I^{131}) в их щитовидную железу

Для выяснения механизма действия брома на щитовидную железу представлялось интересным проследить, как влияет бром на одну из

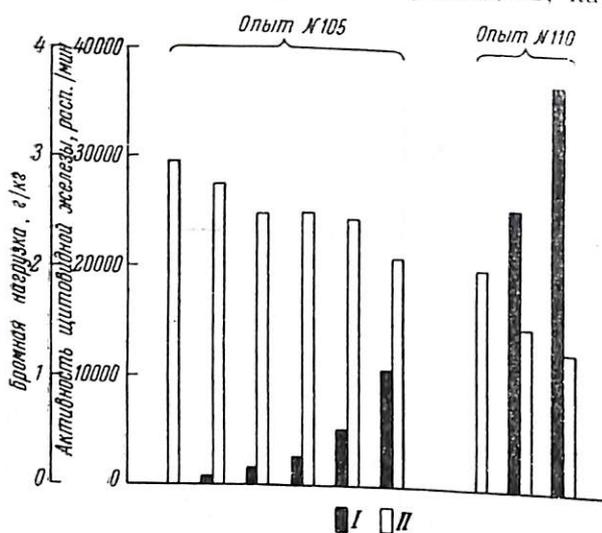


Рис. 50. Влияние предварительного бромирования крыс на поступление йодидов (NaI^{131}) в их щитовидную железу

I — бромная нагрузка; II — содержание I^{131} в ткани железы (в *расп./мин*.)

екции животных убивали декапитацией и измеряли активность их тканей. Исследовались следующие ткани: кровь, щитовидная железа, гипофиз, нервы, большие полушария, средний мозг, мозжечок, продолговатый

Влияние предварительного бромирования крыс на поступление йода (I^{131}) в их щитовидную железу

Условия содержания животных	№ опыта и дата			№ 65, 15.VI 1955 г.			№ 66, 16.VI 1955 г.			№ 105, 18-23.VI 1956 г.					
	Число животных			Контроль			Опыт			Контроль			Опыт		
	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	10	10	10	10
Длительность бромирования	19 час.			17 час.			5 суток								
Суточная доза $NaBr$, мг	2,5	5,0	40,0	0	2,5	5,0	10,0	20,0	40,0	0	2,5				
Общее количество введенного $NaBr$, мг	2,5	5,0	10,0	0	2,5	5,0	10,0	20,0	40,0	0	2,5				
То же, г/кг	0,013	0,025	0,050	0	0,021	0,039	0,080	0,157	0,314	0	0,06				
Количество введенного NaI^{131} , мкюри/кг	0,063			0,066			17 час.			16 час.					
Длительность йодирования	19 час.			17 час.											
Вес животных, средний, г	195	197	200	121	120	127	125	127	127	195±4,5	195±4,7	180-220	29±1,9	20-51	
Пределы колебаний, г	—	—	36	117-127	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Средний вес щитовидной железы, мг	14	25	—	10-12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Пределы колебаний, мг	—	—	—	100	118%	109%	109%	109%	127%	100	117,9%	—	—	—	—
Средний вес щитовидной железы (в % к контролю)	—	—	—	40 500	63 100	44 400	37 700	37 500	34 900	29 800±1 930	27 760±1 492	—	—	—	—
Активность 100 мг ткани щитовидной железы, расп/мин	22 000	24 900	21 000	39 200-42 300	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
$M \pm m$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Пределы колебаний активности желез, расп/мин	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
$M_{diff} \pm m_{diff}$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
$r = \frac{M_{diff}}{m_{diff}}$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Средняя активность желез (% к контролю)	—	—	—	100	106,4%	109,6%	93,1%	93,6%	86,2%	100	93,1%	—	—	—	—

мости. Эффективность счета β -излучения J^{131} на нашей установке составляла 25%.

Активность, свидетельствующая о присутствии радиоактивного йода, была обнаружена только в щитовидной железе. Во всех остальных тканях активность была равна 0, что указывало на отсутствие в них J^{131} . Данные о влиянии предварительного бромирования животных на поступление радиоактивного йода в их щитовидную железу, полученные во всех опытах, представлены в табл. 112 и частично — на рис. 50.

Из табл. 112 видно, что бромирование животных вызывает у них некоторое увеличение веса щитовидной железы. Поступление йодидов (J^{131}) в железу по мере увеличения бромной нагрузки постепенно уменьшается. Вначале это уменьшение выявляется в виде тенденции, а затем, с увеличением количества вводимого брома, становится статистически достоверным.

Начиная эту серию опытов, мы, исходя из наших предыдущих экспериментальных данных и теоретических предположений, ожидали именно такого эффекта. Однако в первых опытах этой серии его выявлению мешал очень большой индивидуальный разброс данных, и только в опыте № 110, проведенном на однолинейных животных (крысах), были получены статистически вполне достоверные данные. В этом опыте были применены очень большие бромные нагрузки: по 560—800 мг NaBr за 9 дней на крысу весом в 200 г. При этом наблюдалось уменьшение поступления J^{131} в щитовидную железу соответственно до 69,6 и 62,2% от нормы, принятой за 100%. Так как степень достоверности (r) при этом была равна 6,5 и 7,5, стало ясно, что вполне достоверная разница могла бы быть получена и при значительно меньших дозах NaBr. Данные опыта № 105 при нагрузке в 200 мг NaBr подтверждают это положение (табл. 112).

Приведенные факты свидетельствуют о том, что введение бромидов животным препятствует поступлению J^{131} (а следовательно, и обычного йода) в их щитовидную железу. Причем степень этого воздействия может быть дозирована, так как она зависит от бромной нагрузки. Совершенно естественно, что введение бромидов, ограничивающее поступление йодидов в щитовидную железу, влечет за собой ряд изменений в функциональном состоянии железы и, в частности, в количестве выделяемого ею гормона, что, как известно, имеет непосредственное отношение к интенсивности обмена в животном организме.

10. Влияние бромирования животных на поступление бромидов (меченных Br^{82}) в их щитовидную железу

При изучении влияния бромного фона на распределение Br^{82} в организме животных было найдено, что как при одноразовой даче бромидов, так и при длительном бромировании поступление радиоактивного брома в щитовидную железу уменьшается. Так, в опыте № 12 трем половозрелым крысам были предварительно введены разные дозы NaBr, двум контрольным животным бромид не вводили. Через 4 часа подопытным и контрольным животным было введено по 1 мл раствора радиоактивного брома с активностью 4,87 мккюри и с содержанием (согласно паспорту) 0,92 мг NaBr. Через 18 час. 30 мин. крысы были убиты декапитацией, после чего определялась активность их щитовидной железы и крови. Полученные данные представлены в табл. 113 и на рис. 51.

Из табл. 113 и рис. 51 видно, что у взрослых крыс весом 180—190 г по мере увеличения бромной нагрузки вес щитовидной железы возрастает с 18—20 мг до 30—34 мг, т. е. на 68%. Относительная активность

щитовидной железы с повышением бромной нагрузки закономерно уменьшается — с 2,55 до 1,73, т. е. на 32,2%. Следовательно, предварительное бромирование тормозит поступление в щитовидную железу вновь вводимых бромидов. В других органах и тканях (см. главу IX,

Таблица 113

Влияние бромной нагрузки на вес щитовидной железы у половозрелых крыс и количество поглощенного ею радиоактивного брома

№ животного	Условия содержания животного	Вес животного, г	Бромная нагрузка			Вес щитовидной железы, мг	Активность Br ⁸²		Относительная активность	
			введено животному NaBr, мг				в 100 мг щитовидной железы, расп./мин.	в 100 мг крови, расп./мин.	ткани щитовидной железы	% к контролю
			специальная бромная нагрузка	в качестве носителя	всего					
5	Контроль	190	0	0,92	0,92	20	3814	1475	2,59	100
4	»	180	0	0,92	0,92	19	4341	1730		
3	Бромирование	190	2,57	0,92	3,49	30	3353	1580	2,51	83,1
2	То же	190	5,15	0,92	6,07	33	3058	1535		
1	»	190	10,30	0,92	11,22	34	3323	1888	1,73	67,8

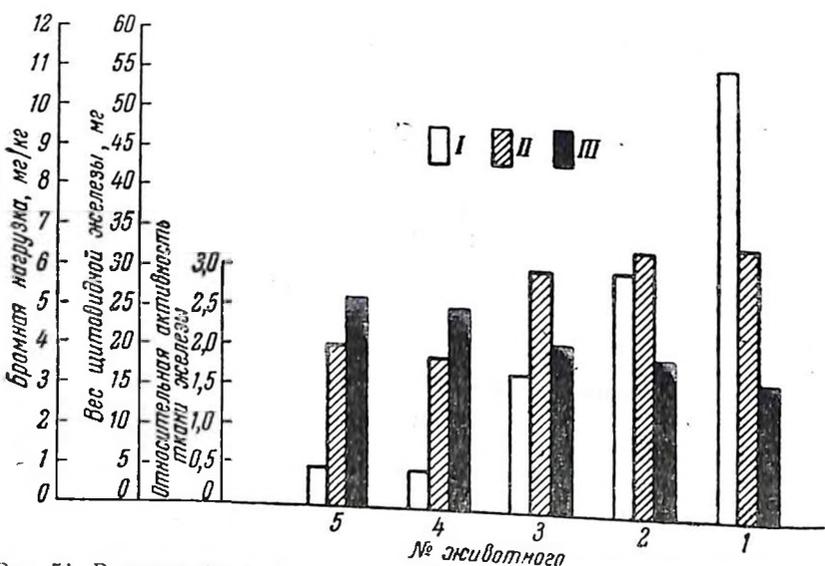


Рис. 51. Влияние бромной нагрузки (I) на вес щитовидной железы (II) половозрелых белых крыс и на количество поглощенного ею радиоактивного брома (III)

табл. 65) этого нет. Однако столь ярко выраженный эффект действия бромирования на поступление бромидов (Br⁸²) в щитовидную железу наблюдается не всегда. Так, в опыте № 78а четырем неполовозрелым крысам-самцам весом в 120—135 г вводили по 5 мг NaBr в течение 5 дней, двум контрольным крысам бром не вводили. За 17 час. до убоя был введен раствор NaBr⁸² с активностью 16 мкюри/кг, содержащий

0,23 мг/кг обычного брома. Полученные данные представлены в табл. 114.

Таблица 114

Влияние предварительного бромирования неполовозрелых самцов белых крыс на вес щитовидной железы и поступление в нее радиоброма

№ крысы	Условия содержания животного	Вес животного, г	Бромная нагрузка	Вес щитовидной железы, мг	Относительная активность ткани щитовидной железы
			введено животному NaBr, мг		
9	Контроль	135	0	14	0,58 } 0,63
10	»	120	0	13	
1	Бромирование	120	5×5=25	13	0,51 } 0,61
2	»	120	5×5=25	14	
3	»	130	5×5=25	13	
4	»	125	5×5=25	15	

Из табл. 114 видно, что у неполовозрелых подопытных крыс не произошло никаких изменений ни в весе, ни в относительной активности щитовидной железы. Указанная дозировка (по 5 мг NaBr в день в течение 5 дней на крысу весом в 125 г) в данном опыте оказалась неэффективной.

Гиперплазия щитовидной железы, наблюдаемая, как правило, у белых крыс в ответ на введение им бромидов не является стандартной реакцией; она может и отсутствовать. По-видимому, это связано с различным функциональным состоянием щитовидной железы, а также и других эндокринных желез, в частности, половых. Что касается количества поглощенных йодидов (J^{131}) или бромидов (меченных Br^{82}) на единицу веса железы, то в гиперплазированных железах она, как правило, уменьшается.

Полученные данные представляют исключительно большой теоретический и практический интерес для обоснования бромной терапии. Конечно, они нуждаются в уточнении на клиническом материале. Однако, уже и сейчас можно сказать, что разница в отношении к бромиду отдельных индивидуумов обуславливается в основном неодинаковой реакцией их щитовидной железы на введение бромидов. Что касается количественной стороны то, как указывалось выше, величина бромной нагрузки очень влияет на количество йодидов, поступающих в щитовидную железу. Возможно, что именно в той или иной степени подавления поступления йодидов в щитовидную железу, а следовательно и в выделении ею гормона, имеющего непосредственное отношение к интенсивности обмена, кроется основа строго индивидуального количественного подхода к дозировке брома, имеющей, согласно И. П. Павлову, М. К. Петровой и другим, важнейшее значение для успеха бромной терапии.

11. Влияние йодирования животных на поступление бромидов (меченных Br^{82}) в их щитовидную железу

Для уточнения вопроса об обмене брома в животном организме была поставлена серия опытов, в которой изучалось влияние предварительного йодирования животных на поступление бромидов (радиоактивного брома) в щитовидную железу. Методика постановки опытов была следующей: подопытным белым крысам в течение нескольких дней подкожно вводили раствор NaI. Дозировки NaI в разных опытах были неодинаковы: 0,17, 10,0, 16,0 и 33,9 мг/кг. Контрольным животным йодид не вводили. Затем, за 16—17 час. до убоя, всем животным подкожно

Влияние предварительного йодирования крыс на поступления бромидов (меченных Br^{82}) в щитовидную железу

Условия содержания животных	№ 71, 13—16.VII 1955 г.		№ 72, 19—23.VII 1955 г.		№ 69, 25—28.VI 1956 г.		№ 786, 24—28.X 1955 г.	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Число животных	4	5	5	5	3	3	3	4
Длительность йодирования (в сутках)	—	2	—	3	—	3	—	4
Суточная доза NaI , мг	0	0,01	0	0,5	0	1,0	0	1,0
Общее количество введенного NaI , мг	0	0,02	0	1,5	0	3,0	0	4,0
То же, мг/кг	0	0,17	0	10,0	0	16,0	0	33,9
Введено Br^{82} , мкюри/кг	16,0	20,4	20,4	16,36	16,36	16,36	16,0	16,0
Введено обычного брома, мг/кг	0,46	15,5	15,5	5,84	5,84	5,84	0,23	0,23
Длительность пребывания Br^{82} в организме, час	16	16	16	17	17	17	17	17
Средний вес животного, г	$115,5 \pm 0,41$	$115,2 \pm 0,32$	$147,0 \pm 2,63$	$147,6 \pm 0,99$	$189,3 \pm 5,37$	$187,3 \pm 1,47$	$121,6 \pm 7,27$	$118,7 \pm 3,15$
Средний вес щитовидной железы, мг	$12,5 \pm 0,87$	$9,6 \pm 0,40$	$17,6 \pm 0,68$	$16,8 \pm 0,49$	$21,3 \pm 0,09$	$25,3 \pm 1,82$	$11,6 \pm 1,80$	$13,3 \pm 1,40$
$M \pm m$	$2,9 \pm 0,90$	$2,9 \pm 0,90$	$0,8 \pm 0,95$	$0,8 \pm 0,95$	$4,0 \pm 1,82$	$4,0 \pm 1,82$	$1,7 \pm 2,28$	$1,7 \pm 2,28$
$M_{diff} \pm m_{diff}$								
$r = \frac{M_{diff}}{m_{diff}}$	3,2	3,2	0,84	0,84	2,19	2,19	0,74	0,74
% к контролю	100	76,8%	100	94,4%	100	118,8%	100	114,6%
Средняя относительная активность ткани щитовидной железы $M' \pm m'$	$1,44 \pm 0,12$	$0,97 \pm 0,16$	$0,79 \pm 0,04$	$0,71 \pm 0,05$	$1,26 \pm 0,12$	$0,64 \pm 0,06$	$0,68 \pm 0,06$	$0,42 \pm 0,01$
$M'_{diff} \pm m'_{diff}$	$0,17 \pm 0,11$	$0,17 \pm 0,11$	$0,08 \pm 0,06$	$0,08 \pm 0,06$	$0,62 \pm 0,13$	$0,62 \pm 0,13$	$0,26 \pm 0,06$	$0,26 \pm 0,06$
$r = \frac{M'_{diff}}{m'_{diff}}$	0,94	0,94	1,33	1,33	4,77	4,77	4,33	4,33
% к контролю	10	85,9%	100	89%	100	54%	100	61,7%

вводили раствор радиоактивного брома. В дальнейшем измерялась активность их тканей. Все условия опытов (71, 72, 69 и 786), расположенных в порядке увеличения йодной нагрузки, а также полученные данные о весе и относительной активности щитовидной железы, представлены в табл. 115. Данные об относительной активности желез с указанием пределов индивидуальных колебаний изображены на рис. 52.

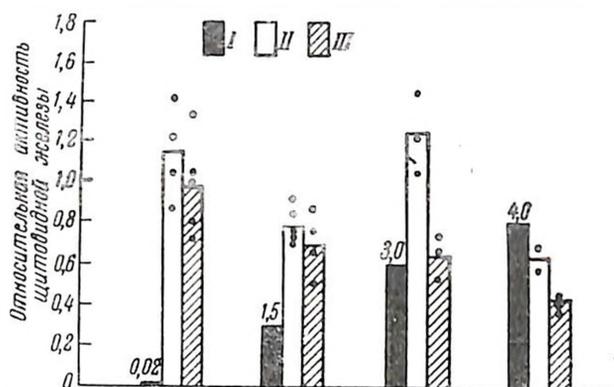


Рис. 52. Влияние различных доз NaI на поступление бромидов (меченных Br^{82}) в щитовидную железу белых крыс. (Данные 4-х опытов).

I — нагрузка NaI (в мг); II — контроль, III — опыт (предварительное йодирование)

Полученные в этих опытах данные об относительной активности гипофиза, больших полушарий, среднего мозга, мозжечка и продолговатого мозга не приведены, так как в опыте и контроле они были совершенно одинаковы.

Из табл. 115 и рис. 52 видно, что предварительное йодирование животных тормозит поступление брома (Br^{82}) в их щитовидную железу, так как относительная активность щитовидной железы уменьшается при малых нагрузках — до 85—89%, при больших (дозы в 1 мг NaI в день на крысу, опыты № 69 и 786) — до 54—61,7% по сравнению с нормой. В последних случаях уменьшение вполне реально и статистически достоверно, так как $t > 3$.

При изучении воздействия йодирования животных на обмен брома в щитовидной железе особый интерес представляло выяснение влияния вводимого йода на внедрение Br^{82} в белковую фракцию ткани щитовидной железы. Для решения этого вопроса было проведено фракционирование тканей щитовидных желез 4-х контрольных и 5-ти подопытных крыс из опыта № 72 по методу, описанному в главе XI. Полученные данные, рассчитанные на 100 мг ткани, представлены в табл. 116.

Таблица 116

Влияние йодирования крыс на содержание Br^{82} в органической и неорганической фракции из ткани их щитовидных желез через 16 час. после введения радиоактивного брома

Щитовидные железы крыс	Активность			
	белковой фракции		неорганической фракции	
	расп/мин	%	расп/мин	%
Контрольных	182	10,9%	1490	89,1
Йодированных	95	5,5	1640	94,5

Таблица 117

Поступление йода (J^{131}) в щитовидную железу контрольных и предварительно йодированных крыс

	Контроль						Опыт (йодирование)					
	1	3	5	Среднее	Принято за 100%	2	4	6	7	8	Среднее	% к контролю
Опыт 70, 2-5/VIII 1955 г.												
№ животного	174	170	177	173,6	100	167	174	173	163	170	169,4	97,6
Введено NaJ, мг	19	19	21	19,6	100	19	19	21	27	20	21,0	112,2
Введено J^{131} , мккюри/кг	252	178	307	246	100	7	4	12	27	6	11,2	
Вес животного, г	5100	3605	5694	4799	100	142	83	219	385	115	189	3,96
Вес щитовидной железы, мг												
Скорость счета всей щитовидной железы, имп/мин												
Активность 100 мг щитовидной железы, расп/мин												

Из табл. 116 видно, что йодирование животных значительно снижает поступление $Bг^{82}$ в органическую фракцию ткани щитовидной железы: содержание $Bг^{82}$ в белковой фракции у йодированных животных было вдвое ниже, чем у контрольных (5,5% вместо 10,9%).

12. Влияние йодирования животных на поступление йодидов (J^{131}) в их щитовидную железу

Для завершения изучения взаимодействия бромидов и йодидов в щитовидной железе было необходимо исследовать влияние предварительного йодирования животных на поступление йодидов (J^{131}) в щитовидную железу.

При проведении опыта № 70 пяти подопытным белым крысам было введено по 3,0 мг. NaJ (по 1 мг в течение 3 дней). Трех контрольным животным NaJ не вводили. За 18 час. до убоя подопытным и контрольным крысам был введен J^{131} с активностью 0,069 мккюри/кг (без носителя). Крысы были убиты декапитацией и у них были взяты щитовидные железы для определения активности. Эффективность счета была 26%. Полученные данные представлены в табл. 117.

Из табл. 117 видно, что предварительное йодирование животных, как и следовало ожидать, ведет к очень значительному снижению поступления J^{131} в щитовидную железу — до 3,96% по сравнению с контролем, принятым за 100%. Данные о скорости счета щитовидных желез контрольных и подопытных животных изображены на рис. 53. В этом опыте, как и в ранее описанных (№ 69, 71, 72 и 78б, см. табл. 115), при применявшихся дозировках NaJ, не наблюдалось статистически достоверных сдвигов в весе щитовидной железы.

В дополнение к изложенному, приведем данные одного из наших ранних опытов (№ 7 от 14.X 1953 г.), в котором 5 крысам был введен препарат бромистого натрия, меченный $Bг^{82}$, содержащий,

как выяснилось при анализе кривой распада, следы J^{131} . Полученные в этом опыте данные об относительной активности некоторых тканей изображены на рис. 54. Из рис. 54 видно, что относительная активность щитовидной железы была очень высокой — 19,6 по сравнению с активностью крови, принятой равной 1,0. Измерения активности препаратов щитовидной железы в течение нескольких дней позволили по периоду полураспада с достоверностью установить наличие изотопа йода (J^{131}). В препарате, введенном животным, примесь J^{131} была ничтожно мала, однако в щитовидной железе этот йод аккумулялировался и обнаружить его было чрезвычайно легко. Особого внимания заслуживает факт довольно высокой относительной активности гипофиза

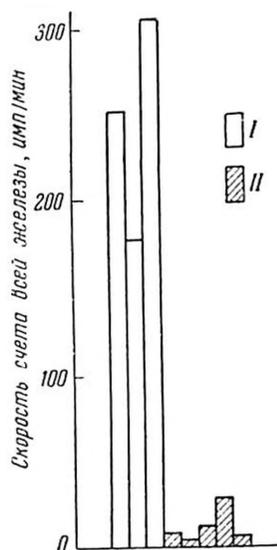


Рис. 53. Влияние подирования животных (белых крыс) на поступление иодидов (NaJ^{131}) в их щитовидную железу

I — контроль; II — предварительное иодирование

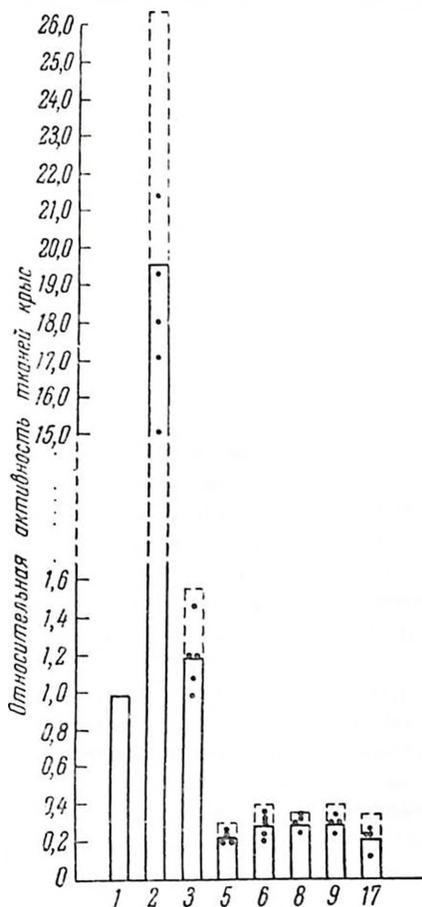


Рис. 54. Избирательное поглощение йода — J^{131} тканью щитовидной железы и гипофиза белых крыс:

I — кровь; 2 — щитовидная железа; 3 — гипофиз; 5 — большое полушарие; 6 — средний мозг; 8 — мозжечок; 9 — продолговатый мозг; 17 — мышцы

(1,19), что также было обусловлено наличием следов J^{131} во введенном препарате радиоактивного брома. В других исследованных тканях — больших полушариях, среднем мозге, мозжечке, продолговатом мозге и в мышцах — были обнаружены значения относительной активности, обычные для распределения в них $Bг^{82}$, следы радиоактивного йода в этих тканях отсутствовали. Данные этого опыта показывают, что при некоторых условиях (J^{131}) может избирательно накапливаться и в гипофизе.

13. Центральная нервная система и обмен брома в щитовидной железе

Изучение влияния центральной нервной системы на деятельность эндокринных желез и, в частности, на деятельность щитовидной железы, представляет значительный интерес и ему посвящена довольно боль-

шая литература. Существенное значение имеет вопрос о том, зависит ли обмен брома в щитовидной железе от центральной нервной системы и, в частности, от деятельности больших полушарий.

В настоящее время представляется несомненным, что в ряде случаев бромиды оказывают прямое действие на отдельные органы и ткани без посредства больших полушарий. Таково, например, эффект действия брома на спинномозговую рефлекс обезглавленных лягушек в опытах по Тюрку (см. главу VII). Таково же действие брома на возбудимость сетчатки изолированного глаза лягушки при замене хлоридов на бромиды в растворе Рингера (Цофина, 1960). О том же свидетельствуют и опыты Бернулли (1913) по влиянию брома на набухание тканей. Как показывают наши исследования, динамика поступления, характер распределения и степень накопления бромидов в щитовидной железе говорят о непосредственном, прямом действии бромидов (а также и других галондов) на щитовидную железу. Галонды входят в щитовидную железу («фильтруются из крови», как говорят Бауман и его соавторы) и оказывают на нее, вернее, на ее иодный обмен, специфическое действие.

Бром, как показано выше, прямо поступает в щитовидную железу наряду с йодом, вследствие сходства в свойствах этих элементов. В дальнейшем бром частично вытесняет йод из его соединений в щитовидной железе, а также препятствует поступлению в нее вновь вводимого в организм неорганического йода.

Специально поставленные нами исследования, имевшие целью выявить связь между функциональным состоянием центральной нервной системы и какой-либо стороной бромного обмена, убедительно показали, что такая связь отсутствует. При самых разнообразных функциональных состояниях центральной нервной системы, вызванных различными физиологическими состояниями организма (физическое утомление, длительная бессонница, наркотическое возбуждение и сон, болевое раздражение, тонические или клонические судороги и запредельное торможение), обмен брома не претерпевал никаких изменений: не менялось ни содержание присутствующего, ни распределение вновь вводимого брома, не происходило перераспределения или изменения интенсивности его обмена.

14. Выводы

1. Содержание брома в щитовидной железе обычно бывает выше, чем в других тканях. В связи с более интенсивным, чем у других тканей поглощением брома щитовидной железой содержание его в железе обычно выше, чем в крови. При этом, как правило, наблюдается гиперплазия железы.

2. В щитовидной железе часть брома (по нашим данным, от 1,5 до 23,6%) находится в белковосвязанной форме, в отличие от других тканей, где весь бром находится в ионной форме.

3. Щитовидная железа избирательно относится ко всем элементам VII группы периодической системы, включая подгруппу марганца: фтор, хлор, бром, йод, астатин, марганец, технеций и рений аккумулируются в железе в десятки и сотни раз в больших количествах, чем в крови. При этом галоиды — фтор, хлор, бром, астатин, а также CNS-ион — вызывают уменьшение содержания йода в железе, в результате чего развивается ее гиперплазия. Элементы подгруппы марганца (марганец, технеций и рений), хотя и аккумулируются в щитовидной железе в довольно большой степени, затем быстро экскретируются, а потому и не оказывают влияния ни на вес щитовидной железы, ни на ее йодный обмен.

4. При экспериментальном гипертиреозе, вызванном у морских сви-

пок введенным тиреотропного гормона, у них наблюдается значительное увеличение как веса щитовидной железы (до 195—218% по сравнению с нормой, принятой за 100%), так и относительной активности в ней брома (от 1,11 до 2,78 по сравнению с нормой, принятой за 1,00).

5. Содержание брома в щитовидной железе у людей при различных формах тиреотоксикоза значительно выше (в 2,2 раза), чем в норме. При лечении тиреотоксикоза бромидами наблюдается значительная аккумуляция брома в щитовидной железе.

6. Количество белковосвязанного брома (меченного Br^{82}), выраженное в процентах к его общему количеству в щитовидной железе, не остается постоянным — при гипертиреозе оно очень незначительно уменьшается, тогда как предварительное бромирование резко снижает поступление брома (Br^{82}) в белковую фракцию ткани железы.

7. У крыс, кормленных метилтиоурацилом, наблюдается резкое увеличение веса щитовидной железы — до 268—400% по сравнению с нормой, принятой за 100%. При этом степень гиперплазии щитовидной железы зависит от дозы введенного метилтиоурацила. Общее количество йода (J^{131}), поступающее в щитовидную железу крыс, кормленных метилтиоурацилом, резко уменьшается (до 5,9% по сравнению с нормой, принятой за 100). Наряду с этим несколько уменьшается и процентное содержание радиоактивного йода в белковой фракции ткани щитовидной железы (с 93,1 до 82,6%). Общее количество брома (Br^{82}), поступающее в щитовидную железу крыс, кормленных метилтиоурацилом, значительно увеличивается по сравнению с нормой (до 143—227%). Это увеличение происходит за счет задержки поступления обычного йода в щитовидную железу, блокированную метилтиоурацилом. Процентное содержание брома (Br^{82}) в белковой фракции ткани щитовидных желез крыс, кормленных метилтиоурацилом, уменьшается (с 7,6 до 1,8%, с 1,2 до 0,6%).

8. Введение бромидов в организм животных тормозит поступление йодидов в их щитовидную железу. В связи с этим в железе ощущается йодная недостаточность, степень которой зависит от величины бромной нагрузки.

9. Предварительное бромирование животных тормозит поступление в щитовидную железу вновь вводимых бромидов (меченных Br^{82}). Величина эффекта зависит от бромной нагрузки.

10. Введение йодидов в организм животных тормозит поступление бромидов (меченных Br^{82}) в их щитовидную железу. Этот эффект возрастает по мере увеличения йодной нагрузки. Существенно, что предварительное йодирование животных тормозит поступление радиоактивного брома в белковую фракцию ткани щитовидной железы.

11. Предварительное йодирование животных резко тормозит поступление вновь вводимых йодидов (J^{131}) в щитовидную железу. Этот эффект в очень большой степени зависит от величины йодной нагрузки.

12. При введении значительных количеств J^{131} в организм животных, его избирательное поглощение наблюдается не только в щитовидной железе, но и в гипофизе.

Часть четвертая

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глава XIII

ВЫВОДЫ И ОБОБЩЕНИЯ

При подведении итогов настоящей работы целесообразно сначала свести воедино выводы, приведенные в различных главах, а затем, обобщая, извлечь из них важнейшее.

На основании изучения и сопоставления некоторых физических, химических и физико-химических свойств элементов VII группы периодической системы было отмечено, что свойства хлористых, бромистых и йодистых соединений, как неорганических, так и органических, изменяются однотипно. Все различия в свойствах указанных соединений носят чисто количественный характер; качественные различия отсутствуют. Бром занимает промежуточное место между хлором и йодом, при этом по одним свойствам он ближе к хлору, а по другим — к йоду. Данные, касающиеся поведения бромидов в биологических системах, говорят о том, что и в этом случае указанное положение остается в силе.

Данные, приводимые в главе по биогеохимии брома, позволяют отметить следующие моменты, существенные для понимания роли брома в животном организме. Бром, принадлежащий к группе рассеянных элементов, содержится в морской и пресной воде, в животных и растительных организмах, а также в почвах, илах, торфах и т. д. В качестве микроэлемента бром присутствует повсеместно, во всех субстратах живой и неживой природы.

Содержание брома, так же как и хлора, которому он сопутствует, в водах различного происхождения (морская — из океанов и изолированных морских бассейнов, озерная, речная, колодезная, из атмосферных осадков и т. д.) колеблется в очень широких пределах. В водах мирового океана содержание брома обычно приближается к $6,66 \cdot 10^{-3}\%$, а значение Cl/Br коэффициента — к 293. Во внутренних морях содержание брома колеблется в пределах от $1,48 \cdot 10^{-4}\%$ (Азовское море) до $1,83 \cdot 10^{-2}\%$ (залив Кара-Богаз-Гол); в широких границах варьирует в них и значение Cl/Br коэффициента. В пресных водах брома содержание брома колеблется от $8,3 \cdot 10^{-8}\%$ до $1,40 \cdot 10^{-5}\%$, в озерах — от $1,27 \cdot 10^{-7}\%$ до $1,01 \cdot 10^{-6}\%$. В атмосферных осадках содержание брома колеблется от $8,8 \cdot 10^{-8}\%$ до $1,2 \cdot 10^{-6}\%$.

В воздухе содержание брома колеблется от $2 \cdot 10^{-7}\%$ (в континентальных областях) до $3 \cdot 10^{-6}\%$ (в приморских областях).

В связи с неодинаковым значением Cl/Br коэффициента в морской воде различного происхождения, разным бывает и содержание брома в поваренной соли. Так, в галите ($NaCl$), полученном при выпарива-

нии морской воды океанов и открытых морей (где Cl/Br коэффициент = 293), на каждые 100 г хлора приходится 0,31 г брома. В зависимости от генезиса каменной соли содержание в ней брома также бывает различным.

Содержание брома в организмах обычно колеблется в пределах от 10^{-3} до 10^{-5} весовых процентов, что свидетельствует о концентрировании брома в биологических системах. Некоторые виды морских и пресноводных водорослей избирательно поглощают бромиды из окружающей водной среды, накапливая их иногда в очень значительной степени. Очень интересна в этом отношении пресноводная водоросль *Cladophora sauteri* Kütz., в которой брома содержится в 80 тыс. раз больше, чем в окружающей ее воде. Среди наземных растений также есть такие, которые содержат большие количества брома. Особенно много брома содержится в дынях и томатах (соответственно — 9,11 мг и 4,15 мг брома на 10 г сухого вещества). Вообще следует отметить, что содержание брома в различных пищевых продуктах варьирует в весьма широких пределах.

Среди животных также есть виды, избирательно концентрирующие бром. Таковы представители многих видов из отряда Anthozoa. В отношении концентрирования брома организмами, как и по ряду других свойств, этот элемент занимает промежуточное место между йодом, который накапливается некоторыми организмами в весьма значительной степени, и хлором, для которого это свойство едва выражено.

Имеющиеся биогеохимические данные показывают, что при оценке содержания брома в животном организме, прежде всего должно быть определено количество брома в потребляемых им продуктах питания и в воде. Для людей еще большее значение имеет количество потребляемой поваренной соли, так как в норме именно она является главным источником брома в организме.

Весь присутствующий в организме бром имеет алиментарное происхождение — никакого депо брома в организме нет. Следовательно, содержание брома в организме определяется количеством брома, вводимым извне с пищей, питьем и воздухом, и количеством брома, выводимым из организма с различными экскретами — мочой, потом, калом, молоком. При упадке питания или при усилении диуреза наблюдается уменьшение содержания брома в организме.

Закономерности, лежащие в основе распределения бром-ионов между растворами и кристаллами, наряду с законами, управляющими диффузией, должны быть приняты во внимание при глубоком анализе процессов, происходящих в биологических системах. Сведения о свойствах галоидов и их соединений, приведенные нами в сравнительном аспекте, позволяют с новой точки зрения подойти к рассмотрению вопросов, касающихся содержания и обмена брома в организме, условий сосуществования брома с хлором и йодом, и, в частности, факторов, влияющих на величину Cl/Br коэффициента в крови и других жидкостях организма.

Работами школы И. П. Павлова было установлено, что бром, примененный в соответствующей дозировке, снимает гипнотическое состояние, содействует выработке дифференцировочного торможения, излечивает у животных «срывы» высшей нервной деятельности, содействует восстановлению нормальных соотношений в нервной системе, пострадавшей в результате перенапряжения тормозного процесса. На основании полученных фактов И. П. Павлов пришел к выводу, что бром имеет специфическое отношение к тормозному процессу. Кроме того, было найдено, что, чем слабее тип нервной системы животного, тем меньшие дозы брома следует применять.

Наряду с этим И. П. Павлов неоднократно отмечал прямую связь, существующую между действием бромидов и восстановительным и ассимиляционными процессами, происходящими в организме, а также зависимость течения этих процессов от общего состояния животного.

В ряде исследований было показано, что условнорефлекторная деятельность животного обуславливается рядом внутренних и внешних факторов. Особенно резкие нарушения условнорефлекторной деятельности наблюдаются при патологических сдвигах в эндокринной системе. Так, кастрация животных сопровождается резким изменением характера их нервной деятельности, и именно в сторону ее ослабления. Аналогичные изменения нервной деятельности наблюдаются также при старении животного, связанном с ослаблением или прекращением функционирования половых желез. Наоборот, перевязка семенного канала оказывает на нервную систему дряхлеющего животного (собака М. К. Петровой «Бек») временное тонизирующее, восстанавливающее действие. Течка, беременность, лактация, климактерический период также вызывают сдвиги в условнорефлекторной деятельности животных. Тиреоидэктомия обуславливает резкое нарушение условнорефлекторной деятельности животных. Общеизвестны нарушения высшей нервной деятельности при гипер- или гипофункции щитовидной железы: в сторону усиления раздражительных процессов — при тиреотоксикозе или в сторону чрезвычайной заторможенности нервной деятельности — при микседеме. Наряду с этим известно, что гипертиреоз сопровождается повышением, а микседема — понижением интенсивности обмена, что в первую очередь отражается на величине основного обмена.

При изучении влияния бромидов на некоторые физиологические процессы были получены следующие данные. На холоднокровных животных было показано, что галоиды, введенные в организм лягушки, оказывают задерживающее действие на проявление судорожного эффекта, вызванного отравлением стрихнином. Наименьший эффект наблюдается при применении хлоридов, наибольший — при применении йодидов. Бромиды занимают промежуточное положение. Таким образом, по силе проявления эффекта, задерживающего судороги, галоиды располагаются в ряд $Cl < Br < J$.

Галоиды, будучи введены в организм спинальной лягушки, оказывают тормозящее влияние на спинномозговые рефлексы. Латентный период сгибательного рефлекса лапки лягушки при погружении ее в кислоту значительно удлиняется. Бромиды вызывают затормаживание рефлекса в значительно большей степени, чем хлориды, но эта разница носит чисто количественный характер.

Возбудимость ганглиозных клеток сетчатки изолированного глаза лягушки значительно возрастает (а не тормозится!) при замене $NaCl$ в растворе Рингера на $NaBr$ и в еще большей степени при его замене — на NaJ или на $NaNO_3$. По своему влиянию на процесс возбуждения сетчатки анионы располагаются в следующем порядке: $Cl < Br < J, NO_3$.

Галоиды, примененные в соответствующих концентрациях, вызывают значительное набухание ткани мозга в опытах *in vitro*. Бромиды вызывают большее набухание, чем хлориды. Характер катионов также имеет значение — в растворах калиевых солей ткани набухают больше, чем в растворах натриевых солей.

Изучение содержания брома в животном организме показывает, что бром присутствует в организме, причем уровень содержания брома, диапазон его колебаний, а также характер его распределения по органам и тканям очень сходны у различных млекопитающих животных. Так, например, у собак, согласно данным ряда авторов, содержание

брома в крови колеблется в пределах от 0,17 до 1,71 мг% (см. табл. 50), а у здоровых людей, согласно многочисленным данным, — в пределах от 0,11 до 2,00 мг% (см. табл. 31). Содержание брома в крови не зависит от возраста. Низкие и высокие значения встречаются как у молодых, так и у пожилых людей. Наблюдающиеся иногда различия в содержании брома в крови у детенышей и у взрослых животных (собаки, обезьяны) обусловлены разным характером питания (материнское молоко или смешанное питание), а не какими-то специфическими возрастными особенностями. Содержание брома в крови, а также и в других органах не зависит от пола. Наблюдающиеся иногда небольшие различия несут незначительный характер, так как статистически недостоверны.

По содержанию брома, определенному при помощи микрохимического метода Лейперта — Вацлавска, органы и ткани всех исследованных нами животных (крысы, морских свинок, кроликов, собак и коров) и человека располагаются в определенном порядке. Наиболее высокое содержание брома, как правило, наблюдается в щитовидной железе, где оно бывает выше, чем в крови. Высокое (иногда даже более высокое, чем в щитовидной железе), но изменчивое содержание брома наблюдается в слизистой желудка, а также в мозговом слое почек. Средние количества брома (40—65% содержания брома в крови) обнаруживаются в печени, селезенке, надпочечниках, корковом слое почек, периферических нервах и гипофизе. Малые количества брома (20—30% содержания брома в крови) характерны для различных отделов центральной нервной системы. Меньше всего брома в скелетных мышцах. Существенно, что содержание брома в гипофизе ниже, чем в крови, но выше, чем в других отделах мозга.

Согласно нашим данным, содержание брома в щитовидной железе у женщин и мужчин одинаково и в среднем равно $0,77 \pm 0,06$ мг%. Небольшое различие в средних цифрах (для лиц мужского пола $0,81 \pm 0,05$ мг%, для женщин $0,71 \pm 0,03$ мг%) незначительно, так как статистически недостоверно ($t=1,67$). Важно то, что у человека среднее содержание брома в щитовидной железе ($0,77 \pm 0,06$ мг%) почти в 3 раза выше среднего содержания брома в крови ($0,27 \pm 0,04$ мг%).

При бромных нагрузках содержание брома резко увеличивается как в крови, так и во всех остальных тканях и органах животного и притом — пропорционально содержанию в них брома до бромной нагрузки. Никакого избирательного поглощения вновь вводимого брома в каком-либо органе или ткани не наблюдается. Предварительное введение брома животным вызывает уменьшение количества радиоактивного брома, поступающего в щитовидную железу, что указывает на наличие определенной емкости железы по отношению к бромю. В других тканях подобный эффект отсутствует.

При введении бромидов с терапевтическими целями содержание брома в крови людей (так же, как и в других тканях и органах) повышается и может достигать чрезвычайно больших величин. При длительном введении бромидов, или при разовом приеме больших доз бромных препаратов наступает бромное отравление — бромизм, характеризующееся целым комплексом симптомов, появляющихся в определенной последовательности. Очень сильное бромное отравление вызывает коматозное состояние и смерть.

Содержание брома в крови при бромном отравлении бывает очень высоким, обычно более 200 мг%. Однако, иногда даже при чрезвычайно высоком содержании брома в крови (до 400 мг%), бромное отравление не имеет места. Это зависит от общего состояния организма, интенсивности диуреза и от количества одновременно вводимых хлоридов. Высокое содержание хлоридов препятствует развитию бромного

отравления. Если же отравление уже имеет место, то введение хлоридов является наиболее действенным средством против бромизма. Поступая во все ткани и органы, хлор вытесняет из них бром, как бы «отмывая» от него весь организм. Введение хлоридов повышает диурез, в связи с чем происходит интенсивное выведение бромидов. Существенно, что при излечении бромного отравления хлоридами болезненные симптомы исчезают в порядке, обратном тому, который наблюдается при развитии заболевания.

Изучение с помощью метода меченых атомов распределения вновь вводимых бромидов в организме животных позволило обнаружить следующие закономерности.

Введенные бромиды быстро распределяются в организме животных (у крыс равновесие устанавливается через 1,5—2 час.), а затем надолго задерживаются в крови, что свидетельствует о сравнительно медленном выделении брома, а также о том, что он почти не включается в межклеточный обмен органов и тканей. Способ введения бромидов влияет на уровень содержания брома в крови. Так, у крыс в периферической крови (ее брали из хвоста) уровень брома был наивысшим при внутрисердечном и внутривенном введении, несколько ниже — при подкожном и ниже всего — при введении бромидов *per os*. С первых же минут после введения брома (меченного Br^{82}) в организм животного он распределяется между различными органами и тканями в определенном соотношении. Распределение радиоактивного брома пропорционально содержанию обычного брома в исследуемых тканях. На протяжении небольшого отрезка времени (у белых крыс — в течение 1,5—2 час.) содержание брома (Br^{82}) в тканях постепенно нарастает в связи с продолжающимся его проникновением, затем в течение длительного времени оно остается неизменным, а потом, по мере выведения брома из организма — понижается.

Распределение вновь вводимого брома (Br^{82}) в органах и тканях животного вполне закономерно и однотипно у всех исследованных нами животных (крысы, морские свинки, кролики, собаки). Обычно, если содержание Br^{82} в крови принять за 100%, то большие величины наблюдаются в щитовидной железе, мозговом слое почек, иногда — в слизистой желудка. Средние количества Br^{82} , составляющие 45—65% от содержания его в крови, наблюдаются в гипофизе, периферических нервах, печени, селезенке и других внутренних органах. Малые количества Br^{82} , измеряемые величинами порядка 20—30% от содержания его в крови, — обнаруживаются в различных отделах мозга. Меньше всего Br^{82} находят в скелетных мышцах.

Содержание брома в ферментных элементах крови составляет 70—80% от его уровня в плазме. Содержание брома в спинномозговой жидкости составляет 80—90% от количества его в плазме.

В желудочном соке в норме значение Cl/Br коэффициента несколько выше, чем в плазме крови. Хлористоводородная и бромистоводородная кислоты образуются в нем в количествах, пропорциональных количеству галондов. При недостаточном введении хлоридов и избыточном введении бромидов в желудочном соке могут содержаться очень значительные количества HBr . При поступлении хлоридов в нормальном количестве или при прекращении бромирования очень быстро восстанавливаются нормальные соотношения. Ни о каком вытеснении хлора бромхлор из желудочного сока, а лишь занимают место отсутствующего хлора!

Выделение брома из организма осуществляется главным образом почками и лишь в очень малой степени — с калом, потом, слюной и молоком.

При введении различных количеств бромидов (меченных Br^{82}), характер распределения брома в организме животных не меняется — при больших нагрузках отмечаются пропорционально большие активности. Избирательного накопления вновь вводимого брома в каком-либо органе или ткани не происходит. Наблюдающийся параллелизм между содержанием обычного и радиоактивного брома обуславливает сходство значений удельных активностей разных тканей. Все это, а также постоянство активности крови, и отсутствие перераспределения брома в тканях во времени, свидетельствует об отсутствии глубокого тканевого обмена брома в животном организме. Эти же факты косвенно указывают на то, что бром в организме животных находится в ионной форме.

Постоянство значений относительной активности брома в различных органах и тканях животного служит основой для количественного подхода к изучаемым явлениям. Определив активность Br^{82} в крови, можно на основании наших данных о распределении радиоактивного брома и, соответственно брома — носителя, рассчитать, какое количество вновь введенного брома поступит в тот или иной орган или ткань. Это обстоятельство позволяет предусмотреть и даже количественно учесть величину могущих иметь место физико-химических изменений, обусловленных присутствием брома. С другой стороны, наличие параллелизма в распределении обычного и радиоактивного брома позволяет заменить трудоемкий, а в ряде случаев и невыполнимый из-за малой величины объектов, микрохимический анализ точным радиометрическим методом. Эта замена особенно целесообразна при изучении обмена брома в таких малых объектах как гипофиз или щитовидная железа мелких животных.

При изучении форм химического существования брома в животном организме было установлено следующее. В крови животных бром находится в ионной форме. Иногда (у нас в двух опытах из пяти) в крови можно обнаружить следы белковосвязанного брома: 0,4—1,5% от общего количества брома, присутствующего в крови, измеряемого согласно нашим данным величинами порядка 0,17—0,43 $\text{мг}\%$.

В щитовидной железе у всех исследованных нами животных (крысы, морские свинки, кролики, собаки) большая часть брома присутствует в ионной форме. Однако, наряду с этим в щитовидной железе всегда имеется и белковосвязанный бром, количество которого очень варьирует у отдельных животных.

В гипофизе бром находится в ионной форме. Прямыми опытами мы установили, что в гипофизе отсутствует как белковосвязанный бром, так и другие органические, недиагностируемые соединения этого элемента. Относительно низкое содержание брома в гипофизе (50—65% от содержания его в крови) и притом в ионной форме, а также малые размеры железы не позволяют рассматривать гипофиз как депо брома в организме и как железу, регулирующую бромный обмен. В связи с этим гипотеза Цондека и Бира об особой роли гипофиза в бромном обмене животного организма должна быть признана несостоятельной.

Пользуясь при проведении опытов препаратами радиоброма, обладающими средней удельной активностью, мы обнаружили, что в больших полушариях весь бром находится только в ионной форме. Недиагностируемого брома в ткани больших полушарий мы не нашли. Однако не исключена возможность, что при проведении опытов с препаратами радиоброма, обладающими очень высокой удельной активностью (в пределе — без носителя), в ткани мозга удастся обнаружить некоторое число больших молекул (белков или липидов), меченных Br^{82} .

В периферических нервах бром находится в ионной форме. Однако при наличии небольшого количества белковосвязанного брома в крови

эта форма брома в виде следов может быть обнаружена также и в ткани периферических нервов.

В слизистой желудка весь бром находится в ионной форме.

Особенно интересные данные были получены в результате детального изучения обмена брома в щитовидной железе. Оказалось, что содержание обычного брома в железе (и поступление радиоактивного брома) обычно бывает выше, чем в других тканях, и, что особенно существенно — выше чем в крови. Как уже указывалось, часть брома в железе (по нашим данным, от 1,5 до 23,6%) находится в белковосвязанной форме, в отличие от других тканей, где весь бром находится в ионной форме. Следует отметить, что щитовидная железа избирательно относится ко всем элементам седьмой группы периодической системы, включая подгруппу марганца. Фтор, хлор, бром, йод, астатин, марганец, технеций и рений аккумулируются в железе в количествах, в десятки и сотни раз превосходящих их содержание в крови. При этом галоиды — фтор, хлор, бром, астатин, — а также CNS-ион вызывают уменьшение содержания йода в железе, в результате чего развивается ее гиперплазия. Элементы подгруппы марганца — марганец, технеций и рений, — хотя и аккумулируются в щитовидной железе в довольно большой степени, но затем быстро экскретируются, а потому и не оказывают влияния ни на размеры щитовидной железы, ни на ее йодный обмен.

При экспериментальном гипертиреозе, вызванном у морских свинок введением тиреотропного гормона, наблюдается значительное увеличение веса щитовидной железы (до 195—218% по сравнению с нормой, принятой за 100%) и относительной активности брома (от 1,11 до 2,78 по сравнению с нормой, принятой за 1,00).

Содержание брома в щитовидной железе у людей при различных формах тиреотоксикоза, нелеченных бромом в предоперационный период, значительно выше (по нашим данным в 2,2 раза: $1,70 \pm 0,3$ мг% против $0,77 \pm 0,06$ мг%), чем в норме. При лечении тиреотоксикоза бромидами наблюдается значительная аккумуляция брома в щитовидной железе (в наших исследованиях — до 50 мг%).

Количество белковосвязанного брома (Br^{82}), выраженное в процентах к общему количеству брома, присутствующему в щитовидной железе, не остается постоянным — при гипертиреозе оно незначительно уменьшается; предварительное бромирование резко снижает поступление Br^{82} в белковую фракцию ткани железы.

У крыс, кормленных метилтиоурацилом, наблюдается резкое увеличение веса щитовидной железы — от 268 до 400% по сравнению с нормой, принятой за 100%. При этом степень гиперплазии щитовидной железы зависит от дозы введенного метилтиоурацила. Общее количество йода (J^{131}), поступающее в щитовидную железу крыс, кормленных метилтиоурацилом, резко уменьшается (до 5,9% от нормы, принятой за 100%). Одновременно с этим процентное содержание радиоактивного йода в белковой фракции ткани щитовидной железы также несколько снижается (с 93,1 до 82,6%).

Общее количество брома (Br^{82}), поступающее в щитовидную железу крыс, кормленных метилтиоурацилом, значительно увеличивается по сравнению с нормой (от 143 до 227%). В этих условиях бром (меченый Br^{82}) занимает место йода, поступление которого тормозится метилтиоурацилом. Существенно отметить, однако, что процентное содержание Br^{82} в белковой фракции ткани щитовидных желез крыс, кормленных метилтиоурацилом, уменьшается (с 7,6 до 1,8% и с 1,2 до 0,6%).

Введение бромидов в организм животных задерживает поступление йодидов в их щитовидную железу. В связи с этим в железе ощущается йодная недостаточность, степень которой зависит от величины бромной

нагрузки. В одном из наших опытов количество радиоактивного йода, поступившее в железу бромированных животных, уменьшилось до 62,2% по сравнению с нормой, принятой за 100%.

Подная недостаточность щитовидной железы проявляется некоторыми гистологическими и цитологическими изменениями, характерными для железы, находящейся в состоянии гипофункции. Согласно Емельяновой, гипертрофия железы обусловлена увеличением размеров клеток фолликулярного эпителия, сплошь заполненных уплотненным коллоидом, выведение которого в кровь у бромированных животных задерживается, а ее гиперплазия обусловлена интенсивным размножением ее клеток — в железе у бромированных животных обнаруживается 5—7 митозов в поле зрения, вместо 1—2 — в нормальных условиях.

При длительном бромировании животных в результате уменьшения интенсивности йодного обмена наблюдается понижение основного обмена, что в некоторых случаях способствует восстановительным процессам в организме. В этом плане, высказывание И. П. Павлова о том, что бром имеет отношение к ассимиляционным, восстановительным процессам, находит полное объяснение.

Предварительное бромирование животных, как и следовало ожидать, тормозит поступление вновь вводимых бромидов (меченных Br^{82}) в их щитовидную железу. Этот эффект зависит от величины бромной нагрузки. (В одном из наших опытов наблюдалось уменьшение до 67,8% по сравнению с нормой, принятой за 100%).

Введение йодидов в организм животных тормозит поступление бромидов (меченных Br^{82}) в их щитовидную железу. (В одном из наших опытов наблюдалось уменьшение до 54% по сравнению с нормой, принятой за 100%).

Предварительное йодирование животных, как и следовало ожидать, резко тормозит поступление вновь вводимых йодидов (I^{131}) в их щитовидную железу. (В одном из наших опытов количество радиоактивного йода, поступившее в железу, уменьшилось до 3,9% по сравнению с нормой, принятой за 100%).

Все эти наблюдения с несомненностью показывают, что бром оказывает специфическое влияние на щитовидную железу и на ее йодный обмен.

При изучении характера влияния функционального состояния центральной нервной системы на обмен бромидов в организме животных исследовалось воздействие ряда факторов: физического утомления, бессонницы в течение 17 час., а также бессонницы в течение 61 и 72 час. с дополнительным раздражением животного электротоком, наркотического состояния, вызванного эфиром, наркотического сна, вызванного мединалом, медикаментозного возбуждения, вызванного фенамином, болевого раздражения, чрезвычайного возбуждения, сопровождающегося тоническими и клоническими судорогами, вызванного пропусканием электрического тока через голову животного, и последующего запредельного торможения. Оказалось, что при очень различных физиологических состояниях животных, а следовательно, и при очень разных функциональных состояниях их центральной нервной системы, не происходит никаких сдвигов в распределении бромидов в разных отделах мозга (большие полушария, средний мозг, мозжечок, продолговатый мозг, спинной мозг и гипофиз) и в других исследованных тканях. Лишь в некоторых опытах наблюдались сдвиги в содержании (Br^{82}) в щитовидной железе. Неизменной оставалась и интенсивность бромного обмена в больших полушариях, так как удельная активность брома в них не менялась.

Бромный обмен в мозгу оставался неизменным и при экспериментальном гипертиреозе или блокировании функции щитовидной железы

метилтиоурацилом, а также при бромировании и йодировании животных.

Критический анализ данных наших прежних опытов, касающихся изучения влияния болевого раздражения на содержание бромидов в спинномозговой жидкости, а также статистический анализ данных Данилова, показал, что при болевом раздражении в спинномозговой жидкости не происходит статистически достоверных сдвигов в содержании брома.

Отсутствие сдвигов в бромном обмене при различных функциональных состояниях центральной нервной системы подтверждается данными, полученными при изучении некоторых сторон бромного обмена у здоровых и психически больных людей. Оказалось, что у психически больных людей, несмотря на чрезвычайное расстройство их высшей нервной деятельности, никаких изменений в бромном обмене не происходит. И это несмотря на то, что при некоторых душевных заболеваниях имеет место резкое нарушение баланса между процессами возбуждения и торможения, а в ряде случаев — предельное ослабление тормозных процессов. У психически больных людей характер поступления и экскреции брома остается таким же, как у нормальных людей. Содержание брома в крови психически больных людей, как правило, лежит в пределах, встречающихся и у здоровых людей (0,11—2,00 мг%). Наблюдающийся иногда очень низкий уровень содержания брома в крови (порядка 0,050 мг%) отнюдь не связан со спецификой заболевания, а обусловлен недостаточным поступлением брома в организм в связи с ухудшением питания.

Критический анализ данных М. Ф. Васильева показывает, что содержание брома в крови собак не зависит от типа нервной деятельности животного.

Больше того, согласно И. П. Павлову, и отравляющий эффект бромидов никак не связан с типом высшей нервной деятельности. В настоящее время можно считать установленным, что этот эффект зависит лишь от общего состояния организма и от соотношения в нем хлора и брома.

Следует особо отметить, что в настоящее время мы не располагаем достаточными данными относительно процессов, происходящих на клеточном уровне. Между тем изучение поведения брома на границе двух сред представляет исключительно большой интерес. Для осуществления подобных работ требуется очень тонкая методика, и, в частности, возможность использования препаратов Вt⁸² с высокой удельной активностью, т. е. почти или полностью без носителя.

Переходя к вопросу о клиническом применении бромидов, можно сказать следующее: увлечение бромом как панацеей от всех заболеваний и вредным. Больше или меньше влияние высшей нервной деятельности на течение любого заболевания не подлежит сомнению. Несомненная и благотворная роль сна, при котором происходит восстановление сил организма и прежде всего его нервной системы. В этой связи применение бромидов как агента, имеющего, согласно И. П. Павлову, специальное отношение к тормозному процессу, в частности, к сонному торможению, может считаться обоснованным.

Нельзя, однако, согласиться с некоторыми учеными, полагающими, что в основе каждого заболевания лежит нарушение равновесия между процессами возбуждения и торможения в коре головного мозга. Нельзя также согласиться с авторами, которые, применяя бромиды в качестве терапевтического агента при лечении ряда заболеваний, считают, что они действуют благотворно на патологический процесс посредством регулирования деятельности коры больших полушарий, содействуя нор-

мализации в них процессов возбуждения и торможения. Применение комплексной терапии обычно не позволяет выделить лечебный эффект бромидов, а уж тем более выявить механизм их действия. Для понимания наблюдаемых явлений в целом очень важно, что в ряде случаев бромиды могут быть с успехом заменены хлоридами.

На основании наших и литературных данных можно высказать следующие основные положения об обмене брома в животном организме и механизме его действия.

Распределение брома в животном организме и механизм его действия обуславливаются тем, что этот элемент принадлежит к седьмой группе менделеевской системы и обладает свойствами, промежуточными между хлором и йодом. В одних случаях бром следует хлору, в других — йоду. Так же как и хлор, бром присутствует во всех органах и тканях животного организма и притом в ионной форме. Исключение составляет щитовидная железа, в которой часть брома находится в белковосвязанной форме. В этом отношении бром подобен йоду и резко отличается от хлора, для которого такие соединения неизвестны.

Распределение брома в организме и выделение его происходит точно так же, как распределение и выделение хлора. Бром всегда и везде сопутствует хлору. Для брома, так же как и для хлора, характерно отсутствие в организме специального депо, а также особого органа, регулирующего бромный обмен. В этом отношении бромиды, так же как и хлориды, отличаются от йодидов, для которых щитовидная железа служит и депо и органом, регулирующим йодный обмен в организме.

В соответствии с законами физической химии введение бромидов вызывает повышение осмотического давления крови и тканевых жидкостей, повышение их электропроводности в степени, пропорциональной концентрации введенных бром-ионов, и, что очень существенно, — повышение их электроотрицательности. При оценке влияния этих величин, конечно, должна учитываться специфика распределения бромидов в органах и тканях, остающаяся неизменной при различных бромных нагрузках. Содержание брома в организме определяется балансом между его количеством, вводимым с пищей и питьем, и количеством, выводимым главным образом с мочой. Величина же диуреза, как известно, в значительной мере обуславливается интенсивностью водного обмена организма.

Некоторое увеличение Cl/Vg коэффициента в ряде тканевых жидкостей и экскретов (спинномозговая жидкость, желудочный сок, слюна, моча и т. д.), а также в форменных элементах крови, по сравнению с величиной этого коэффициента в плазме крови, обусловлено уменьшением знаменателя, которое зависит от меньшего, по сравнению с хлором, проникновения брома через тканевые и клеточные мембраны.

Прямое действие бромидов на различные органы и ткани животного (в частности на мозг), выражающееся в повышении осмотического давления, увеличении электропроводности и степени набухания тканей, так ярко проявляющееся в опытах *in vitro* проявляется, вероятно, и в организме, т. е. *in vivo*. Однако для выявления этого эффекта необходимо применение относительно больших доз. Ведь при количественной оценке возможного эффекта следует учитывать, во-первых, характер распределения бромидов в организме (в мозг, например, поступает $1/5$ количества бромидов, попадающих в кровь, а, во-вторых, регуляторные механизмы целостного организма (прежде всего — регуляцию водного обмена организма и связанную с ним интенсивность диуреза).

Изучение поведения брома в щитовидной железе позволило установить ряд закономерностей, указывающих на тесную связь ее йодного и бромного обмена, а также выдвинуть гипотезу о механизме действия бромидов на организм, преимущественно через щитовидную железу путем влияния на ее йодный обмен. Прежде всего следует отметить, что поведение брома в щитовидной железе специфично. Оно очень отличается от поведения брома в других органах и тканях. Вследствие сходства химических свойств с йодом, бром попадает наряду с ним в щитовидную железу и там задерживается. В железе бромиды вступают с йодом в конкурентные отношения — они частично вытесняют йод и влияют тем самым на йодный обмен железы. Можно думать, что наличие белковосвязанной формы позволяет бромиду глубоко вмешиваться в йодный обмен железы.

При однократном введении бромиды, попав в щитовидную железу, вызывают уплотнение коллоида в фолликулах железы, что обуславливает задержку выделения коллоида из железы в кровь. В связи с этим задерживается поступление в кровь тироксина. Этот эффект, зависящий в очень большой степени от дозы введения брома, может наблюдаться через 25—40 мин. после введения препарата и обычно не бывает длительным. В этот период, если бром был применен в достаточной дозе, наблюдается ряд явлений, характеризующихся снижением возбудимости — повышением заторможенности организма.

При длительном применении бромидов проявляется другое, более глубокое влияние их на йодный обмен в щитовидной железе. Бромиды препятствуют поступлению йодидов в щитовидную железу. В связи с этим в железе обнаруживается йодная недостаточность, которая влечет за собой гиперплазию железы. При этом наблюдается своего рода гипотиреодизм, который, в свою очередь, влечет за собой снижение основного обмена.

Вследствие недостаточного количества тироксина, поступающего в кровь при бромировании животных, происходит активация тиреотропной функции гипофиза, что, в свою очередь, влияет на деятельность щитовидной железы.

Всестороннее изучение вопросов, касающихся влияния бромидов на йодный обмен в щитовидной железе, показало, что все происходящие процессы обратимы. События развиваются очень «мягко» и могут быть регулируемы применением соответствующих доз бромидов. В случае же «перебромирования», организм можно освободить от избытка бромидов водой, или же воспользоваться для этого хлоридами, которые являются лучшим противоядием против бромного отравления.

Следует особо подчеркнуть чрезвычайно тесную связь обмена различных галоидов (хлора, брома и йода) в животном организме. При этом хлориды, имеющие теснейшее отношение к водному обмену организма, оказывают значительное влияние на обмен бромидов. Бромиды же, как было показано выше, оказывают очень большое влияние на обмен йодидов. Существенно, что интенсивность некоторых сторон йодного обмена зависит от количества вводимых бромидов. В этой связи становятся понятными все данные, касающиеся важности тонкой и точной дозировки бромидов.

Все изложенное позволяет нам высказать гипотезу о том, что механизм действия бромидов на животный организм в основном осуществляется путем воздействия их на йодный обмен в щитовидной железе. Эта гипотеза, естественно, нуждается в проверке и уточнении, особенно на клиническом материале, однако, она представляется очень вероятной. Очень существенно, что все явления, наблюдаемые в животном организме под влиянием бромидов, как при однократном, так и при многократном их введении, могут быть объяснены с одной точки

зрения. Приняв эту гипотезу, можно не только «все случающееся объяснить», но и, как было показано, многое «предсказать». Тем самым соблюдается основное требование И. П. Павлова, предъявляемое к исследователям:

«Мы требуем, чтобы каждый объясняющий должен был все объяснить, что фактически случается. Нужно объяснить все факты, стоя на одной и той же точке зрения. Это одно требование, а другое, еще более обязательное, это, чтобы с данным объяснением в руках можно было предсказать объясняемые явления. Тот, кто предскажет, тот прав сравнительно с тем, кто ничего не может предсказать. Это уже будет означать банкротство последнего» (И. Павлов, Полн. собр. трудов, т. III, стр. 264, 1949).

Не менее существенно, что эта гипотеза не вступает ни с качественной, ни с количественной стороны в противоречия с законами, установленными для галлоидов в физической и неорганической химии.

Резюмируя изложенное, мы должны снова повторить, что не отрицаем возможность и важность прямого действия бромидов на различные органы и ткани, в том числе и на мозг. Однако нам кажется, что в эффекте, вызываемом бромидами в животном организме, их действие через щитовидную железу имеет значительно больший удельный вес.

В связи с этим для рационального использования бромидов в качестве терапевтического агента следует учитывать указанные стороны поведения бромидов в организме — их действие в качестве бром-ионов, которые оказывают прямое действие на те ткани, в которые они поступают (в том числе, и на мозг), а главное, действие брома, как привода, регулирующего деятельность щитовидной железы путем влияния на ее йодный обмен.

В заключение нам хотелось бы сказать, что мы надеемся, что наши исследования, содействовавшие вскрытию основного механизма действия бромидов на животный организм, помогут клиницистам в еще лучшей степени использовать бром в качестве лечебного агента, о котором И. П. Павлов сказал: «Человечество должно быть счастливым тем, что располагает таким драгоценным для нервной системы препаратом, как бром» («Среда» 26 октября 1932 г.; «Павловские среды» I, стр. 236, 1949).

ЛИТЕРАТУРА

- Абаева Л. С. 1944. О наличии брома в подземных водах Туркмении. — Гигиена и санитария, (7—8), 16—18.
- Абдусаметов Р. Х. 1956. Опыт лечения некоторых дерматозов смесью растворов брома и новокаина. — Здравоохран. Казахстана, № 2, 38—42.
- Абрикосов И. А. и Каплин Н. А. 1955. К вопросу о методике и дозировке бром-ионогальванизации. — Вopr. курорт, № 1, 61—66.
- Аверина Е. П. 1956. К методике определения оптимальных доз некоторых фармакологических препаратов для больных туберкулезом. Врач. дело, 4, 347—350.
- Агафонов В. Д. и Раевский А. К. 1955. Влияние различных доз брома на исходь шоковых состояний. — Труды XI научн. конф. слушателей Воен.-Морск. мед. акад. 1954. Л. стр. 96—106.
- Азимов Г. И. 1928. Условно-рефлекторная деятельность тиреоидэктомированных животных. — Журн. эксперим. биол. и мед., 8, (29), 85—93.
- Аксельрод Л. Б. и Мякенко Л. К. 1955. Эффективность стрептомицинотерапии экспериментального туберкулеза при воздействии бромом. В кн.: «Профилактика и лечение туберкулеза». 169—173, Киев.
- Александров Г. П. и Левченко Т. Ф. 1951. Применение хлорной извести при определении брома и йода методом дифференциального титрования. — Укр. хим. журн., 17, (5), 793—795.
- Александров Г. П. и Левченко Т. Ф. 1953. К вопросу о содержании брома и йода в каменной соли Закарпатского месторождения (краткое содержание). — Гигиена и санитария, № 1, 43—48.
- Александров И. С. 1955. Влияние кофенна и бромистого натрия на слюноотделение. Ученые записки (Ленингр. пед. ин-т им. Герцена). 108, 131—144.
- Александров И. С., Чеплинская К. Н. и Шмидт З. В. 1956. Влияние отрицательных условных раздражителей и бромистого натрия на безусловную слюноотделительную реакцию. Тезисы докл. 17-го совещ. по пробл. высш. нервн. деят., М.—Л. 8—9.
- Александровский Б. П. 1954. Лечебное применение брома у больных туберкулезом (реф.). — Врач. дело, 8, 751—754.
- Он же 1955. Лечебное применение брома у туберкулезных больных (III сообщение). — В кн. «Лечение туберкулеза», 2, 8—11, Киев.
- Он же 1955₂. Лечебное применение брома у туберкулезных больных на основе учения И. П. Павлова. — В кн.: «Профилактика и лечение туберкулеза», 83—90, Киев.
- Алешин Б. В. 1936. Исследование секреторного процесса щитовидной железы. — Пробл. эндокринологии, 1 (4), 287—318.
- Он же 1938. Тиреотропная реакция щитовидной железы. — Пробл. эндокринологии, 3, (2), 5—42.
- Он же 1946. О взаимодействии гуморальных и нервных факторов в регуляции щитовидной железы. — Врач. дело., 1—2, 11—12.
- Алешин Б. В. и Демиденко Н. С. 1953. О возможности парагипофизарной передачи центральнонервных импульсов к периферическим эндокринным органам. — Врач. дело № 3, 197—203.
- Алешин Б. В., Демиденко Н. С. и Алешина Е. Б. 1952. Значение нервных факторов и «физиологической меры» в патогенезе зоба. — Врач. дело, № 4, 233—238.
- Алешин Б. В., Николайчук С. П. 1947. Новые данные о взаимодействии гуморальных и нервных факторов в регуляции гормонообразования в гипофизе. 7-й Всес. съезд физиол., биохим. и фармакологов. Медгиз, 571—574.
- Алешин Б. В. и Фотеева М. П. 1936. Явления торможения щитовидной железы. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 2, (6), 448—450.
- Амелин Е. Н. 1952. Влияние брома с кофенном на течение анемии головного мозга в эксперименте (предварительное сообщение). В кн. «Труды Воен.-Мед. акад. им. С. М. Кирова», 48, 94—99, Л.

- Андреев Б. В. 1938. Бромотерапия на поликлиническом материале в свете новейших физиологических данных.— Клинич. медицина, 16, (6), стр. 669—703.
- Он же. 1939. Из истории брома.— Химия и оборона, № 10, 22.
- Он же. 1953. О целесообразности назначения брома при терапии сном. — Клинич. мед., 31, (9), 64—67.
- Андреев Л. Б. 1954. Некоторые изменения в обмене брома при столкновении пищевого и оборонительного рефлексов.— Труды Ин-та физиологии им. И. П. Павлова, 3, 607—611.
- Он же. 1955₁. Накопление брома в крови при лечении различными препаратами, содержащими соли брома. В кн.: «Сб. тезисов и рефератов к отчетной научной сессии Ростовск. мед. ин-та за 1954 г.», 408—409. Ростов-на-Дону.
- Он же. 1955₂. Изменение уровня брома в крови при некоторых патологических состояниях организма. — Дисс., Л.
- Анцикина К. А. 1956. Комбинированное действие бромистого натрия и адонизида на сердце лягушки на фоне действия гистамина. Тезисы и автореф. докл. XVII научн. сессии Куйбыш. мед. ин-та, 123. Куйбышев.
- Аничков С. В. 1951. И. П. Павлов о задачах и путях фармакологии. — Фармакология и токсикология, 14, (1), 5—10.
- Он же. 1952₁. Наследие И. П. Павлова и наши задачи в области фармакологии. В кн.: «Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы», 5—12, М.—Л.
- Он же. 1952₂. Некоторые вопросы фармакологии в свете учения И. П. Павлова. — Вестн. АН СССР, № 1, 22—27.
- Он же. 1952₃. Фармакология условных рефлексов. — Физиол. журн. СССР им. Сеченова, № 1, 3—12.
- Аничков С. В. и Беленский М. Л. 1955. Учебник фармакологии. Бромиды (соли бромистоводородной кислоты), 118—123. Медгиз, Л.
- Аничков С. В. и Гребенкина М. А. 1951. И. П. Павлов как фармаколог, 2 изд., Медгиз.
- Артемов А. А., Евстафьева А. И., Порошина П. А. и Манукьян С. Г., 1936. Опыт внутривенных вливаний раствора бромистого натрия при хроническом алкоголизме и неврозах. — В кн.: «Пробл. клинич. и эксперим. невропатологии и психиатрии». Юбил. сб., посвящ. 30-летию научн. деят. А. М. Гринштейна, 321—325. Харьков.
- Архангельский В. М. 1941. О влиянии щитовидной железы на процессы возбуждения и торможения.— Физиол. журн. СССР, 30, (1), 19—20.
- Архипенко В. И. 1956. Щитовидная железа при экспериментальном неврозе. — В кн.: «Зобная болезнь». (Реф.), 52. Киев.
- Асратян Э. А. 1945. Очерки по этнологии, патологии и терапии травматического шока. Медгиз, 5—174.
- Асратян Э. А., Жмакин И. К. и Мусалов Г. Г. 1957. Предварительные результаты изучения изотопной методикой некоторых функций организма при хирургическом повреждении различных частей центральной нервной системы. В кн.: «Тезисы докл. на Всес. научн. техн. конф. по применен. радиоакт. и стабилн. изотопов и излуч. в народн. хоз-ве и науке». — Биология, медицина и сельск. хоз-во, 164.
- Он же. 1958. Предварительные результаты изучения некоторых функций организма при хирургическом повреждении различных частей центральной нервной системы, полученные при помощи методики меченых атомов. В кн.: «Изучение животного организма. Рыбное хоз-во. Пищевая промышл.», 33—38.
- Афанасьев Д. В. и Блиновский Ю. А. 1936. Применение тиреоидина при душевных заболеваниях. — Республ. психиатр. больница, № 1, 154—156. Ташкент.
- Ахметов У. Ш. 1956. К вопросу о распределении брома и йода при церебральных сосудистых гемисиндромах. Сб. автореф. и тезисов научн. работ Казанск. ин-та усоверш. врач., 19—20. Казань.
- Балабан Н. И. и Молочек А. И. 1935. Лечение белой горячки интраломбальным введением брома. В кн.: «Бружанский. Проблемы психиатрии и психопатологии», 664—668.
- Бам Л. А. 1937. О влиянии бромистого натрия на дифференцированное торможение у обезьян в зависимости от силы тормозных раздражителей. — Архив. биол. наук, 47, (3), 24—51.
- Он же. 1939. Нарушения условнорефлекторной деятельности у обезьяны — кастрата, вызванные большими дозами брома.— Физиол. журн., 27, 31—40.
- Баранов В. Г. 1955. Данные о состоянии высшей нервной деятельности при тиреотоксикозе и гипотиреозе.— Журн. высш. нервн. деят., V, (3), 338.
- Баранов В. Г., Сперанская Е. и Гейдлер Д., 1955. Влияние малых доз тиреоидина на высшую нервную деятельность собак.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 39, (6), 3—7.
- Батрак Г. Е. 1935. Метод кьюкисного визначения бромю.— Эксперим. мед., 2, 100—104.
- Он же. 1936. Проницаемость саркомы Jensen'a для брома. В кн.: «Вопр. эксперим. терапии злокачеств. опухолей», 19—36. Днепропетровск.
- Батрак Г. Е. и Гуткина М. А. 1954. О накоплении и выделении брома в центральной нервной системе собаки. В кн.: «Тезисы докл. XVI итоговой научной конференции Днепропетровского медицинского ин-та, 6—7. Киев—Днепропетровск.

- Они же. 1956. О накоплении и выделении брома в центральной нервной системе собаки. Физиол. журн. СССР им. Сеченова, 42, (5), 389—392.
- Белиц Р. А. 1957. Дозировка брома и кофеина при лечении поздних токсемиков беременности под контролем бром-кофеиновой пробы. — Реф. IX итог. научн. конф. Укр. научно-исслед. ин-та Охраны материнства и детства, 8—10, Киев.
- Беличенко А. В. 1949. Профилактическое значение брома при травматическом шоке. В кн.: «Юбил. сб. хирургических работ, посвящ. проф. С. П. Шиловцеву», 180—184. Куйбышев.
- Он же. 1949₂. О влиянии брома на послеоперационное течение. В кн.: «Юбил. сб. хирургических работ, посвящ. проф. С. П. Шиловцеву», 184—190. Куйбышев.
- Он же. 1954. О влиянии брома на течение экспериментальных злокачественных новообразований. — Вопр. хирургии (Курск. мед. ин-т), вып. 1, 50—54.
- Он же. 1956. О влиянии бромистого натрия на регенерацию костной ткани. Сб. трудов Курск. мед. ин-та, XI, 38—40. Курск.
- Бельтюков Д. А. 1949. Влияние брома на ацетилахолиновое сокращение голяковой мышцы. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 27, (3), 213—215.
- Беляева Е. А. 1955. Лечение беременных бромом и кофеином при ранних токсемикозах и угрожающем выкидыше. — Труды Кишинев. мед. ин-та, 4, 243—248.
- Бендер К. И. 1954. О влиянии различных доз бромистого натрия на чувствительность дыхательного центра белых мышей к токсическому действию морфина. В кн.: «Саратовский медицинский институт, Студенческая научная конференция, 14-я. — Тезисы докладов», 79—80. Саратов.
- Беренштейн Ф. Я. 1947. О роли микроэлементов в питании животных. — Природа, № 6, 35.
- Он же. 1947. К вопросу о влиянии микроэлементов на активность гормонов. — Физиол. журн., 2, 209.
- Он же. 1955. К вопросу о влиянии бромидов на биохимические процессы в организме. В кн.: «Тезисы докл. Республ. конф. физиол., биохим., фармак. и морфол. Белорусской ССР», 84—85. Минск.
- Он же. 1956. О биологической роли брома. — Успехи совр. биол., XLII, 3 (6), 304—319.
- Беренштейн Ф. Я. и Арсеньев К. А. 1950. Дальнейшие исследования по вопросу о влиянии солей брома на углеводный обмен. В кн.: «Витебск. мед. ин-т. Сб. научн. трудов», вып. 3, 246—254. Минск.
- Беренштейн Ф. Я. и Гражьевская С. Б. 1940. О биологической роли солей элементов, находящихся в организме в минимальных количествах. — Сообщение 10. «О влиянии солей йода, брома и фтора на содержание глюкоза в крови» — Ученые записки Витебск. вет. ин-та, 7, 253—266. Витебск.
- Беренштейн Ф. Я., Кичина М. М. и Валенчук Ю. Л. 1953. Материалы к вопросу о роли центральной нервной системы в механизме действия некоторых микроэлементов на содержание сахара в крови. — Ученые записки Витеб. вет. ин-та, 12, 87—98.
- Беренштейн Ф. Я., Клодницкий В. Н. и Гнушенко А. А. 1940. О биологической роли солей элементов, находящихся в организме в минимальных количествах. Сообщ. 12. К вопросу о влиянии бромистых солей на углеводный обмен. — Мед. журн. БССР, 9—10, 3—12.
- Берлин А. И. 1944. Роль нервной системы и психики при вспышке туберкулеза и терапия последней бромом. В кн.: «Труды факульт. Терапевт. клин. Ивановск. мед. ин-та», 66—80. Иваново.
- Он же. 1947. Терапевтическое применение брома при туберкулезе в период вспышки. Докт. дисс., ч. 1—3. Иваново.
- Он же. 1950. Опыт терапии (бромом) обострений туберкулеза на основе учения школы И. П. Павлова о высшей нервной деятельности. — Пробл. туберкулеза, 5, 15—22.
- Берлянд А. С. 1940. О лечении язвенной болезни бромидами. Предварит. сообщ. — Клинич. мед., 18, (5), 130—132.
- Берлянд А. С. и Донскова Т. Н. 1935. Обмен воды и хлористого натрия у гипертиреотиков. — Врач. дело, № 2, 107—111.
- Берсон В. Б. и Калашникова Г. Я. 1926. К лечению некоторых заболеваний внутривенными вливаниями брома. — Научн. изв. Смоленск. гос. ун-та, 4, (2), 123—128.
- Бехтерев В. М. 1954. О значении совместного употребления бромидов и Adonis vernalis при надучей. В кн.: «Бехтерев В. М., Избр. произв.», 222—226.
- Билалов Ю. М. 1935. О применении таблетизированной смеси валерианы с бромистым калием. — Клинич. медицина, 13, (1), 143—144.
- Бинц К. 1873. Основания фармакологии. (Клинич. руководство). СПб. Изд-во глав. мед. упр. воен. мин., 1—256.
- Биргер Е. С. и Зильберштейн М. 1938. Динамика брома в сыворотке детей с врожденным сифилисом под влиянием специфического лечения. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 6, (3), 368—370.
- Бирман Б. Н. 1925. Экспериментальный сон. С предисл. акад. И. П. Павлова, 1—64. Госиздат, Л.

- Бирман Б. И. и Зигель В. А. 1934. Проба лечения неврастени малыми дозами брома. (Предварительное сообщение.) — Архив биол. наук, сер. Б. XXXVI (1), 13—23.
- Бірюкович П. В. и Штутман Ц. М. 1955. Обмін бромом при маніакально-депресивнім психозі — Фізіологічний журн., 1, (5), 54—66.
- Блох Э. Л. 1957. Влияние бромирования на медиаторы нейрогуморальной регуляции в крови и тканях при экспериментальном туберкулезе. — В кн.: «Клинич. и эксперим. исслед. по туберкулезу», 349—358. М.
- Боголепов А. 1874. Об отношении йодистого и бромистого калия к животному организму. Дисс. М.
- Босенко М. А. 1955. Влияние воздействия бромидами на формирование газового пузыря при искусственном пневмотораксе. (К участию коры головного мозга и регуляции объемных изменений легких). Автореф. канд. дисс. Л.
- Болотина О. П. 1953. Влияние брома и кофеина на условные рефлексы на время у собак и обезьян. — Труды Ин-та физиол. им. Павлова, 2, 52—63.
- Болховитина Т. М. 1956. Влияние радиоактивного брома на высшую нервную деятельность собак. Тезисы докл. XI конф. филиала юга РСФСР. Вест. об-ва физиол., биохим. и фармакол., 35—37. Ставрополь и Кубани.
- Борзов М. В., Михлин М. С., Богачева Л. Г. и Юзefович Т. С. 1954. Изменение некоторых показателей углеводного и белкового обмена при лечении бромистым натрием больных псориазом. — В кн.: «Тезисы докл. 11-й научн. сессии Каменёвск. гос. мед. ин-та, 48—49.
- Они же. 1955. Изменение некоторых показателей углеводного и белкового обмена при лечении больных дерматозами бромистым натрием и новоканном. В кн.: «Тезисы докл. 12-й научн. сессии, посвящ. 50-летию русской револ. 1905—1907 гг.; Каменёвск. мед. ин-та, 44—45.
- Борovская Б. Д., 1957. Опыт применения трансцеребрального ионофореза бромистого натрия при лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. — Сов. медицина, 21, (5), 118—119.
- Борок М. Р., Плитман М. А. и Эндер С. С. 1928. О влиянии некоторых пищевых веществ на функцию щитовидной железы. — Вопр. туберкулеза, 6, (11), 68—73.
- Брjовский А. А. 1935. По поводу статьи Выренкова «Опыт применения бромистого калия для местной анестезии». (Сов. хирургия, 7, (1); 1934). — Сов. хирургия, 2, 156—157.
- Бриккер Ф. М., Брейте А. А. и Тимофеева Л. И. 1936. Влияние рентгеновских лучей на проницаемость мышечной карциномы Эрлиха для брома. В кн.: «Вопр. эксперим. терапии злокачеств. опухолей», 36—40. Днепропетровск.
- Они же. 1936. Изменение каталазного индекса в опухолях под влиянием брома и йода. В кн.: «Вопр. эксперим. терапии злокачеств. опухолей», 66—74. Днепропетровск.
- Они же. 1940. Действие бромзамещенных кислот на опухоль. В кн.: «Труды I съезда онкол. УССР», 384—388.
- Бриккер Ф. М. и Тимофеева Л. И. 1936. Значение катиона в бромистой соли для проникновения брома в опухолевую ткань. В кн.: «Вопросы эксперим. терапии злокачеств. опухолей», 40—45. Днепропетровск.
- Бродский А. И. 1948. Физическая химия, I и II Госхимиздат.
- Бродский Б. И. 1927. К вопросу о применении раствора перманганата для идентификации бромистых и йодистых солей. — Вестн. фармации, 6, 300—301.
- Бронштейн Р. М. 1941. Лечебные рвоты беременными дозами брома (по В. К. Кайзеру). — Акушерство и гинекология, 2, 20—21.
- Брук М. М. 1952. Влияние тканевых препаратов (умбигема) на трофические процессы кожи (химические ожоги) на фоне брома. Предварит. сообщ. В кн.: «Новые препараты для терапии», 263—268. Киев.
- Брусиловская Д. А. 1956. Влияние брома на высшую нервную деятельность при аллергии. Тезисы докл. I Уральск. конф. физиол., биохим. и фармакол., 6. Свердловск.
- Они же. 1957. Прессорные сосудистые рефлексы у sensibilizированных кроликов при введении им веществ, изменяющих функциональное состояние центральной нервной системы. — Патол. физиология и эксперим. терапия, 1, (2), 57—60.
- Бубинов В. Д. 1951. Проблема взаимодействия между гипофизом и щитовидной железой в свете идей нервизма. — Докл. АН СССР, 81, (2), 309—312.
- Бурксер Е. и Бурксер В. 1937. Определение йода и брома в атмосферном воздухе при их совместном присутствии. — Прикл. химия, 10, 2153.
- Бурксер Е., Бурксер В., Капустин Н. и Короповский В. 1936. Опыт исследования некоторых малых составных частей воздуха на побережье Черного и Азовского морей. В кн.: «Академнику В. И. Вернадскому», 1, 361.
- Бурмистрова Т. Д. 1956. Условные слюноотделительные рефлексы при аллергии в обычных условиях и на фоне бромирования. Тезисы докл. I Уральск. конф. физиол., биохим. и фармакол., 7—8. Свердловск.
- Бут Н. И. 1939. Лечебное действие малых доз брома у детей-невротиков дошкольного возраста. — Педиатрия, II, 38—40.

- Он же. 1940. Лечебное действие малых доз брома при неврозах. — Сов. медицина, 4, 34—36.
- Быков К. М. 1935. Проблема нервно-гуморальных регуляций. — Бюлл. ВИАМ, № 6—7, 23—27.
- Он же. 1953. Избранные произведения, I. Статьи и доклады, 3—390. Медгиз. М.
- Он же. 1954. Избранные произведения, т. II. «Кора головного мозга и внутренние органы», 5—384. Медгиз. М.
- Быков К. М. и Курцин И. Т. 1952. Кортико-висцеральная теория патогенеза язвенной болезни, 2-е изд., изд-во АН СССР. М.
- Быстров Н. 1869. Действие аммоніи bromatі на животный организм и терапевтическое употребление его в детской практике. Дисс. СПб., 1—63.
- Быстров Е. Д. и Васильева Л. С. 1950. Хроническое применение брома в целях ускорения выработки системы условных рефлексов. — Физиол. журн. СССР им. Сеченова, 36, (5), 530—535.
- Вайнберг И. С. и Бирман Б. Н. 1935. О применении малых доз брома при лечении неврозов. — Сов. врачев. газета, № 14, 1093—1099; — Бюлл. ВИАМ, 9—10, 8—12.
- Вайсман Н. М. 1940. Йод крови у здоровых людей и при базедовой болезни. — Клинич. медицина, 18, (1), 97—106.
- Вакселейгер Г. А., Богатырева В. И. и Наследов В. П. 1958. Влияние кофеина и брома на рефлекторную возбудимость дыхательного центра. — Физиол. журн. СССР им. Сеченова, 44, (5), 433—437.
- Он же. 1957. Влияние кофеина и брома на рефлекторную возбудимость дыхательного центра. — Материалы к докл. Поволжск. конф. физиол., биохим. и фармакол. с участием морфол. и клинич., 37—38. Куйбышев.
- Вальков А. В. 1924. Опыт изучения высшей нервной деятельности у тиреоидэктомизированных щенков. Сб., посвящ. 75-летию И. П. Павлова, 363—368.
- Он же. 1924. Опыт изучения высшей нервной деятельности тиреоидэктомизированных щенков. — Русск. физиол. журн., 7, (1—6), 324—325.
- Валашко М. Г. 1935. Методика физико-химического исследования соляных озер. — Докл. VI Менделеевскому съезду в Харькове в 1932 г., 11, (1).
- Он же. 1939. Разделение озер по признаку концентрации их рассолов. — Докл. АН СССР, 13, (7).
- Он же. 1939. Естественная классификация соляных озер по составу их рассолов. — Докл. АН СССР, 13, (7), 688; Ж. П. Х., 17, (7).
- Он же. 1939. Опыт естественной классификации соляных озер по химическому составу их рассолов. Ж. П. Х., 12, (7), 955.
- Он же. 1939. К познанию основных физико-химических закономерностей в развитии соляных озер. Ж. П. Х., 12, (7), 959.
- Он же. 1952₁. Геохимические закономерности современного соленакпления и образования современных соляных отложений на территории СССР. — Труды Всес. научно-исслед. ин-та галургии, 23, 10—12.
- Он же. 1952₂. Классификационные признаки соляных озер. — Труды Всес. научно-исслед. ин-та галургии, 23, 13—24.
- Он же. 1952₃. Галит, основные его разновидности, встречаемые в соляных озерах и их структурные особенности. — Труды Всес. научно-исслед. ин-та галургии, 23, 25—33.
- Он же. 1952₄. Экспериментальное изучение процессов метаморфизации природных вод. Сообщ. I. Определение основных понятий и выбор методики исследования. — Труды Всес. научно-исслед. ин-та галургии, 23, 147—155.
- Валашко М. Г. и Мандрыкина Т. Б. Бром в соляных отложениях как генетический и поисковый признак. — Труды Всес. научно-исслед. ин-та галургии, 23, 54—92.
- Валашко М. Г., Морачевский Ю. В. и др. 1950. Методика анализа рассолов и солей. — Труды Всес. научн. исслед. ин-та галургии, 22, 25.
- Вартамянц С. Г. 1926. К вопросу о лечении некоторых форм кожных болезней внутривенным вливанием растворов бромистого натрия. — Рус. Вестн. дермат., 4, (8), 722—726.
- Васильев М. Ф. 1946. Значение гипоталамуса для основных процессов высшей нервной деятельности. Тезисы докл. 11-го совещания по физиол. проблемам, посвящ. памяти акад. И. П. Павлова. Изд-во АН СССР.
- Он же. 1948. Химизм крови и типы нервной системы собак. — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 14, 83—87.
- Введенский Н. Е. 1904. Возбуждение, торможение и наркоз. М.—Л.
- Ведерников Г. Ф. 1948. Лечение невралгии и вегетоневрозов подкожными инъекциями смеси растворов новокаина и бромкофеина, 6, 20—26.
- Он же. 1951. Опыт лечения бром-кофеином и новокаином некоторых кожных заболеваний. Здравоохр. Казахстана, 6, 27—28.
- Венгеровская О. А. 1955. Опыт лечения больных гипертонической болезнью ионофорезом брома в сочетании с общими водянными ваннами. В кн.: «Тезисы докл. науч. сессии гос. научно-исслед. Ин-та физиотерапии», 21.
- Она же. 1956. Лечение больных гипертонической болезнью ионофорезом с бромом (общим и в виде гальванического воротника) в сочетании с общими водянными ваннами. — Клинич. медицина, 7, 92.

- Венцковский М. К. 1955. К вопросу о лечении неукротимой рвоты беременных бромом и кофеином. — В кн.: «Внутр. патология и беременность», 222—226. Киев.
- Вернадский В. И. 1940. Химический состав живого вещества в связи с химией земной коры. (Лекция, прочитан. в 1922 г.). В кн.: «Биогеохимические очерки», 9—24.
- Он же. 1933—1936. История минералов земной коры. История природных вод, т. II. вып. 1, 2 и 3.
- Он же. 1934. Очерки геохимии. Изд. 4, М.—Л.
- Он же. Биогеохимические очерки. М.
- Верховская И. Н. 1945. Распределение радиоактивного брома в органах и тканях белой мыши. Реф. научно-исслед. работ за 1944 г. Отд. биол. наук АН СССР, 210—211.
- Она же. 1947. Искусственно-радиоактивные изотопы и применение их в биологии и медицине — Успехи соврем. биол., 23, 335—354.
- Она же. 1948. Радиоизотоп фосфора и его применение (методич. обзор). — Там же, 26, 675—703.
- Она же. 1950₁. О специфическом значении брома для организмов. Рефераты докл. на конф. по микроэлементам, 213—215.
- Она же. 1950₂. Роль брома в животном организме. Сообщ. 1. Распределение бромидов в организме крыс, определенное с помощью радиоброма.—Изв. АН СССР, сер. биол., № 1, 114—127.
- Она же. 1952₁. Бром и его специфическое значение для организмов. В кн.: «Микроэлементы в жизни растений и животных», 584—590.
- Она же. 1952₂. Распределение бромидов в различных отделах центральной нервной системы собак и кроликов, изученное с помощью радиоизотопа Br⁸².— Докл. АН СССР, 87, (4), 681—684.
- Она же. 1954. Универсальный метод расчета поправки на радиоактивный распад, 1—19. Медгиз.
- Она же. 1955₁. О некоторых особенностях метода изотопных индикаторов. В кн.: «Изотопы в микробиологии», 227—233. Изд-во АН СССР, Москва.
- Она же. 1955₂. Атом и атомное ядро. В кн.: «Метод меченых атомов в биологии», 15—33. Изд-во МГУ.
- Она же. 1955₃. Явление радиоактивности.— Там же, 34—50.
- Она же. 1955₄. Закон радиоактивного распада. Там же, 51—75.
- Она же. 1955₅. Характеристика радиоактивных излучений. — Там же, 76—92.
- Она же. 1955₆. Искусственно-радиоактивные изотопы. Там же, 93—104.
- Она же. 1955₇. Статистическая обработка результатов измерения активности излучения. — Там же, 128—144.
- Она же. 1955₈. Чувствительность различных методов исследования. Там же, 213—218.
- Она же. 1955₉. Установка типа «Б» и основные методические указания при работе с ней. — Там же, 252—282.
- Она же. 1955₁₀. Методические основы применения радиоактивных индикаторов в биологическом эксперименте. Там же, 283—302.
- Она же. 1957. О роли брома в животном организме.—Тезисы докл. на Всес. научн. технич. конф. по примен. радиоакт. и стаб. изотопов и излучений в народн. хоз-ве, 173—174.
- Она же. 1957. Обмен брома в животном организме и механизм его действия. Доклад представлен СССР, УССР и БССР на международн. конферен. по примен. радиоизотопов в научн. исследований, 1—38.
- Она же. 1958. Роль брома в животном организме. В кн.: «Изучение животного организма. Рыбное хозяйство. Пищевая промышленность». М., 116—129.
- Она же. 1960. Обмен брома в животном организме и механизм его действия. Автореф. докт. дисс. 3—24.
- Верховская И. Н. и Кузнец А. М. 1955. Метод меченых атомов и его применение в биологии. В кн.: «Метод меченых атомов в биологии», 7—12. М.
- Верховская И. Н. и Сахнулина Г. Т. 1952. Влияние болевого раздражения на содержание бромидов в спинномозговой жидкости собак, изученное при помощи радиоизотопа брома. — Докл. АН СССР, 87 (16), 1075.
- Верховская И. Н. и Цофина Л. М. 1953. Содержание брома в щитовидной железе человека в норме и при тиреотоксикозах. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 35 (4), 47—49.
- Он же. 1958. Обмен брома в щитовидной железе морских свинок при экспериментальном гипертиреозе и у крыс, кормленных метилтиогурацилом.— Там же, 46, (12), 65—69.
- Он же. 1961. Влияние функционального состояния центральной нервной системы на распределение бромидов в некоторых органах и тканях белых крыс.— Там же, 51, (1), 50—54.
- Вершинин Н. В. 1940. Фармакология как основа терапии (10-е изд.), 3—327. Медгиз, М.—Л.
- Веселкин П. Н. 1943. О лечебном и профилактическом применении бромистого натрия при экспериментальном травматическом шоке. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 15 (3), 7—10.

- Он же. 1946. О применении бромистого натрия при лечении и профилактике экспериментального травматического шока. В кн. «Труды Воен.-Мед. акад. им. С. М. Коврова», 1, 81—83.
- Вильнянский Я. и Зелянский В. 1936. О пределе накопления брома в силикатных щелоках. Каллий, № 3.
- Виноградов А. П. 1927. Правила определения среднего веса животных и растений. Л.
- Он же. 1935₁. Химический элементарный состав организмов и периодическая система Д. И. Менделеева. — Труды Биогеохим. лаб. АН СССР, III, 5.
- Он же. 1935₂. Химический элементарный состав организмов моря. I. Там же, III, 63—278.
- Он же. 1937. Химический элементарный состав организмов моря. II. — Там же, IV, 1—225.
- Он же. 1938. Химический состав морского планктона. — Труды ВНИРО, 7, 97—111.
- Он же. 1939₁. Геохимия йода и брома. Неметаллические ископаемые. 3. Изд-во АН СССР.
- Он же. 1939₂. Йод в морских водах. О происхождении йод-бромных вод нефтеносных районов. — Труды Биогеохим. лаб. АН СССР, V, 19—46.
- Он же. 1944₁. О хлор-бромном коэффициенте подземных вод. — Докл. АН СССР, 44, 74—77.
- Он же. 1944₂. Геохимия рассеянных элементов морской воды. — Успехи химии, 13 (1), 3—34.
- Он же. 1944₃. Химический элементарный состав организмов моря, III. — Труды биогеохим. лаб., VI, 1—273.
- Он же. 1945. К химическому познанию биосферы. — Почвоведение, № 7, 348—354.
- Он же. 1946. Геохимическая обстановка в районах эндемического зоба (к геохимии йода). — Изв. АН СССР, сер. геогр. и геофиз., 10, № 4, 341—356.
- Он же. 1949. Биогеохимические провинции. — Труды Юбил. сессии АН СССР, посвящ. 100-летию со дня рождения В. В. Докучаева.
- Он же. 1950. Геохимия редких и рассеянных химических элементов в почвах. Изд-во АН СССР.
- Виноградов Н. А. 1955. О некоторых принципах клинико-физиологического построения патогенетической дифференцированной комплексной терапии физическими методами больных гипертонической болезнью. Тезисы докладов научной сессии научно-исследовательского Ин-та физиотерапии, 5—8. М.
- Вишневский А. С. 1929. К вопросу о нейрогенной теории происхождения базедовой болезни. — Вестн. эндокринологии, 3 (1), 28—34.
- Вишневский Ю. Б. 1955. Изменение содержания брома в крови у детей, страдающих ревматизмом, в связи с нарушением их высшей нервной деятельности. — Журн. высш. нервн. деят., V (2), 211—218.
- Он же. 1955₂. Накопление брома в крови и последующее выведение его у детей в зависимости от приема различных доз бромистого натрия. — Физиол. журн. СССР, 41 (4), 525—531.
- Вишневский Ю. Б. и Кабранова Л. А. 1955. О возрастных колебаниях содержания брома в крови здоровых детей. — Педиатрия, № 1, 54—59.
- Владимирова Е. А. 1950. Специальная камера и метод прижизненной фиксации головного мозга крыс в состоянии условнорефлекторного возбуждения центральной нервной системы. Сообщ. 1. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1, 31—34.
- Власов П. 1957. Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки бром-нопрофезом. — Мед. работник, 21 мая 1957 г., № 41.
- Войнар А. О. 1953. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. 1—495. — Изд-во Советская наука. М.
- Войткевич А. А. 1944. Зависимость функции щитовидной железы от гипофиза в условиях активации последнего светом. — Докл. АН СССР, 14, (9), 416—420.
- Он же. 1947. Видовые и возрастные различия в реакции основных эндокринных органов на тироурвил. — Физиол. журн. СССР, 33 (6), 791.
- Он же. 1950. Изменение метилтестостероном реакции щитовидной железы на тироурвил. — Докл. АН СССР, 75, 891—894.
- Войткевич А. А. и Неговская А. В. 1953. К вопросу о нервной регуляции метаморфоза амфибий. — Докл. АН СССР, 90, (4), 689—692.
- Войткевич А. А. и Темкина С. 1950. Реакция щитовидной железы морских свинок на тироурвил в условиях различной температуры. — Докл. АН СССР, 70, 161—163.
- Волкова А. А. 1958. К вопросу о применении бромистого натрия при невротических состояниях у детей в зависимости от различного уровня охранительного торможения в коре головного мозга. — Тезисы докл. на конф. по вопр. патофизи. высш. нервн. деят. человека применительно к задачам психиатр. и нервн. клиник, 23—24. М.
- Волохова Н. А. 1953. О влиянии лихорадочной реакции, брома, феномина и алкоголя на течение экспериментальной дифтерийной интоксикации. — Дисс. канд. из отд. общ. патол. ин-та эксперим. медицины. АМН СССР, 1—178. Л.

- Она же. 1953. О влиянии дихорадовой реакции, брома, феномина и алкоголя на течение экспериментальной дифтерийной интоксикации. Автореф. канд. дисс. ИЭМ АМН СССР. Л.
- Боляин Л. Г. 1925. К вопросу о лечении экземы и некоторых зудящих дерматозов внутривенным вливанием бромистого натрия. — Врач. дело, 22—23, 1798—1800.
- Воробьев Е. И. 1955. Распределение брома в организме белых крыс. — Вести рентгенол. и радиол., № 1, 15—17.
- Ворошица Е. И. 1956. Влияние тиреоидина и брома на опухолевый рост в эксперименте. Тезисы и автореф. докл. XVII научн. сессии Куйбышев. мед. ин-та, 44—45. Куйбышев.
- Вронская З. М. 1955. Изменения центральной нервной системы при отравлении бромом. В кн.: «Всес. научн. об-во судебных медиков. Реф. докл.», 43—44. Л.
- Выренков В. Н. 1934. Опыт применения бромистого калия для местной анестезии. — Сов. хирургия, 7 (1), 141—144.
- Вязовская Р. Д. 1956. Влияние медикаментозного сна на щитовидную железу и ее основной обмен. В кн.: «Зобная болезнь» (реф.), 53—54. Киев.
- Габелов А. И. 1927. Лечение некоторых форм кожных болезней внутривенным вливанием солей хлористого кальция и бромистого натрия. — Врач. газета, 2, 123—126.
- Габелова Н. А. 1953. Применение радиоактивного йода для прижизненного исследования процессов, определяющих функциональную активность щитовидной железы у человека. Дисс. М.
- Она же. 1953. О механизме поглощения йода щитовидной железой. — Труды по примен. радиоактивн. изотопов в медицине, 74—89. Под ред. Буриязяна.
- Габович Р. Д. 1957. Фтор и его гигиеническое значение. Медгиз, 1—250.
- Гаврилова Н. И. 1952. Изменение адекватной оптической хронаксии человека под влиянием бромистого натрия, кофеина и алкоголя. В кн.: «Адекватная оптич. хронаксия в физиологии и клинике», 86—98. Л.
- Гаврич К. И. 1955. К вопросу о лечении ранних токсикозов беременности бромом и кофеином. В кн.: «Внутр. патология и беременность», 227—230. Киев.
- Гальперин С. И. 1934. Влияние различных доз бромистого натрия на дифференцировочное торможение. — Материалы к V Всес. съезду физиологов, 61.
- Она же. 1940. Материалы об иррадиации и концентрации торможения. — Труды физиол. лаб. им. акад. И. П. Павлова, IX, 97.
- Она же. 1947. Влияние брома и промежутков времени между условными раздражителями на величину условных рефлексов. — Ученые записки Ленингр. гос. мед. ин-та им. А. И. Герцена, 60, 195—200. Л.
- Она же. 1949₁. Влияние различных доз бромистого натрия на дифференцировочное торможение. В кн.: «Пробл. взаимоотнош. вегетат. и соматич. функций. — Ученые записки», 83, 129—139. Л.
- Она же. 1949₂. Влияние различных доз бромистого натрия на дифференцировочное торможение. В кн.: «Труды физиол. лаб. им. И. П. Павлова», 15, 233—240.
- Генес С. Г. 1947. Функция гипофиза и их регуляция. — Успехи совр. биол., 24, вып. 1, (4), 89—104.
- Она же. 1953. Нервная регуляция функций эндокринных желез. — Врач. дело, № 7, 601—608.
- Она же. 1955. Нервная система и внутренняя секреция. 1—263. Медгиз.
- Георгиевская Л. М. и Усевич М. А. 1935. Колебания возбудимости больших полушарий собак в связи с введением и выведением бромистого натрия. — Физиол. журн. СССР, 18, (2), 166—180.
- Она же. 1935₂. Кривая накопления и снижения бромистого натрия в крови в зависимости от введения однократной дозы. — Физиол. журн. СССР, 18, (6), 929—934.
- Германов Н. И. 1953. Влияние солей брома и кофеина на продукцию антител. В кн.: «14-я научн. сессия Куйбышев. мед. ин-та». Тезисы докл., 32—33. Куйбышев.
- Она же. 1954. Значение дополнительного раздражения при процессе вакцинации животных. Сообщ. 2. Влияние солей брома и кофеина на продукцию антител. В кн.: «Труды Куйбышев. мед. ин-та», 5, 312—318. Куйбышев.
- Герасимов М. Я. 1958. О влиянии бромистого натрия и хлористого кальция на время циркуляции сульфаниламидов в крови и на процесс связывания сульфаниламидов в организме. — Вести. дермат. и вен., № 1, 25—29.
- Гефт Б. Б. 1926. Наблюдения над применением при лечении экземы, а также некоторых других дерматозов внутривенных вливаний брома. — Дермат. и вен., № 5, 763—768.
- Гилларовский В. А. 1954. Психиатрия. М., Медгиз.
- Гиневичкий А. Г. 1957. По поводу статьи А. И. Сиргеа «О применении павловского учения в хирургии». — Вести. хирургии, 79 (7), 86—89.
- Главинская Т. А. и Чирков В. Д. 1953. Сравнительная оценка лечения кожных болезней препаратами брома и новоканна. Научн. зап. Горьковск. ин-та дерматологии и венерологии, 15, 41—47.
- Глаголева Н. А., Духовная О. Л., Капалу Н. А. и др. 1955. Дифференцированное применение бромногальванизации и электрофореза кофеина в сочетании с

- лечебной гимнастикой у больных гипертонической болезнью I и II стадий. В кн.: «Тезисы докл. научн. сессии гос. научно-исслед. ин-та физиотерапии», 9—11. М.
- Глазов В. А. и Амirdжаниян А. Б. 1934. Лечение депрессивных больных внутривенным вливанием бромистого натрия. — Сов. психоневрология, 1, 45—50.
- Глазов В. А. и Киселева Л. М. 1934. Влияние бромистого натрия на углеводный обмен у депрессивных больных. — Сов. психоневрология, 1, 114—177.
- Гольбер Л. М. и Ратинетсе М. П. 1955. Изменение гликемической реакции на введение адреналина под влиянием бромистого натрия при экспериментальном токсическом гепатите. — Пробл. эндокринологии, 1 (3), 92—94. М.
- Гордиенко В. М. 1955. Влияние бромирования на реактивность щитовидной железы. В кн.: «Сб. студ. научн. работ Харьк. мед. ин-та (к 150-летию ин-та)», 44—45. Харьков.
- Он же. 1955. Влияние бромирования на реактивность щитовидной железы. В кн.: «Тезисы докл. на научн. сессии Укр. ин-та эксперим. эндокринологии и Харьк. о-ва эндокриологов», 39. Харьков.
- Он же. 1955. Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой в условиях бромирования. В кн.: «Тезисы докл. студ. научн. конф., посвящ. 150-летию юбилею Харьк. мед. ин-та», 44—46. Харьков.
- Он же. 1956. Действие брома на щитовидную железу. Тезисы докл. Укр. конф. морфологов, II, 61—62. Харьков.
- Он же. 1956. Реакция щитовидной железы на струмоген в условиях бромирования. В кн.: «Зобная болезнь» (рефераты), 62, Киев.
- Гостев А. А. 1955. Внутривенные инъекции брома при глаукоме. Тезисы докл. общенститутск. научн. конф. усоверш. врачей им. С. М. Кирова (хирург. фак.), 42—44.
- Готовко Ф. И. 1929. О влиянии бромистого натрия на сердечно-сосудистую систему. — Врач. дело, 12, 797—800.
- Гофман Л. Н. 1941. Колебания содержания хлоридов в цельной крови. — Физiol. журн. СССР, 30 (2), 245—248.
- Гребенкина М. А. 1952. Библиография к статье С. В. Анничкова «Фармакология условных рефлексов». — Физiol. журн. СССР, 38 (3), 395—403.
- Григорович Н. Н. 1940. О влиянии комбинированной смеси бром-мединал-магнечич на состоянии возбуждения у душевно-больных. — Невропатология и психология, 9, (9), 52—56.
- Грицай А. А. 1946. Лечение язвенной болезни инсулином, бромистым натрием и аскорбиновой кислотой. — Врач. дело, 6, 315—318.
- Гришина В. М. 1948. К вопросу о комбинированном применении фенамина с бромом. В кн.: «Труды Пермского гос. мед. ин-та», вып. 23, 141—150. Пермь.
- Гуляев В. Н. 1955. Сдвиги гемограммы у больных с воспалительным процессом под влиянием брома и кофеина. В кн.: «Тезисы автореф. 21-й научн. сессии, посвящ. 45-летию Саратовского мед. ин-та», 78—79. Саратов.
- Гуревич П. М. 1950. Лечение диабета малыми дозами брома. В кн.: «Витебск. мед. ин-т. Сб. научн. трудов», вып. 3, 83—95. Минск.
- Гурин Е. Г. 1896. О лучших противоядиях йода, брома, хлора, фтора и их солей. Дисс., 1—30.
- Гусев С. И. и Виленичк М. И. 1948. К количественному определению брома в нефтяных водах. В кн.: «Труды Пермского гос. мед. ин-та», вып. 23, 15—22. Пермь.
- Гущин С. К. 1951. Влияние фтористого натрия на содержание йода в органах и тканях кролика (к вопросу об этиологии эндемического зоба). Гигиена и санитария, № 2, 45.
- Он же. 1955. К методике определения йода и брома в пищевых продуктах, в органах и тканях животных. — За соц. здравоохран. Узбекистана, № 1, 81—84.
- Гущина В. Б. 1956. Действие бромистого натрия на рефлекторную хронаксию. Тезисы докл. 1-й Уральск. конф. физиол., биохим. и фармакол., 19. Свердловск.
- Она же. 1957. Действие различных доз бромистого натрия на коленный рефлекс и его торможение. — Докл. и тезисы 2-й Уральск. конф. физиол., биохим. и фармакол., 18—19. Пермь.
- Данилов А. А. 1940. Действие препаратов гипофиза на условные двигательные рефлексы в условиях обычных опытов и при применении брома или кофеина. Тезисы докл. 7-го совещ. по физиол. проблемам, посвящ. памяти акад. И. П. Павлова.
- Он же. 1941. Влияние препаратов гипофиза на двигательные оборонительные рефлексы за», гл. XIV, 162—177.
- Он же. 1941. Влияние болевых раздражений на содержание брома в ликворе. В кн.: «Новые данные к физиологии гипофиза», гл. VII, 106—113.
- Данилов М. Г., 1946. О применении бромурала и кровозамещающего раствора № 3 Ленингр. инстит. перелив. крови при лечении травматического шока. В кн.: «Труды Военн.-Мед. акад. им. С. М. Кирова», 1, 83—95. М.
- Деревягин М. П. 1955. Влияние охранительного торможения на заживление экспериментальных кожных ран. Сб. трудов Курского мед. ин-та, вып. 2, 11—12. Курск.
- Он же. 1956. Влияние бромистого натрия на заживление экспериментальных кожных ран в различных условиях. Тезисы докл. 2-й Всес. конф. патофизиологии, 104.

- Теревягин М. П., Еремеева Н. М. и Ольшанский Я. О. 1955. Скорость заживления ран при анемии мозга и применение брома. Сб. трудов Курск. мед. ин-та вып. 2, 22—23. Курск.
- Дерябин В. С. 1916. Дальнейшие материалы к физиологии времени как условного возбудителя слюнных желез. Дисс. СПб. Цит. по М. К. Петровой, 1935.
- Десницкая М. М. 1948. Наблюдения над действием бромурала у роженец. В кн. «Труды Астраханского гос. мед. ин-та», 9, 26—27. Астрахань.
- Джекни Г. и Хартуг У. 1949. Химия органических лекарственных препаратов. И. Л.
- Джумагалieва Ф. Д. 1953. О механизме действия солей брома и кофеина. — Докл. на дискуссии по пробл. механ. действия леч. средств в свете физиол. учения И. П. Павлова. — Здравоохр. Казахстана, № 1, 26—30.
- Дзгоева Т. А. 1952. Возрастные изменения нормального и повышенного тироксинном газообмена у крыс и влияние на последний брома и амитал-натрия. Канд. дисс., Киев.
- Она же. 1954. Возрастные изменения нормального и повышенного тироксинном газообмена у крыс и влияние на последний брома и амитал-натрия. Автореф. канд. дисс. Киев (Львов).
- Она же. 1955. Вплив тироксину на газообмін у щурів після попередніх введень бромю. Резюме: «Влияние тироксина на газообмен у крыс после предварительного введения брома. — Физиологичний журн., 1 (4), 111—116.
- Дмитриев И. П. 1924. Местная анестезия инъекцией раствора $Kal\dot{i}$ bromati. — Мед. обзор. Нижн. Поволж., 3—4, 93—94.
- Он же. 1928. Клиническое и экспериментальные данные о местной анестезии. В кн.: 19-й съезд Рос. хирургов», 144—147. Л.
- Он же. 1930. Экспериментально-клинические наблюдения над местной анестезией. $Kal\dot{i}$ bromati. — Журн. совр. хирургия, 5 (2), 354—368.
- Он же. 1939. К критике местной анестезии растворами бромистого калия. — Вести. хирургии, 57 (2—3), 282—284.
- Дмитриев Г. А. 1937. Оценка некоторых методов определения незначительных количеств брома в биологическом материале. Лабор. практика, 11—12, 39—42.
- Доклосский С. В. и Вавилов П. 1938. К вопросу о выносе солей на сушу с брызгами морской воды. — Изв. АН СССР, сер. геогр. и геофиз. № 1, 23.
- Доцеева В. П. 1956. Влияние кофеина и бромистого натрия на содержание аскорбиновой кислоты в головном мозгу и других тканях белых крыс. Тезисы докл. 1-й Уральск. конф. физиол., биохим., фармакол., 25. Свердловск.
- Дреерман Я. И. 1957. Против упрощенчества при разработке учения И. П. Павлова. — Вести. хирургии, 79 (7), 105—107.
- Евдокимов Д. Я. и Белая А. П. 1956. Об устройстве водноспиртовых растворов йода, содержащих бромистый калий. В кн.: «Некоторые вопросы формации», 108—112. Киев.
- Егоров Б. А. 1946. Новый метод лечения базедовой болезни внутривенным вливанием брома и йода. В кн.: «Сб. научн. работ Леч.-сан. упр. Кремля», 25, 55—64. М.
- Еланцева В. Р. 1951. Зобная реакция щитовидной железы в условиях введения веществ, оказывающих влияние на центральную нервную систему. — Докл. АН СССР, 81, 1167—1170.
- Елефтеров Ж. 1949. Лечение рвоты при беременности массивными дозами брома. — Мед. летописи (болгарские), 10, 1063—1065. Резюме на русском языке.
- Емельянова Е. Н. 1941. Некоторые данные о характере действия брома на щитовидную железу. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 11 (3), 274—277.
- Она же. 1945. Новые данные о действии солей брома на щитовидную железу. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 20 (4—5), 39—42.
- Она же. 1948. К вопросу о путях воздействия брома на щитовидную железу. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 26 (6), 455—459.
- Она же. 1950. Действие брома на щитовидную железу в условиях понижения тиреотропной функции гипофиза. — Докл. АН СССР. — Нов. серия, 75 (3), 469—472.
- Она же. 1951. Изменение инкреторного аппарата щитовидной железы под действием соединений брома. V Всес. съезд. анат., гистол. и эмбриол. 667—668. Л.
- Емченко А. А. 1955. Влияние лечебного применения брома на высшую нервную деятельность больных туберкулезом. В кн.: «Патофизиол., патоморфол. и эксперим. туберкулез, вып. 3, 7—10. Киев.
- Жарова Р. В. 1956. Влияние кофеина и бромистого натрия на содержание марганца в головном мозге и других тканях кролика. Тезисы докл. 1-й Уральск. конф. физиол., биохим. и фармакол. Свердловск.
- Жатькова М. В. 1954. Течение острой кишечной непроходимости при применении препаратов брома. — Вопр. хирургии (Курский мед. ин-т), вып. 1, 55—59.
- Она же. 1955. Течение острой кишечной непроходимости с применением препаратов брома. Канд. дисс. мед. наук. Труды кафедры госпит. хирургии. Курск. мед. ин-та, 1—239.

- Она же 1956. Течение острой кишечной непроходимости с применением препаратов брома (эксперим. клинич. исследования). Автореф. канд. дисс. Казань.
- Жуков А. П. 1956. Местное и рефлекторное действие радиоактивного брома. Тезисы докл. XI конф. Филиала юга РСФСР. Всес. об-ва физиол., биохим. и фармакол., 90—92. Ставрополь и К.
- Жуков Ю. А. 1956. Экскреция меченого брома слизистой оболочкой изолированного павловского желудочка. Тезисы докл. XI конф. Филиала юга РСФСР. Всес. об-ва физиол., биохим., фармакол., 93—95. Ставрополь и К.
- Журавель В. В. 1939. Влияние ультрачастотного поля на спино-мозговую рефлекторную деятельность лягушки на фоне кофенинового и бромного отравления. Сб. работ Ин-та физиологии при Днепропетровском гос. ун-те, 2, 45—51.
- Завадовский Б. М. и Личина Л. П. 1927. К вопросу о применении реакции метаморфоза аксолетей в целях стандартизации гормона щитовидной железы. Журн. эксперим. биол. и мед., 8, № 21, 591—599.
- Завадовский Б. М. и Новикова М. 1927. К вопросу о сравнительной активности щитовидных желез позвоночных животных. — Журн. эксперим. биол. и мед., 8, 19, 51—58.
- Задорожная Е. Ф. 1956. Об осложнениях при длительном применении большими дозами бромида. Тезисы докл. студ. научн. конф. Харьков. мед. ин-та, посвящ. 86-летию со дня рождения В. И. Ленина, 124—125. Харьков.
- Закривидорога С. П., Заманский Л. Н., Сивер П. Я и др. 1954. Влияние смеси брома и кофеина на процессы истощения и восстановления организма. В кн.: «Тезисы докл. науч. сессии Черновицк. мед. ин-та» (1944—1954), 10—11. Киев.
- Закс М. Г. 1947. Ингибиторы щитовидной железы. — Успехи совр. биологии, 23 (1), 37.
- Звонников Б. П. 1942. Опыт применения бром-кальций-глюкозы при вспышках легочного туберкулеза. — Пробл. туберкулеза, 4, 30—32.
- Зевальд Л. О. 1938. О влиянии кофеина в комбинации его с бромом на высшую нервную деятельность. — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 8, 369—384.
- Зедгидзе И. Ш. Изучение барьерной функции спинномозгового канала изотопами при различных состояниях организма. — Труды Всес. конф. по мед. радиологии, 2, 227—229.
- Зеликел И. 1928. Органические препараты брома. — Больш. мед. энциклопедия, 4, 57—59.
- Золотова Н. М. 1954. О влиянии препаратов брома на развитие и течение остеомиелита челюстей. — Стоматология, № 1, 28—31.
- Зубков А. А. 1938. Активный возврат клетки к покою. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 6, (5), 595—598.
- Иванов А. и Анохин П. 1932. Действие бромистого натрия на центральную нервную систему. — Горьковск. мед. журн., 9—10, 97—113.
- Иванов-Смоленский А. Г. 1933. Основные проблемы патофизиологии высшей нервной деятельности. Предисл. акад. И. П. Павлова. — Биомедгиз.
- Он же. 1949. Очерки патофизиологии высшей нервной деятельности. М.
- Иванова Л. Е. 1955. Влияние брома на изменения в коре головного мозга и на течение туберкулеза у морских свинок. В кн.: «Тезисы докл. научн. сессии Львов. научно-исслед. ин-та туберкулеза», 56—58. Львов.
- Она же. 1956. Влияние брома и его сочетания с антибактериальными препаратами на изменения в коре головного мозга и на течение экспериментального туберкулеза. — Труды Ин-та туберкулеза АМН СССР, 8, 166—179.
- Ижевский К. М. 1954. Внутривенное применение брома при некоторых кожных заболеваниях (реф.). — Врач. дело, 8, 753—754.
- Измайлов И. С. 1943. Динамика йода в органах и тканях при хронических нагрузках фтористым натрием. Дисс.
- Иконен М. В. 1932. Влияние малых доз йода при гипертиреозах. — Вестн. эндокринологии, 3, (5), 393.
- Ильинский В. П. 1956. Новые пути получения бромистых и йодистых солей. Тезисы докл. научн. конф. Ленингр. хим. фармац. ин-та, посвящ. итогам научн. работ за 1955 г., 23—24. Л.
- Ильинский П. И. 1957. Динамика реактивности детского организма при аллергических состояниях и терапевтическая ценность брома и кальция. В кн.: «Реактивность детского организма», 38—54. Л.
- Иоффе В. И. и Хай Л. М. 1954. О влиянии брома на течение экспериментального инфекционного процесса. В кн.: «Ин-т физиологии. Тезисы», 32—33. М.
- Кабак Я. М. 1949. Вещества, блокирующие гормональную функцию щитовидной железы. — Успехи совр. биологии, 28 (5), 187.
- Кабак Я. М. и Фридман А. 1946. Влияние метилтиоурацила на содержание гормона в щитовидной железе. — Докл. АН СССР, 51 (9), 735.
- Каган П. А. 1939. К вопросу об изучении содержания йода и брома в водах БССР. — Мед. журн. БССР, 12, 101—103.
- Калинин В. И. 1956. Влияние радиоактивного брома на секрецию и экскрецию слюнных и желудочных желез у собак. Тезисы докл. XI конф. Филиала юга РСФСР. Всес. об-ва физиол., биохим. и фармакол. 108—110. Ставрополь и Кубани.

- Каммерон А. П. 1948. Достижения современной эндокринологии. ИЛ.
- Каминский С. Д. и Майоров Ф. П. 1935. Действие различных доз брома на тормозную функцию обезьян возбудимого типа. — Бюлл. ВИЭМ, 9—10, 14—15.
- Они же. 1939. Влияние различных доз брома на высшую первую деятельность возбудимых обезьян. — Физиол. журн., 27, 22—30. Сухуми.
- Канлан Я. В. и Зайцева В. И. 1940. Применение внутривенных вливаний бромистого натрия и атропина при язвенной болезни (краткое содержание). — Клинич. медицина, 18, (12), 111—112.
- Канланский С. Я. 1938. Минеральный обмен, 1—311, Медгиз, М.—Л.
- Кандун Н. А., Зотова А. Т., Морковникова Е. Б. и др. 1955. Значение методики и дозировки в механизме лечебного действия бромнокофеинизации и кофеинэлектрофореза у больных гипертонической болезнью. В кн.: «Тезисы докл. научн. сессии гос. научно-исследов. ин-та Физиотерапии», 12—14. М.
- Кандун Н. А., Тькочинская Э. Д. 1953. Влияние общей бромнокофеинизации на динамику показателей хронометрии при гипертонической болезни. В кн.: «Научно-исслед. Ин-т Физиотерапии. Научн. сессия 1953 г., декабрь. Тезисы докл.», 42—43.
- Кареев А. И. и Худазаров А. А. 1957. Динамика распределения радиоактивного фосфора в крови, желчи, экскрементах и эндокринных железах кролика в норме и при действии кофеина и брома. В кн.: «Тезисы докл. на всесоюзн. научно-технич. конф. по применению радиоактивных и стабильных изотопов и излучений в народном хозяйстве и науке», 183—184. М.
- Караната А. П. 1955. Влияние барбитала и бромида натрия на содержание калия и кальция в сыворотке крови при гипертонической болезни. В кн.: «Тезисы докл. конф. по проблеме предупрежд. и лечение сердечно-сосудист. недостаточности», 40—41. Киев.
- Они же. 1952. Внутривенные вливания бромида натрия как депрессорная проба при гипертонической болезни. Клинич. медицина, 33 (4), 86—87.
- Они же. 1956. К изучению действия бромида натрия на уровень артериального давления при гипертонической болезни. — Врач. дело, № 3, 261—264.
- Карманова Е. И. 1950. Новый метод лечения эпилепсии. — Невропатология и психиатрия, 5.
- Карякин Ю. В. 1947. Чистые химические реактивы, Госхимиздат, М.
- Кассиль Г. Н. 1958. Боль и обезболивание. 1—231. Изд-во АН СССР, М.
- Кациельсон Г. Б. 1939. Бром-электрофорез как метод лечения гастрита и язвенной болезни. — Сов. врач, 16, 829—836.
- Кашинский А. Л. 1926. К вопросу о внутривенных вливаниях бромистого натрия при некоторых кожных заболеваниях. — Клинич. журн., 5, 521—536. Саратовский ун-т.
- Каюмов З. Г. 1955. К вопросу о влиянии внутривенного введения брома на функции желудка. — За соц. здравоохран. Узбекистана, № 4, 73—75.
- Кларус И. 1863. Руководство по частной фармакологии. Изд-во Казанского ун-та.
- Клейн О. М. 1954. Лечение угрожающего прерывания беременности бромом, никотиновой кислотой и метиленовой синью. В кн.: «8-я научн. сессия. Смоленск. мед. ин-та. Тезисы докл.», 20—22. Смоленск.
- Клиппан М. М. 1939. Опыт куннирования состояний психомоторного возбуждения с помощью комбинированной смеси бром-мединал-магнелин. Предварит. сообщ. — Невропатология, 8, 52—56.
- Кобозева Н. В. 1951. Применение брома и кофеина при лечении ранних токсикозов беременности. — Акушерство и гинекология, 2, 17—20.
- Она же. 1955. Опыт лечебного применения брома и кофеина при осложнении беременности гипертензивным синдромом. В кн.: «Тезисы докл. отчетно-научной сессии ин-та акушерства и гинекологии», 21. Л.
- Она же. 1957. Применение брома и кофеина при лечении токсикозов второй половины беременности и их влияние на внутриутробный плод. Тезисы докл. 9-й научн. сессии Ин-та акушерства и гинекологии, АМН СССР, 74—76. Л.
- Ковда В. 1937. Солончаки и солонцы. Изд-во, АН СССР, М.—Л.
- Коган Я. М. и Шухгальтер М. В. 1938. Об органическом действии мозговой эмульсии на проникивание брома в и. п. с. Сообщ. 2, — Сов. психоневрология, 5, 11—19.
- Коган-Ясный В. М. 1957. Применение различных методов лечения в сочетании с фармакологическими веществами, влияющими на функциональное состояние коры головного мозга (о комплексном лечении в свете идей И. П. Павлова). В кн.: «Пробл. физиологии и п. с.», 273—279. М.—Л.
- Козировская Э. И., Крюк В. А. и Тихонова Л. В. 1956. Влияние брома на холинэргические реакции организма. Тезисы докл. Студ. научн.-конф. Харьк. мед. ин-та, посвящ. 86-летию со дня рожд. В. И. Ленина, 40—41. Харьков.
- Колкер Р. Б. 1954. Лечение токсикозов первой половины беременности бромом и кофеином. В кн.: «Ростов. обл. научн. исслед. ин-т акушерства и гинекологии. Научно-отчетн. конф. ин-та. Тезисы докл.», 21. Ростов и/Дону.
- Косыгин А. И. 1935. Условия необычайно высокого содержания йода и брома в природных растворах. — Природа, 1, 66—69.

- Коцюбинский И. Г. 1951. Влияние бромистого натрия на кровяное давление во время операции и в послеоперационном периоде. В кн.: «Вопр. клин. и патол. серд.-сосуд. системы», вып. 1. 49—52. Курск.
- Он же. 1955. Влияние бромистого натрия на артериальное давление во время операции и в послеоперационном периоде.— Хирургия, № 1. 39—41.
- Кочетова Л. А. 1955. Функциональные изменения вегетативных рефлексов под влиянием брома и кофеина.— Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 55 (1), 29—30.
- Кравков Н. П. 1905. Основы фармакологии. М.
- Крапивинцев П. Н. 1935. К клинике и патогенезу йод-бромодермы. — Сов. вестн. вен. и дермат., 9, 849—857.
- Красногорский Н. И. 1911. О процессе задерживания и о локализации кожного и двигательного анализатора в коре больших полушарий у собаки. Дисс.
- Он же. 1954. О действии некоторых фармакологических веществ на безусловные и условные рефлексы у детей (1935). В кн.: Н. И. Красногорского «Труды по изучению высшей нервной деятельности человека и животных», 385—389.
- Он же. 1954. О лечении ночного диуреза у детей (1931). В кн.: Н. И. Красногорского. «Труды по изучению высшей нервной деятельности человека и животных», 361—365.
- Крепс Е. М. 1924. Опыт индивидуальной характеристики экспериментального животного.— Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 1, (1), 119.
- Кривошеев О. С. 1955. Изучение брома в центральной нервной системе животных методом радиоизотопов при фармакологическом снп и рефлекторном возбуждении. В кн.: «Тезисы и автореф. докл. годичной конф. научно-исследоват. ин-та психиатрии Министерства Здравоохранения СССР», 95—97. М.
- Он же. 1956. Материалы об участии брома центральной нервной системы в процессах ее нейродинамики. Автореф. докл. годичной конф. научно-иссл. ин-та психиатрии. Министерства Здравоохранения СССР; 129—132.
- Кривский Ю. Л. 1940. Бром в организме нервных и душевных больных (Литературный обзор). В кн.: «Сов. невропсихология», 3, 455—464. М.—Л.
- Кригер Г. и Вельден Р. Ф. 1907. К вопросу об успокаивающей и усыпляющей терапии. Перевод из Deutsche Medizinische Wochenschrift, № 6, Б. м. 190, 1—8.
- Крутько Н. Ф. 1953. Влияние солей брома на регенерацию костной ткани в эксперименте. В кн.: «Совещ. по проблемам кортико-висцералы. физиологии и патологии. Тезисы», 96—97. Л.
- Он же. 1955₁. Влияние брома, люминала и кофеина на регенерацию костной ткани (эксперим. исследов.). Канд. дисс. с илл. (Курский гос. мед. ин-т, кафедра патол. физиологии). 1—163. Курск.
- Он же. 1955₂. Влияние брома, люминала и кофеина на регенерацию костной ткани (эксперим. исследов.). Автореф. канд. дисс. М.
- Крушиневский Л. В. и Кабак Я. М. 1947. Изменение степени возбудимости нервной системы при помощи метилтиоурацила. Докл. АН СССР, 57, 733—736.
- Крылов О. А. 1955. Изменение содержания брома в крови у щенят в онтогенезе.— Журн. высш. нервн. деят. 5, (2), 255—261.
- Он же. 1956. Возрастные изменения содержания брома в крови у животных. Тезисы докл. конф. молодых учёных Ин-та нормальн. и патол. физиол. АМН СССР 28 мая 1956, стр. 22—23.
- Он же. 1958. О связи изменения высшей нервной деятельности и содержания брома в крови у обезьян (павианов-гамадрилов) в онтогенезе. Ж. высш. нервн. деят., 8, (3), 358—365.
- Он же. 1960. Влияние брома на условнорефлекторную деятельность интактных и декортицированных кроликов. Ж. высш. нервн. деят., 10, (3), 443—448.
- Он же. 1960₂. К вопросу о механизме действия брома. Физиол. ж. СССР 46, (10), 1258—1264.
- Он же. 1960₃. Роль галондов (брома и йода) в метаморфозе амфибий. Бюлл. эксп. биол. и мед. вып. 7. 85—89.
- Кузнецова В. И. 1953. Динамика условных сосудистых рефлексов у беременных с токсикозом первой половины беременности, леченных бромом и кофеином. В кн.: «14-я научная сессия, Куйбышев. мед. ин-та. Тезисы докл.», 65—66 Куйбышев.
- Она же. 1954. Динамика безусловных сосудистых рефлексов как показатель эффективности применения брома и кофеина при ранних токсикозах беременности.— Акушерство и гинекология, 3, 25—31.
- Она же. 1955. Динамика условных сосудистых рефлексов и дыхания у беременных, страдающих токсикозом первой половины беременности, леченных бромом и кофеином. Тезисы докл. конф. молодых учен. ин-та акушерства и гинекологии. 27—28. Л.
- Она же. 1956. Динамика безусловных, условных сосудистых рефлексов и дыхания у беременных с токсикозом первой половины беременности, леченных бромом и кофеином. Тезисы и автореф. докл. XVII научн. сессии Куйбыш. мед. ин-та. 115—117. Куйбышев.

- Кузнецова С. Ф. 1957. Изменение температуры околушной слюнной железы при ее деятельности после однократных введений брома и кофеина. Тезисы докл. 14-й отчетн. научн. конф. аспирант. Киевск. мед. ин-та, 22—23, Киев.
- Куликова З. В. 1956. Действие бромистого натрия и оксидифтериновой кислоты при лейкопении, вызванной бензолом. Сб. тезисов и реф. к отчетн. научн. сессии Ростовск. мед. ин-та, 448—450. Ростов н/Дону.
- Кульберг Л. М. и Шварцбург М. М. 1951. Новый метод открытия примесей йодистых солей в бромистых солях. — Укр. хим. журн., 17(5). 799—800.
- Кульков А. Е. и Какузина Б. Е. 1937. О бромном и йодном метаболизме при шизофрении. Сообщ. 2. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 3, 696—699.
- Кураев С. Н. 1912. Исследование собак с нарушенными передними долями больших полушарий в позднейший послеоперационный период. Дисс. СПб. Цит. по М. К. Петровой, 1935.
- Курнаков Н. С. и Валяшко М. Г. 1933. Физико-химический годичный цикл соляных озер. Тезисы докл. 1-й Всес. конф. по физико-химич. анализу, 53.
- Курская Г. Я. 1955. Влияние брома на развитие экспериментальной опухоли. В кн.: «Тезисы докл. XV научн. студ. конф. Саратовского мед. ин-та», 67—68. Саратов.
- Кутявина А. А. 1957. Динамика содержания брома в крови и состояние высшей нервной деятельности больных гипертонической болезнью при лечении их бромистым натрием. Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук, 1—13, М.
- Она же. 1958. Динамика содержания брома в крови и состояние высшей нервной деятельности больных гипертонической болезнью при лечении их бромистым натрием. Сб. Ин-та терапии АМН СССР. «Гипертоническая болезнь», вып. 5, 43—52.
- Кухтина А. И. 1956. Влияние солей брома на связь меди с белком в головном мозге белых крыс разного возраста. Сб. тезисов юбил. научн. конф. Донецк. мед. ин-та, 48—50. Донецк.
- Кучак Е. Ф. 1955. О влиянии брома на реакции иммунитета. В кн.: «Патофизиол., патоморфол. и эксперим. туберкулез», вып. 3, 21—23. Киев.
- Кучер Я. И. 1953. Экспериментальные исследования о влиянии брома на ответные реакции кожи к химическим раздражителям. В кн.: «Укр. ССР Минздрав. Расширенный пленум ученых венеролог. комис. Минздрава УССР совместно с Укр. отд. Всес. об-ва дермато-венерологов, 1—4 дек. 1953. Тезисы и докл.», 13. Киев.
- Лазарев П. П. и Купер Л. М. 1929. О действии ионов брома на адаптацию глаза при периферическом зрении. — Докл. АН СССР, 13, 309—310.
- Ланг Г. Ф. 1950. Гипертоническая болезнь, 1—496. Медгиз. Л.
- Ланда А. Л. 1952. Влияние брома и кофеина на возбудимость высших нервных центров при язвенной болезни. В кн.: «Воен.-Морск. мед. акад. Труды», 38, 108—121. Л.
- Она же. 1952. Влияние брома и кофеина на возбудимость высших нервных центров при язвенной болезни. В кн.: «Воен.-Морск. мед. акад. Труды», 39, 85—89. Л.
- Левин С. Л. 1937. О физиологическом механизме действия люминала и о замене его бромом при эпилепсии. — Сов. психоневрология, 2, 16—23.
- Левина Р. И. 1953. О возможности определения состояния основных нервных процессов в коре мозга по вегетативным реакциям на бром и кофеин. — Врач. дело, 11, 985—990.
- Она же. 1953. Функциональные сдвиги слухового аппарата под влиянием брома и кофеина. — Вести. оториноларингологии, № 6, 17—22.
- Левченко М. А. 1947. Влияние бромида натрия на содержание холестерина в крови здоровых животных. — Фармакология и токсикология, 10(6), 22—28).
- Она же. 1949. Влияние бромида натрия на кровяное давление и на реактивность аппарата кровообращения. — Фармакология и токсикология, 12, (5), 48—49.
- Она же. 1955. Влияние бромида натрия на течение костных переломов, на фосфорный, кальциевый и холестеринный обмен у собак. — Ортопедия, травматология и протезирование, № 2, 14—18.
- Линдберг А. А. 1935. Функциональное разрушение и восстановление в центре условного рефлекса. Тезисы XV Международного физиологического конгресса, 250.
- Она же. 1935. Влияние продолжительности интервалов между применениями условных раздражителей на величину условных рефлексов. — Докл. АН СССР, 1(2—3), 164.
- Она же. 1936. Нарушение индукционных отношений между положительным и тормозным рефлексом и последствие этого у собаки возбудимого типа. — Физиол. журн. СССР, 20, 6, 955—965.
- Она же. 1936. О механизме действия брома. — Физиол. журн. СССР, 20(5), 749—762.
- Она же. 1936. К фармакологии брома. — Физиол. журн. СССР, 20(5), 763—776.
- Литвинова Н. Ф. 1954. Морфогенетические изменения щитовидной железы грызунов при действии малых доз бромидов. В кн.: «Кишиневск. мед. ин-т, 11-я научн. сессия. Тезисы докл.», 66—67. Кишинев.

- Она же. 1955₁. Сравнительное изучение тиреотропного эффекта бромидов в опытах с млекопитающими и птицами. В кн.: «Тезисы докл. 12-й научн. сессии, посвящ. 50-летию 1-й Русской революции 1905—1907 гг. Кишиневск. мед. ин-та», 31—33. Кишинев.
- Она же. 1955₂. Изменения щитовидной железы грызунов при действии малых доз бромидов. — Труды Кишиневск. мед. ин-та, 4, 19—30.
- Она же. 1956. Морфологические изменения щитовидной железы выпялят при действии бромидов. — Докл. АН СССР, 106 (4), 753—756.
- Логинов А. В. 1954. О зависимости кожных сосудистых реакций от функционального состояния коры головного мозга. Сообщ. 1. Влияние брома и кофеина на кожные сосудистые реакции. В кн.: «Экспериментальные и клинические исследования», 10, 9—37.
- Ломакин П. Ф., Сулимовская Н. А., и Западническая А. И. 1945. Лечение язвенной болезни внутривенными вливаниями бромистого натрия и сернистого атропина. — Врач. дело, 1—2, 77—80.
- Лузан Л. Е. 1954. Влияние брома на половую систему (эксперим. исследов.). Автореф. дисс. канд., 14, Харьков.
- Он же. 1954₂. Влияние бромирования на течение половых циклов. В кн.: «Всес. инт. эксп. эндокринологии. Объединен. сессия 1954 г. Тезисы докл.», 64—65. М.
- Он же. 1955. Влияние кофеина на течение половых циклов. В кн.: «Сб. научн. работ Харьковск. мед. ин-та (к 150-летию ин-та)», 121—127. Харьков.
- Он же. 1955₂. Влияние брома на половую систему крыс самок. — Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 1(6), 67—71.
- Лурье Ю. Ю. 1947. Расчетные и справочные таблицы для химиков. 1—331. Госхимиздат. М.—Л.
- Люблина Е. И. 1955. Значение функционального состояния коры головного мозга при воздействии на кролика малых концентраций некоторых наркотиков. — Физиол. журн. СССР, 41(6), 817—821.
- Она же. 1957. Значение малых доз бромистого натрия при действии пороговых концентраций наркотиков на высшую нервную деятельность кролика. — Журн. высш. нервн. деят. им. Павлова, 7(3), 447—450.
- Любушин А. А. 1928. О комбинированном действии кальция и брома на центральную нервную систему холоднокровных. — Журн. эксперим. биол. и мед., 10(26), 225—265.
- Магидсон О. Ю. 1926. Бром и его значение в жизни страны. Гос. военное изд-во. М.—Л.
- Маев И. 1868. О физиологическом действии КВг. Дисс. СПб., 1—54.
- Маевская Н. В. 1953. Отделительная деятельность кишечных желез при введении брома в организм. В кн.: «Программа и тезисы научн. сессии Душанбенск. мед. ин-та», 54—55. Душанбе.
- Она же. 1957. Влияние брома на кишечную секрецию у собак. — Труды Душанбенск. мед. ин-та, 23, 3—11. Душанбе.
- Маевский В. Э. и Беренский П. И. 1957. О механизме действия брома в связи с вопросом о проникновении его в клетки центральной нервной системы. Тезисы докл. Всес. совещ. по проблеме механизма фармакол. реакц., 82. Рига.
- Они же. 1958. Проникновение брома в клетки центральной нервной системы. — Фармакология и токсикология, 21 (4), 58—59.
- Майоров Ф. П. 1933₁. Устранение гипнотического состояния у собак при помощи брома. — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 5, 133—146.
- Он же. 1932₂. Специальный функциональный метод устранения стойкого гипнотического состояния у собак. — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 5, 147—166.
- Он же. 1938. Материалы к характеристике возбудимого типа. — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 8, 148.
- Он же. 1938₂. Случай экспериментального невроза на почве перенапряжения торможения. — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 8, 349.
- Он же. 1947. Исследование динамики сна и переходных состояний у человека. Докл. VII Всес. съезда физиол. биохим. и фармакол., 183—185.
- Он же. 1948. История учения об условных рефлексах, 1—374. Изд-во АМН СССР.
- Он же. 1954. Устранение гипнотического состояния у собак при помощи брома. — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 5, изд. 2-ое, 130—143.
- Максимова А. И. 1951. Изменения слюноотделения под влиянием брома у собак. — Фармакология и токсикология, 14(5), 7—10.
- Мамиш М. Г. 1947. Наблюдения над терапевтическим действием тиаминбромида при миокардиодистрофиях с явлениями сердечной декомпенсации (реф.). В кн.: «Кап. занск. мед. ин-т. Труды», вып. 2, 21—22. Казань.
- Манолов Д. Г. и Садовская В. Т. 1955. Влияние брома, кофеина и фенамина на выработку столбнячного антитоксина. В кн.: «Сб. научн. трудов Белорусск. ин-та эпидемиологии, микробиологии и гигиены», 219—221. Минск.
- Марков Д. А. и Гельман Т. М. 1954. Эпилепсия и их лечение. Изд-во АН БССР. Минск.

- Маркузе К. П. 1957. По поводу статьи А. И. Сиртса «О применении Павловского учения в хирургии». — Вестн. хирургии, 79(7), 94—95.
- Марминова В. Г. 1955. Влияние брома на активность фагоцитов. Сб. трудов (Курский мед. ин-т), вып. 2, 19—21. Курск.
- Марчук П. Д. и Медник М. Р. 1956. О течении некоторых защитных реакций организма под влиянием кофеина и брома. Тезисы научн. работ, выполненных Киевск. научно-исслед. ин-том эпидемиол. и микробиол. в 1955 г., 38—39. Киев.
- Маслов П. Е. 1939. Бромкальций — глюкоза как противозудное средство. — Сов. врач., 3—4, 201—204.
- Матусис И. А. 1925. К вопросу о лечении экземы внутривенными вливаниями брома. — Русск. вестн. дермат., 3 (5), 409—411.
- Машковский М. Д. 1958. Лекарственные вещества (пособие для врачей), изд. 3, Медгиз, М.
- Медвинский Е. О. и Зубко Г. И. 1958. Лечение больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки лаковой кровью в сочетании с бромом и новокаином. — Врач. дело, № 2, 195—196.
- Меерович И. Г. 1957. О некоторых философских выводах из учения И. П. Павлова о высшей нервной деятельности. — Вестник хирургии, 79 (7), 107—110.
- Мейзель А. И. 1925. Лечение чешуйчатого лишая внутривенными вливаниями бромистого натрия. — Белорус. мед. мысль, 2 (1—2), 142—145.
- Мельник Т. Ф. 1954. Влияние брома, кофеина и их смеси на морфологические изменения щитовидной железы при истощении и восстановлении организма. В кн.: «Тезисы докл. научной сессии Черновицк. мед. ин-та (1944—1954)», 38. Киев.
- Мещеряков А. И. 1954. Антагонистическое отношение бромидов к действию морфия. Канд. дисс. Свердловск.
- Он же. 1954. О несовместимости сочетанного применения морфия и бромидов как анальгетиков. В кн.: «Свердловск. гос. мед. ин-т. Тезисы докл. на XVII годичн. научн. сессии ин-та», 19—20. Свердловск.
- Он же. 1956. К вопросу об антагонизме бромидов и морфина. — Фармакология и токсикология, 19(5) 22—24.
- Мирский Н. Д. 1937. К вопросу о терапевтическом значении малых доз брома. — Врач. дело, 1, 143—145.
- Михайлов Б. Н. 1957. Некоторые вопросы обмена брома в свете кортико-висцеральной патологии. В кн. Проблемы физиологии центральной нервной системы», 384—389. М.—Л.
- Михайловский Б. Г. 1954. Рентгенологические наблюдения над эффективностью лечения больных язвенной болезнью NaBr и новокаином. В кн.: «Сб. труд. Курск. мед. ин-та (автореф.)», вып. 1, 39—41. Курск.
- Михаленко Г. И. 1954. О центральной регуляции фагоцитоза (воздействие кофеина, фенамина и брома). В кн.: «Ленингр. мед. ин-т. 1-й. Студенч. научная конференция, 16-я. Тезисы докл.», 15—16. Л.
- Мишин В. В. 1956. Электрокардиограмма собаки при действии радиоактивного брома. Тезисы докл. XI конф. Филиала юга РСФСР Всес. об-ва физiol., биохим. и фармакол. 180—181. Ставрополь и Кубани.
- Молоткова И. А. 1953. Экспериментальное изучение влияния бромистого натрия на процесс торможения у человека. В кн.: «Шестнадцатое совещание по пробл. высшей нервн. деятельности. Тезисы и рефераты докладов», 148—150. М.—Л.
- Она же. 1953. Изменения высшей нервной деятельности у олигофренов под влиянием брома и длительного сна. Автореф. дисс. 11 стр. Л.
- Она же. 1953. Изменения высшей нервной деятельности у олигофренов под влиянием брома и длительного сна. Канд. дис. (Ин-т эксперим. мед. АМН СССР), 1—191.
- Морачевский Ю. В. 1939. Очерки геохимии Верхне-камских соляных отложений. — Труды Всес. научн. о-исслед. Ин-та геолургии, 17, 135.
- Морачевский Ю. В. и Федорова А. И. 1928. Бром в соликамском карналите. — Вестн. Геолкома, № 4.
- Он же. 1932. Результаты опробования на бром средних проб Соликамского месторождения. Изв. Всес. геолог.-развед. объединения, вып. 52.
- Мошкин М. В. и Голикова В. И. 1954. О показаниях к лечению больных язвенной болезнью внутривенными вливаниями растворов бромистого натрия. В кн.: «Сб. трудов Курск. мед. ин-та. Автореф.», вып. 1, 37—39. Курск.
- Мудрова Е. А. 1954. Влияние брома и кофеина на ход секреции желудочного сока, вызванного алкоголем. В кн.: «14-я научн. конф. Рязанский мед. ин-т. Тезисы докл.», 29—32. Рязань.
- Мурьяева Т. П. 1956. О применении малых доз брома в условиях лечебно-трудовых мастерских (для психически больных). — Мед. сестра, № 6, 26—27.
- Мусалов Г. Г. 1957. Распределение радиоактивных брома и кальция в органах и тканях у собак в норме и после перерезки спинного мозга. Научно-методич. конф. по применению радиоактивных изотопов. Москва.
- Он же. 1958. Динамика включения радиоактивного брома и кальция в отделы

- центральной нервной системы и в организмы при травме спинного мозга. — Физiol. журн. СССР, 14(10), 976—983.
- Он же. 1958₂. Функциональные изменения в организме при хирургическом повреждении спинного мозга. — Ученые записки 2-го Моск. мед. ин-та, 12, 167—175.
- Мусалов Г. Г., Малахов И. Е. и Рябова Т. Н. 1957. Распределение $Bг^{82}$ в центральной нервной системе и внутренних органах у плодов собак. — Ученые записки 2-го Моск. мед. ин-та, 6, 156—158.
- Мясников А. Л. 1953. Учение И. П. Павлова и клиника внутренних болезней. Москва.
- Наследков В. Н. Влияние $NaBr$ на возбудимость дыхательного центра собаки. В кн.: «XVIII студ. научн. конф. Куйбышевского мед. ин-та», 15—16. Куйбышев.
- Наумов Ф. А., Добротин Б. М. и Успенский Н. Д. 1934. Эндоломбальное применение брома при эпилепсии. — Советск. невропатология, психиатрия и психогигиена, 3(9), 98—104.
- Некрасов Б. В. 1954. Курс общей химии. Госхимиздат, М.
- Непцкий М. В. и Шумова-Симаговецкая Е. О. 1894. Исследования о хлоре и галоидах в животном организме. — Архив биол. наук. III, 189.
- Несвижский С. О. 1956. Лечение невралгии тройничного нерва внутривенными введениями брома. — Стоматология, № 3, 19—22.
- Несмеянов А. Н. 1952. Радиоактивные изотопы брома и их применение. В кн.: «Радиохимия», 159—219. М.
- Нечаева Е. А. 1952. К вопросу о влиянии брома на обмен витамина «С» при некоторых желудочно-кишечных заболеваниях. В кн.: «Воен.-Морск. мед. акад. Труды», 38, 164—172. Л.
- Никифоровский П. М. 1909. Влияние нервных средств на условные рефлексы. — Труды Об-ва русских врачей, 77, 70.
- Он же. 1910. Фармакология условных рефлексов, как метод их изучения. Дисс. СПб. Переиздано, 1952, 7—190. Медгиз.
- Николаев В. И. 1934. Неустойчивые равновесия бромсодержащих систем. — Природа, № 8, 10—15.
- Он же. 1936. Хлористый натрий пермских соляных отложений, как источник брома. — Природа, № 6, 91—94.
- Он же. 1928. Бром и неорганические препараты брома. — Больш. мед. энциклопедия, 4, 52—57.
- Николаев В. И. и Лепешков И. Н. 1937. Бромные равновесия Индерского озера в связи с вопросом о пределе накопления брома в силикатных щелоках. — Калий, № 9, 29.
- Николаев М. П. 1941. Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии (практическое руководство). — Наркомздрав СССР. Медгиз.
- Николаев О. В. 1952. Хирургия эндокринной системы. М.
- Николаев П. Н. 1910. К физиологии условного торможения. Дисс. СПб. Цит. по М. К. Петровой, 1945₂.
- Никуленко Н. М. 1955. Действие брома на изменение высшей нервной деятельности у больных болезнью Боткина. Аннот. научн. работ АМН СССР за 1954 г., 393. М.
- Никулин А. А. 1954. К вопросу о применении брома. — Фельдшерство и акушерство, 8, 25—28.
- Нисенман Л. 1925. О производстве брома в СССР. — Хим. фармацевтич. журн., 2, 4—5.
- Новицкий Ф. Г. 1897. К вопросу о дезинфекции воды бромом. СПб., 1—15.
- Нойман З. Я. 1953. Влияние кофенна, фенамина и бромистого натрия на эритропоэз при экспериментальной постгеморрагической анемии. Канд. дисс. (1-й Моск. орденна Ленина мед. ин-т, Госпитальная терапевтич. клиника), 1—393.
- Нолле Я. X. 1928. Действие бромистых солей на кишечник теплокровных. — Русск. физиологич. журн., XI (1—2), 77—90.
- Нотнагель Т. и Россбах М. 1883. Руководство к фармакологии. (Русский перевод с 5-го нем. изд.).
- Ольнянская Р. П. 1934. Условнорефлекторные влияния на основной обмен. Материалы к V Всес. съезду физиол., биохим. и фармакол., 67, М.—Л.
- Орлов И. Е. 1939. Методы анализа рапы буровых вод и контроль производства йода и брома. М. ГОНТИ НКТП, ред. хим. литературы, 1—126.
- Осокин Н. Е. 1936. О совместном применении кальция и брома при эпилепсии и неврозах. В кн.: «Опухоли мозга и вопросы нейрохирургии», ч. 2, 394—398. Ростов н/Дону.
- Он же. 1953₁. Влияние кофенна и брома на течение процессов возбуждения и торможения в спинном мозге. Автореф. канд. дисс., 1—19. Винница.
- Он же. 1953₂. Влияние кофенна и брома на течение процессов возбуждения и торможения в спинном мозге. Канд. дисс. Винница (Винницк. мед. ин-т, каф-ра норм. физиологии), 1—231.
- Осташков К. В. 1955₁. Влияние кофенна и брома на иррадиацию возбуждения в спинном мозге. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 39, (5), 5—7.

- Он же. 1955₂. Влияние кофеина и брома на сеченовское торможение. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 39(3), 15—19.
- Он же. 1956. Влияние кофеина и брома на суммацию возбуждений в спинном мозге. Сб. научн. работ Днепронетровск. мед. ин-та (статьи и реф.), I, 263—265. Днепронетровск.
- Он же. 1956. Влияние кофеину і брому на процеси виснаження і відновлення в спинному мозку. Фізіологіч. журн., II, (2), 25—32. Резюме: Влияние кофеина и брома на процессы истощения и восстановления в спинном мозге.
- О редакции. 1957. Обзор неопубликованных писем. Заключение по дискуссии о применении Павловского учения в хирургии.—Вестн. хирургии, 79(7), 110—117.
- Павлов И. П. 1903. Экспериментальная психология и психопатология на животных. Цит. «И. П. Павлов. Полное собрание трудов», III, 25—37, 1949.
- Он же. 1909. Естественное и мозг. Там же, III, 95—119, 1949.
- Он же. 1916. Физиология и психология при изучении высшей нервной деятельности животных. Там же, III, 255—267, 1949.
- Он же. 1919. Психиатрия как пособница физиологии больших полушарий. Там же, III, 273—279, 1949.
- Он же. 1921. О так называемом гипнозе животных. Там же, III, 285—286, 1949.
- Он же. 1923. «Внутреннее торможение» условных рефлексов и сон — один и тот же процесс. Там же, III, 296—309, 1949.
- Он же. 1924. Отношение между раздражением и торможением, размежевание между раздражением и торможением и экспериментальные неврозы у собак. Там же, III, 336—346, 1949.
- Он же. 1925₁. Здоровое и больное состояние больших полушарий. Там же, III, 349—358, 1949.
- Он же. 1925₂. Тормозной тип нервной системы собак. Там же, III, 359—365, 1949.
- Он же. 1926. Влияние перерыва в работе над собаками с условными рефлексами. Там же, III, 366—368, 1949.
- Он же. 1927₁. Переходные фазы между бодрим состоянием и полным сном животного (гипнотические фазы). В кн.: «И. П. Павлов. Лекции о работе больших полушарий головного мозга». Лекция 16-я, 232—247. М.—Л., 1927.
- Он же. 1927₂. Разные типы нервной системы. Патологические состояния больших полушарий как результат функциональных воздействий на них. Там же. Лекция 17-я, 248—262. М.—Л., 1927.
- Он же. 1927₃. Патологические состояния больших полушарий как результат функциональных воздействий на них. Там же. Лекция 18-я, 263—278. М.—Л., 1927.
- Он же. 1927₄. Приложение экспериментальных данных, полученных на животных, к человеку. Там же. Лекция 23-я, 345—361. М.—Л., 1927.
- Он же. 1927₅. Физиологическое учение о типах нервной системы, темпераментах тож. Цит. «И. П. Павлов. Полное собрание трудов», III, 369—377, 1949.
- Он же. 1928. Некоторые проблемы в физиологии больших полушарий. Там же. III, 378—390, 1949.
- Он же. 1930₁. Краткий очерк высшей нервной деятельности. Там же, III, 391—405, 1949.
- Он же. 1930₂. Пробная экскурсия физиолога в область психиатрии. Там же. III, 406—411, 1949.
- Он же. 1930₃. К физиологии и патологии высшей нервной деятельности, 3—36. Госмедиздат. М.—Л.
- Он же. 1931. Экспериментальные неврозы. В кн.: «И. П. Павлов. Полное собрание трудов», III, 456—458, 1949.
- Он же. 1932₁. О неврозах человека и животного. Там же, III, 423—425, 1949.
- Он же. 1932₂. Физиология высшей нервной деятельности. Там же, III, 480—491, 1949.
- Он же. 1932₃. Пример экспериментально произведенного невроза и его излечение на слабом типе нервной системы. Там же, III, 492—495, 1949.
- Он же. 1932₄. Динамическая стереотипия высшего отдела головного мозга. Там же, III, 496—499, 1949.
- Он же. 1933. Проба физиологического понимания симптоматиологии истерии. Там же, III, 461—479, 1949.
- Он же. 1934₁. Проба физиологического понимания гавязчивого невроза и параноя. Там же, III, 504—515, 1949.
- Он же. 1934₂. Экспериментальная патология высшей нервной деятельности. Там же, III, 537—552, 1949.
- Он же. 1934₃. (Письмо М. К. Петровой). По поводу работы М. К. Петровой «О комбинированном действии брома и кофеина на изолированный больной пункт в кожном анализаторе коры полушарий и на общее поведение собаки сильно возбужденного типа самца-кастрата». — Физиол. журн. СССР, 17, вып. 6.
- Он же. 1935₁. Общие типы высшей нервной деятельности животных и человека. В кн.: «И. П. Павлов. Полное собрание трудов», III, 516—536, 1949.

- Он же. 1935₂. Типы высшей нервной деятельности в связи с неврозами и психозами и физиологический механизм невротических и психотических симптомов. Там же. III, 575—579.
- Он же. 1935₃. Проблемы сна. В кн.: «И. П. Павлов. Избранные статьи и речи», 93—107. Изд-во АМН СССР.
- Он же. 1935₄. Предисловие к книге М. К. Петровой «Новейшие данные о механизме действия солей брома на в. н. д. и о терапевтическом применении их на экспериментальных основаниях». В кн.: «М. К. Петрова. Собрание трудов». II, 1953.
- Он же. 1949₁. Условный рефлекс. В кн.: «И. П. Павлов. Полное собрание трудов», III, 557—574.
- Он же. 1949₂. Психопатология и психиатрия. Избранные произведения. Под ред. и с предисл. Л. А. Орбели, 1—234.
- Он же. 1954. О типах высшей нервной деятельности и экспериментальных неврозах. Сб. статей под ред. П. С. Куналова, 1—191.
- Павлов И. П. и Петрова М. К. 1932. К физиологии гипнотического состояния собаки. В кн.: «И. П. Павлов. Полное собрание трудов» III, 412—422, 1949.
- Павлова А. М. 1936. Восстановление условнорефлекторной деятельности собаки с помощью брома и кофенна.— Бюлл. Всес. ин-та эксперим. мед., 3—4, 80—88.
- Она же. 1937. Материалы к вопросу о влиянии кастрации на условнорефлекторную деятельность собаки. — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 7, 781—792.
- Она же. 1938. О действии кофенна и брома на старческую центральную нервную систему собаки.— Труды физиол. лаб. И. П. Павлова, 8, 445—452.
- Павловские среды. 1949. Под ред. Л. А. Орбели и В. В. Строганова, I, II и III. Изд-во АН СССР, М.—Л.
- Паламарчук Г. С. 1956. Динамика слепого пятна у больных глаукомой под влиянием внутривенных вливаний бромистого натрия. — Вестн. офтальмологии, № 1, 38—42.
- Памятная книжка врача, 1864.
- Пантелеева Е. К. 1940. Опыт бром-атропинной терапии язвы двенадцатиперстной кишки и желудка. В кн.: «Труды Донецкого мед. ин-та. Юбил. сб. трудов, 193—199. Донецк — Донбасс.
- Пархоменко О. С. 1951. К вопросу о лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки бромистым натрием. Канд. дисс. Днепрпетровск (с каф. пропедевтики внутр. болезней Днепрпетровского мед. ин-та), 1—317.
- Она же. 1953₁. Об изменениях двигательной функции желудка у больных язвенной болезнью под влиянием бромистого натрия.— Клинич. медицина, 31, № 5, 56—60.
- Она же. 1953₂. Лечение больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки бромистым натрием (автореф.). — Врач. дело, 6, 569—570.
- Пекарь П. П. и Савенков Д. И. 1954. Эффективность антибактериальной терапии и изменения функции дыхания и сердечно-сосудистой системы у больных туберкулезом легких в условиях воздействия на центральную нервную систему бромом. В кн.: «Одесский научно-исследов. ин-т туберкулеза. Научн. сессия 1954 г., апрель. Тезисы и докл.» 10—11. Одесса.
- Пенфилд В. и Эрикссон Т. 1949. Эпилепсия и мозговая локализация. Патологическая физиология, лечение и профилактика эпилептических припадков, 1—452 (гл. XVII).
- Пер М. И. и Ратнер О. И. 1926. К клинко-лабораторному изучению вопроса о применении внутривенных вливаний бромистого натрия при некоторых дерматозах в особенности при экземах.— вен. и Дермат., 5, 756—762.
- Первомайский Б. Я. и Деордиева В. Я. 1956. Лечение отдаленных последствий травмы головного мозга бромом и кофенном. Сб. тезисов докл. Юбил. 29-й научн. конф. Донецк. мед. ин-та, 182—184. Донецк.
- Перекальская М. П. 1956. Влияние кофенна и бромистого натрия на содержание свободного рибофлавина в мозгу и других тканях белых крыс. Тезисы докл. 1-й Уральской конференции физиологов, биохимиков и фармакологов, 47—48. Свердловск.
- Петрова А. Н. 1936. Влияние некоторых гормональных факторов на содержание йода в щитовидной железе и крови кроликов. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 2 (6), 446—447.
- Петрова М. К. 1914. К учению об иррадиации возбуждения и тормозных процессов. Цит. по собр. трудов М. К. Петровой, 1, 5—216. Изд-во АМН СССР, 1953.
- Она же. 1925. Лечение экспериментальных неврозов у собак. — Архив Биол. наук, 25, (1—3), 3.
- Она же. 1928₁. Острое нарушение нервного равновесия в сторону раздражительного процесса у собаки возбудимого типа приемом очень короткого (1/2 сек.—1 сек.) изолированного действия условных раздражителей.— Архив биол. наук, XXVIII (2), 93.
- Она же. 1928₂. Действие СаСl₂ при нарушении нервного равновесия у собак разных

- нервных типов. В кн.: «Сборник по психоневрологии, посвящ. проф. А. М. Ющенко».
- Она же. 1933₁. Дальнейшие материалы к определению силы нервной системы экспериментальных животных. Повышение пищевой возбудимости (голодание) и бром, как индикаторы силы нервной системы. — Архив биол. наук, 34 (1—3), 41.
- Она же. 1933₂. К механизму действия брома. — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 5, 81—96.
- Она же. 1934. О комбинированном действии брома и кофенна на изолированный болевой пункт в кожном анализаторе коры полушарий и на общее поведение собаки сильного возбудимого типа самца-кастрата. — Физиол. журн. СССР, 17 (6), 1128—1149.
- Она же. 1935₁. Новейшие данные о механизме действия солей брома на высшую нервную деятельность и о терапевтическом применении их на экспериментальных основаниях. ВПЭМ, 1—202. М.
- Она же. 1935₂. Терапия неврозов и различных патологических состояний у собак. (См. Собрание трудов, 2, 155—178. Изд-во АМН СССР, М., 1953).
- Она же. 1936₁. О применении брома с кофенном у кастрата сильного уравновешенного типа при длительно продолжавшемся неврозе. — Архив биол. наук, 42 (1—2), 9—27.
- Она же. 1936₂. Влияние кастрации на условнорефлекторную деятельность и общее поведение собак различного типа нервной системы. — Труды Физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, VI, 1—21.
- Она же. 1937₁. Бром и его влияние на кастратов-собак (дальнейшие материалы к механизму действия брома). — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 7, 5—104.
- Она же. 1937₂. Об излечении бромом с кофенном кастрата сильного уравновешенного типа от длительно (1½ года) продолжавшегося невроза. — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 7, 105—131.
- Она же. 1937₃. Образование условных нервных связей у раннего кастрата (щенка). Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 7, 231—259.
- Она же. 1934. Испытание действия люминала на в. н. д. кастратов слабого и сильного нервных типов и сравнительная оценка его действия с бромом. — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 7, 331—379.
- Она же. 1937₅. Переделка противоположных условных раздражителей, в данном случае метрономов разной частоты ударов в обратные у кастратов различного типа нервной системы, сильных и слабых (патологическая инертность раздражительного процесса). — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 7, 379—457.
- Она же. 1937₆. Кастрат уравновешенного типа, исключительной силы, типичный представитель сангвинического темперамента при жизненных затруднениях (случай циркулярного невроза). — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 7, 457—499.
- Она же. 1937₇. Кастрат возбудимого типа при встрече с жизненными затруднениями (случай изолированного заблеивания одного пункта в звуковом анализаторе мозговой коры). — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 7, 499—535.
- Она же. 1937₈. Ультрапарадоксальная фаза и ее механизм. — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 7, 535—591.
- Она же. 1937₉. Серия кастратов-собак различного типа нервной системы в еще более поздние периоды после кастрации. Сообщ. 1. О совместном применении брома с кофенном при хронической ультрапарадоксальной фазе и общей взрывчатости раздражительного процесса у кастрата средней силы нервной системы (два случая abortивной кататонии). — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 7, 591—647.
- Она же. 1937₁₀. Серия кастратов-собак различного типа нервной системы в еще более поздние периоды после кастрации. Сообщ. 2. О комбинированном действии брома с кофенном при лечении болезненного состояния, вызванного переделкой положительного и тормозного рефлексов в противоположные у слабых тормозного типа кастратов. — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 7, 649—728.
- Она же. 1940. Случай экспериментального невроза, излеченный при помощи брома. — Архив биол. наук, 34, 1—3, 15.
- Она же. 1945. Влияние CaCl₂, а также сочетания его с бромом и кофенном на высшую нервную деятельность собак-невротиков, принадлежащих к сильным нервным типам. — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 12 (1), 142—180.
- Она же. 1953₁. Торможение как фактор, восстанавливающий нервную деятельность. Собрание трудов, 1, 217—247. Изд-во АМН СССР, М.
- Она же. 1953₂. Об экспериментальных фобиях. Собрание трудов, 2, 179—223. Изд-во АМН СССР.
- Петрова М. К. и Усевич М. А. 1934. О пределах отношения организма к бромю. — Материалы V всесоюз. съезда физиологов, 61.
- Она же. 1936. О пределах отношения организма к бромю. — Физиол. журн., 20 (2), 215—227.

- Петровиц Ю. А. 1954. Распределение радиоброма в головном мозгу и во внутренних органах во время бодрствования и сна. Предварит. сообщ.: В кн. «Тезисы докл., реф., дисс. к XIV научн. сессии Одесск. научно-исследов. психоневр. ин-та, 1930—1955 гг.», 55—56. Одесса.
- Петрунькин М. А. и Строганов В. В. 1940. Накопление брома в организме при длительном бромировании и влияние его на высшую нервную деятельность собаки возбужденного типа. Реф. работ Биол. отд. АН СССР, 308—309.
- Они же 1943. Накопление брома в организме при длительном бромировании и влияние его на высшую нервную деятельность собаки возбужденного типа. В кн.: «Труды физиол. лаб. им. И. П. Павлова», 14, 88—96.
- Плешков В. Ф. 1948. Влияние хлоралгидрата, кофеина и брома на кривую натренированного угасания условного раздражителя. В кн.: «Труды физиол. лаб. им. И. П. Павлова», 14, 140—148. М.—Л.
- Подкопаев Н. А. 1949. Об изумительном действии комбинации брома с кофеином на условнорефлекторную деятельность ослабленной собаки слабого нервного типа (опыты А. М. Павловой). Стенограмма выступления на «Среде» 31 мая 1935 г. В кн.: «Павловские среды», 3, 176. М.—Л.
- Познанский А. С. 1938. Наблюдения над действием смеси брома и кофеина на психических больных. Кн.: «Проблема патофизиологии и терапии шизофрении», 204—208. Харьков.
- Познанский А. С. и Наумова В. В. О влиянии брома на катотоническое состояние.— «Сов. психоневрология», 2, 93—99.
- Полесицкий А. Е. 1939. Обмен ионов брома между $AgBr$ и раствором бромида.— Докл. АН СССР, 24 (7), 667.
- Полещук И. С. 1957. По поводу статьи А. И. Сиртса «О применении Павловского учения в хирургии». — Вести. хирургии, 79, (7), 101—104.
- Поляк И. П. 1954. Сб. тезисов и рефератов Ростовского-на-Дону мед. ин-та за 1953 г. Она же. 1955. Сб. тезисов и реф. Ростовского-на-Дону, мед. ин-та за 1954 г.
- Полянцева А. И. 1941. О лечении язвы 12-перстной кишки бромом. — Казанск. мед. журн., 2, 39—42.
- Пономарев М. Ф. 1958. О влиянии кофеина и брома на время латентного и моторного компонента двигательной реакции человека. — Физиол. журн. СССР. им. Сеченова, 44 (2), 97—104.
- Они же. 1958. Влияние кофеина и брома на тенденцию к преждевременным или запаздывающим реакциям у человека. — Журн. высш. нервн. деят. им. Павлова, 8, (1), 42—49.
- Пономарева Е. Н. 1953. К методике определения концентрации ионов хлора и брома без применения солей серебра. В кн.: «Саратовск. мед. ин-т. Научн. сессия 20. Тезисы автореф.», 349. Саратов.
- Попов Е. А. 1949. Значение работ И. П. Павлова в области психиатрии. В кн.: «И. П. Павлов. Психопатология и психиатрия», 213—232. Изд-во АМН СССР, М.
- Попов Н. А. 1926. К характеристике состояния нервной системы у собаки после так называемых «срывов». — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 1 (2—3), 141.
- Попов Ф. Г. 1956. Изменение функции почек под влиянием ионизирующей радиации малых доз радиоактивного брома. — Тезисы докл. XI конф. Филдла юга РСФСР. Всес. об-ва физиол., биохим. и фармакологов, 207—208. Ставрополь н/К.
- Попова Н. Н. 1954. О влиянии брома и кофеина на свертывание крови. В кн.: «Итоги XIV научн. сессии Волгоградского мед. ин-та», 40—42. Волгоград.
- Попова Т. В. 1948. Действие кофеина и брома при ослабленном и прочновыработанном условнорефлекторном роупное. — Физиол. журн. СССР, 34, (5), 549—554.
- Постников В. Ф. 1955. Внутривенное введение брома и новокаина в борьбе с травматическим шоком. В кн.: «Тезисы докл. научн. сессии Харьковск. мед. ин-та и кафедральн. научн. конф., посвящен. 150-летию юбилею ин-та», 153—154. Харьков.
- Прокопенко Н. Е. 1957. К вопросу о механизме действия брома на некоторые обменные процессы головного мозга в норме и при экспериментальном туберкулезе. В кн.: «Клинич. и эксперим. исследов. по туберкулезу», 339—348. М.
- Прокопенко Л. Г. и Яценко Н. В. 1955. Влияние солей брома на течение экспериментальной почечной гипертонии. Сб. научн. студ. работ Курск. мед. ин-та, 2, 3—9, Курск.
- Пророкова В. К. 1954. О методике индивидуальной дозировки брома при лечении больных с ранними токсикозами беременности. В кн.: «Токсикозы беременности», 70—76. М.
- Она же. 1952. Сосудистые реакции материнского организма и изменения сердцебиения плода под влиянием брома и кофеина. В кн.: «Рефлекторные реакции во взаимоотношениях материнского организма и плода», 193—199.
- Протопопов В. П. 1939. Бромистая терапия маниакально-депрессивного психоза по Н. Zondek'y. В кн.: «Проблемы неврологии и психиатрии», 500—506. Киев.

- Прутовых М. Г. 1931. К вопросу о местной анестезии при помощи бромистого калия.— Сов. хирургия, 1 (1), 127—129.
- Пугачев А. Г. и Чердынцев С. Г., 1957. Влияние разовых доз брома на накопление радиоактивного йода в щитовидной железе. — Тезисы докл. научн. конф. физиол., биохим. и фармакологов. Записки Сибир. объединения, посвящен. 40-летию Великой Октябрьской революции, 133. Томск.
- Рабинович С. А., Лаговнер и др. 1954. О влиянии внутривенных вливаний солей брома на повышенное артериальное давление. В кн.: «Витебск. мед. ин-т. Сборн. трудов. Реф.», вып. 5, 155—160, Минск.
- Рабуто. 1878. Руководство к токсикологии. СПб.
- Раппопорт А. Я. 1948. Влияние соединений фтора и других галогенов на морфологические реакции, зависящие от щитовидной железы и на консолидацию костных переломов. — Бюлл. exper. биол. и мед., 25 (2), 158.
- Распономарева В. А. 1956. Влияние брома и люминала на проницаемость кровеносных капилляров у больных гипертонической болезнью.— Труды Оренбургск. мед. ин-та, 5, 390—396. Оренбург.
- Рвачева В. П. 1954. О колебаниях концентрации солей брома в крови у больных зудящими дерматозами (экзема, невродермит и др.) при лечении их микродозами брома. В кн.: «Киевск. научно-исслед. кожно-вен. ин-т. Объединенная сессия, 1954 г. Тезисы и докл.», 11—12. Киев.
- Ременник С. С. 1957. По поводу статьи А. И. Сиртса «О применении павловского учения в хирургии» — Вести. хирургии, 79 (7), 98—101.
- Ривош Ф. И. 1938. О влиянии освещения центральной и вегетативной нервной системы на содержание брома в крови у собак. — Вести. рентгенологии и радиологии, 20, 83—89.
- Розанов Л. П. 1925. О действии тиреоидина на функцию коры головного мозга. — Труды Белорусск. ун-та, № 8—10, 69. Минск.
- Розен Б. Я. 1953. О накоплении и распределении йода и брома в соляных озерах и нефтяных (буровых) водах.— Укр. химич. журн. 19 (6), 679—682.
- Розенбаум Р. З. 1956. Влияние радиоактивного брома на условные пищевые рефлексы у собак. Тезисы докл. XI конф. Филнала юга РСФСР. Всес. об-ва физиол., биохим. и фармакологов., 219—220. Ставрополь н/К.
- Розенбах П. Я. 1883. О влиянии голодания на нервные центры. Дисс. СПб., Цит. по Никифоровскому. 1952.
- Розенталь И. С. 1922. Влияние беременности и лактации на условные рефлексы.— Русск. физиологическ. журн. 5, (4—6), 157.
- Он же. 1933. К влиянию различных доз бромистого натрия на высшую нервную деятельность.— Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, V, 167—170.
- Он же. 1948. Влияние длительного применения бромистого натрия на собаку-сангвиника.— Физиологич. журн. СССР, 34 (4), 431—434.
- Рубинштейн Г. М. О применении малых доз брома при различных функциональных заболеваниях нервной системы.— Сов. врач., ж., 7, 417—418.
- Руденко А. И., Куцевич В. А. и Стоволосова В. А. 1952. Влияние тканевых препаратов (умбигема) на кровяное давление кроликов на фоне брома. В кн.: «Новые препараты для тканев. терапии», 255—261. Киев.
- Рупасов Н. Ф. 1951. О применении бромистого калия для обезболивания при хирургических операциях.— Труды Ижевск. гос. мед. ин-та, 13, 161—164.
- Он же. 1954. Применение бромистого калия для обезболивания при операциях (реф.). — Хирургия, 9, 75.
- Рысс С. М. и Черкасский М. А. 1935. К вопросу о применении брома в клинике заболеваний органов пищеварения. — Терапевтич. архив, 13 (3), 29—38.
- Рябчиков Д. И., Ермаков А. Н., Козырев Л. С. и др., 1955. Получение радиоактивных препаратов Br⁸². В кн.: «Применение меченых атомов в аналитической химии», 187—191. М.
- Сааков Б. А., Ажиба Я. И. и Цыкаловский Р. Б. 1956. Возбудимость нервно-рефлекторных аппаратов сосудистой системы при бромировании. Сб. тезисов и реф. к отчетно-научн. сессии Ростовск. мед. ин-та, 446—447. Ростов н/Дону.
- Савич В. В. 1929. Фармакология и условные рефлексы. — Врач. газета, № 20, 2479—2484.
- Он же. 1934. Проблема гуморальных регуляций организма в работах И. П. Павлова. — Природа, 10, 51—57.
- Садиков В. С. 1935. Курс биологической химии, М.—Л.
- Самойлова З. Т. 1952. Влияние фармакологических и токсикологических веществ на условно-рефлекторную деятельность. — Журн. высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова, II (2), 258—288.
- Саркисов Д. С. 1956. Об особенностях обратного развития воспалительных изменений в легких под влиянием бромистого натрия. — Архив патологии, 18 (2), 67—73.
- Сатурнов Н. М. 1911. Дальнейшее исследование условных спонных рефлексов у собак без передних половин обоих полушарий. Дисс. СПб., Цит. по М. К. Петровой, 1935.

- Сафинулина С. Н. 1955. Характеристика реактивных изменений в организме больных гипертонической болезнью в разные периоды курса лечения общей бромно-ногальванизацией. В кн.: «Тезисы докл. научн. сессии Гос. научно-исслед. ин-та Физиотерапии», 15—16.
- Сафонова А. Д. 1954. О влиянии на организм брома, кофеина, фенамина и отдельных их комбинаций (эксперим. исследов.). Автореф. канд. дисс. М.
- Она же. 1954. О влиянии на организм брома, кофеина, фенамина и отдельных их комбинаций (эксперим. исследов.). Канд. дисс. 2-й Моск. мед. ин-т, каф. фармакологии. 1—258.
- Свешникова Е. А. 1957. К вопросу о применении фуксина для количественного определения брома. Сб. научн. работ. Моск. фармац. ин-та, 1, 63—67. М.
- Она же. 1958. Влияние брома и кофеина на процессы тканевого дыхания. Тезисы докл. отчетн. научн. конф. Моск. фармац. ин-та, 12—14. М.
- Свешникова Н. А. 1956. Характер колебаний гликемического уровня у собак и влияние на него хронического введения бромистого натрия. Тезисы, докл. конф. Ленингр. ин-та усовершенств. врачей (терап. фак-т), 113—116. Л.
- Селиванов Л. С. 1937. Материалы по гидрохимии и гидрографии р. Клязьмы. Записки Большевской биол. станции, 10, 3.
- Он же. 1939₁. Геохимия и биогеохимия рассеянного брома. 1. Бром в растениях и пресных водах. — Труды биогеохим. лаб. АН СССР, V, 113—123.
- Он же. 1939₂. Геохимия и биогеохимия рассеянного брома. 2. Бром в почвах, илах и торфах. — Труды биогеохимич. лаб. АН СССР, V, 123—141.
- Он же. 1939₃. Геохимия и биогеохимия рассеянного брома. 3. Бром в наземных растениях. — Труды биогеохимич. лабор. АН СССР, V, 145—149.
- Он же. 1940. Хлор и бром в массивных кристаллических породах. — Докл. АН СССР XXVIII (9), 820—824.
- Он же. 1944. Геохимия и биогеохимия рассеянного брома. Сообщ. 4. Бром в пресных водах, почвах и торфах. — Труды биогеохимич. лаб. АН СССР, 7, 55.
- Он же. 1946. Геохимия и биогеохимия рассеянного брома. — Труды биогеохимич. лаб. АН СССР VIII, 5—72.
- Селиванов Л. С., Воловиковская Е. 1939. О составе илов и иловых вод реки Клязьмы. Записки Большевск. биол. станции, 11, 37.
- Семен Н. П. 1954. Влияние брома и кофеина на всасывание глюкозы в тонком кишечнике. В кн.: «Тезисы докл. научн. сессии Черновицк. мед. ин-та (1944—1954)», 48. Киев.
- Сергневский М. В. 1957. Несколько замечаний о статье А. И. Сиртса «О применении Павловского учения в хирургии». — Вестн. хирургии, 79 (7), 89—93.
- Сергейский М. Я. 1955. Новый метод лечения эпилепсии. — Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 55 (9), 675—678.
- Сидельникова Е. Ф. и Розина Р. И. 1955. Об обмене брома у больных туберкулезным менингитом. — Клин. медицина, 33 (12), 30—35.
- Они же. 1956. Обмен брома при экспериментальном туберкулезном менингите у кроликов. — Вопр. мед. химии, 2 (6), 417—423.
- Симонов П. В. 1953. К вопросу о механизме действия кофеина в сочетании с бромом и снотворными. В кн.: «Совещ. по пробл. высшей нервн. деят., 16-е. Тезисы и реф. докл.», 202—203. М.-Л.
- Он же. 1956. К обоснованию фармакотерапии при очагах застойного возбуждения в центральной нервной системе. — Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 56, (1), 3—10.
- Сиртс А. И. 1956. О применении Павловского учения в хирургии. — Вестн. хирургии им. И. И. Грекова, 77 (6), 114—120.
- Скалина Е. П. 1954. Лечение гипертонической болезни внутривенным введением новокаина в комбинации с бромом. Канд. дисс. Ставрополь н/К.
- Она же. 1955. Лечение гипертонической болезни внутривенным введением новокаина в комбинации с бромом. Автореферат канд. дисс. Ставрополь.
- Скальский А. К. 1950. Уравновешивание нервной системы, как один из основных приемов терапии (по 23-летию опыту лечения больных малыми дозами брома в комбинации с другими синергистами). В кн.: «Новосибирск. гос. мед. ин-т. Итоговая научн. конф. за 1949 г. Тезисы докл.», 152—153. Новосибирск.
- Скачкова А. С. 1953. Пути проникновения некоторых элементов в центральную нервную систему. Кн.: «Труды по примен. радиоактивных изотопов в медицине», 53—57, Медгиз, М.
- Скворцов В. И. 1936. О действии брома и йода из содержащих эти галоиды солей. — Физиол. журн., 21 (5—6), 1089—1090.
- Он же. 1937. О действии брома и йода in statu nascendi из содержащих эти галоиды солей. — Клинич. медицина, 15 (3), 481—483.
- Он же. 1938. О действии брома и йода in statu nascendi из содержащих эти галоиды солей. — Клин. медицина, 16 (8), 1077—1078.
- Скебельская Ю. Б. 1950. Влияние метилтиоурацила на тиреотропную активность гипофиза. — Докл. АН СССР, 75 (3), 473—476.

- Она же. 1952. Влияние фармакологических веществ, вызывающих возбуждение центральной нервной системы, на функцию щитовидной железы. — Докл. АН СССР, 84 (6), 1273—1276.
- Она же. 1954. Влияние бромистого натрия на щитовидную железу белых крыс. Докл. АН СССР, 94 (1), 165—168.
- Славинский М. П. 1952. Физико-химические свойства элементов. 1—763. Металлургиздат. М.
- Смирнов В. А. 1954. К вопросу лечения ретроградной пизелографии бромистым натрием с новокаином. В кн.: «Межобл. научн. конф. практич. врач. Рязань, 1954. Тезисы докл. научн. конф.», 33—38. Рязань.
- Снигирев и Белау. 1935. Местная анестезия при помощи бромистого калия. — Сов. ветеринария, 3, 55—57.
- Соколов С. С. 1956. Внутривенное введение 10%-го раствора бромистого натрия при рефлекторной послеоперационной задержке мочи. Тезисы докл. ксиф. молод. ученых Ленингр. ин-та усоверш. врачей им. С. М. Кирова, 97—99. Л.
- Соколова Г. П. 1956. Влияние кофенна и брома с кофенином на функцию вестибулярного анализатора. — Вести. оториноларингологии, № 2, 39—41.
- Соколова И. П. 1955. Влияние NaBr на темп деления инфузорий. В кн.: «Тезисы докл. на 18-годовой научн. сессии Свердловск. мед. ин-та», 27—28. Свердловск.
- Она же. 1957. Влияние бромистого натрия на приспособленность к среде организма с различным развитием нервной системы. — Труды 20-годовой научн. сессии Свердловск. мед. ин-та, 22, 54—55. Свердловск.
- Соловейчик Д. И. 1938. Нарушения высшей нервной деятельности при начинающейся старости. — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 8, 15.
- Он же. 1940. Случай стойкого растормаживания старой и прочной дифференцировки у собаки. — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 9, 182.
- Сорока Е. И. 1931. О вегетирующей бромодерме. — Дерматол. и венерол. 4—5, 52—56.
- Студзинская Е. А. 1952. Лечение больных гипертонической болезнью внутривенным введением бромистого натрия. — Врач. дело, № 9, 845—846.
- Она же. 1954. Лечение гипертонической болезни внутривенными вливаниями бромистого натрия. Канд. дисс. (Автореф.). Одесса.
- Она же. 1956. Лечение гипертонической болезни внутривенными вливаниями бромистого натрия. — Врач. дело, № 2, 221.
- Сугоняев В. С. 1957. Ответ на статью А. И. Сиртса «О применении Павловского учения в хирургии». — Вести. хирургии, 79 (7), 95—97.
- Сулимовская Н. А. и Дейнеко Н. Ф. 1955. Лечение эндокардитов пенициллином в сочетании с бромом и пирамидоном. В кн.: «Тезисы докл. итоговой научн. сессии Украин. ин-та усоверш. врачей», 98—100. Харьков.
- Тараканов Е. И. 1953. Терапевтическое применение брома и его соединений. — Клинич. медицина, 31 (9), 14—22.
- Он же. 1956. — Бром. — Здоровье, № 4, 27.
- Тарло М. К. и Теренченко В. Ф. 1953. Лечение бромом и атропином больных язвенной болезнью и хроническим гастритом. — Воен. мед. журн., № 10, 47—49.
- Татаринюв Ю. С. 1956. Воспроизведение анафилактических реакций у собак в условиях кратковременного и длительного бромирования. Первая конф. молодых ученых Волгоградского мед. ин-та, 21—22. Волгоград.
- Он же. 1956. О колебаниях уровня брома в крови при некоторых изменениях функционального состояния центральной нервной системы. Тезисы докл. XI конф. Филлала Юга РСФСР Всес. об-ва физиол., биохимиков, и фармакологов. Ставрополь н/К.
- Терапевтический справочник, 1951 г., Медгиз.
- Титаев А. А. и Кулябко О. М. 1955. Методика определения брома в крови и тканях. — Вопр. мед. химии, 1 (2), 138—141.
- Тодоров В. С. 1954. Действие на брома върху пепсиновата секреция на стомаха. — Съврем. медицина, 5, 89—95.
- Тониян Б. Н. 1925. Опыт лечения некоторых форм кожных заболеваний внутривенными вливаниями растворов бромистого натрия. — Русск. вестн. дермат. 3, (7), 595—601.
- Трефилов В. С. 1957. Влияние активных состояний брома и кофенна на газовый состав крови. Сб. трудов мед. сан. части завода им. ОГПУ, 1, 90—97. Л.
- Трофимов Ю. А. 1953. Влияние бромистого натрия на течение травматического повреждения седального нерва у белых мышей. В кн.: «Воен.-Морск. мед. акад. Научн. конф., слушат., 10-я, Труды», 49—52. Л.
- Трухалев И. А. 1953. О применении бромистого натрия с кофенином в до- и послеоперационном периоде для борьбы с нарушениями сна и послеоперационными болями. — Вести. хирургии, 73 (3), 29—34.
- Турецкая Э. С. 1956. Галогенные микроэлементы во внешней среде Львовской области и динамика их содержания в организме человека. В кн.: «Зобная болезнь» (реф.), 18—19. Киев.

- Она же. 1956_б. Некоторые данные о балансе йода и брома в условиях г. Львова. В кн.: «Зобная болезнь» (реф.), 20—21, Киев.
- Она же. 1956_в. Исследование щитовидных желез на содержание йода и брома. В кн.: «Зобная болезнь», (реф.), 24—25, Киев.
- Она же. 1956_д. Некоторые данные о балансе йода и брома в организме. В кн.: «Тезисы докл. на X научной сессии ин-та питания», 190—191, М.
- Турьгина А. В. 1955. Влияние брома на суммарно возбуждений в слюнной подчелюстной железе. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 40 (12), 3—5.
- Тюрин А. А. 1955. О влиянии на центральную нервную систему солей брома и люминала при разовом и длительном их применении. Сб. трудов Курск. мед. ин-та, вып. 2, 208—211, Курск.
- Она же. 1956. Влияние противосудорожных средств (солей брома и люминала) на процессы возбуждения и торможения центральной нервной системы. Сообщ. 1.—Труды Всес. общ-ва физиол., биохим. и фармакологов, 3, 125—127.
- Узунов Г., Божиннов С., Иоцов М. и Георгиев Ив. 1957. О бромовых испарениях (статья из Софии). — Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова, 57 (11), 1373—1382.
- Ульямс Р. 1960. Биохимическая индивидуальность. 1—295. ИЛ.
- Ульянова А. И. и Шмелев В. П. 1958. Хронаксия нервномышечной системы и оборонительных рефлексов у собак при воздействии радиоактивным бромом. — Мед. радиол., 3, № 2, 19—22.
- Уралев А. П. 1928. О лечении кожных заболеваний, сопровождающихся зудом, внутривенными инъекциями бромистого натрия. — Каз. мед. журн., 7, 677—686.
- Уранов Ю. В. 1953. Исследование распределения брома в центральной нервной системе при помощи его радиоактивного изотопа. В кн.: «Совещ. по пробл. высш. нервн. деят., 16-е. Тезисы и реф. докл., 221—222, М.—Л.
- Он же. 1954. Исследование распределения брома в организме при различных функциональных состояниях. В кн.: «Научн. конф., посвящен. 30-летию со дня смерти Н. П. Кравкова. Тезисы докл.», 51—52, Рязань.
- Он же. 1955. Исследование распределения брома в центральной нервной системе при помощи его радиоактивного изотопа. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 39 (4), 46—49.
- Он же. 1955_б. Распределение брома в нервной системе при различных функциональных состояниях. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 40 (7), 44—46.
- Он же. 1956. Распределение брома при различных функциональных состояниях организма. Влияние гормонов щитовидной железы и мужских половых гормонов на обмен брома. — Мед. радиол., 1 (5), 81—86.
- Урбах В. Ю., 1960. О вычислении дисперсии при статистической обработке результатов малого числа наблюдений.— Докл. АН СССР, 130, 1, 214—216.
- Усневич М. А. 1934. Как отражается деятельность коры больших полушарий на работе внутренних органов? Сообщ. 1. Деятельность коры больших полушарий и работа почек. — Физиол. журн. СССР, 17 (6), 1160.
- Он же. 1938_г. О действии различных доз препаратов брома на условнорефлекторную деятельность собаки. — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, 8, 385—398.
- Он же. 1938_д. О действии бромистых препаратов на нервную систему старой собаки. В кн.: «Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова», 8, 453—462, М.—Л.
- Он же. 1951. Учение И. П. Павлова о роли и значении бромистых солей в регуляции высшей нервной деятельности.— Журн. высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова, 1 (6), 807—815.
- Усневич М. А. и Шмелевич М. Г. 1937. Своеобразный случай нарушения высш. нервн. деят., излеченный бромом.— Физиол. журн., 23 (16), 697—701.
- Успенский В. А. 1956. Влияние кофенна, стрихнина и хлоралгидрата на распределение брома в центральной нервной системе и других тканях организма. Автореф. канд. дисс. мед. наук, Рязань.
- Файтельберг Р. И. 1955. Всмоктуванія глюкози в шлунку при тривалому введенні в організм брому с кофеїну. Резюме.— Всасывание глюкозы в желудке при длительном введении в организм брома и кофеина. Физиологічний журнал, 1, (6), 68—75.
- Федоров В. К. 1950. Итоги фармакологических исследований в области высшей нервной деятельности за последние 20 лет. Сообщ. 1. Фармакологические исследования, проведенные под руководством И. П. Павлова (1929—1936).— Фармакология и токсикология, 13, 6, 3—6.
- Он же. 1951. Сообщ. 2. Дальнейшая разработка вопросов фармакологии высшей нервной деятельности. — Фармакология и токсикология, 14, 3—10.
- Федоров И. И. 1953. Физиологическое обоснование лечебных мероприятий. Киев.
- Федоров Л. Н. 1926. Действие бромистого кальция при нарушении баланса между процессами возбуждения и торможения у возбужденного типа нервной системы собаки. — Труды II Всес. съезда физиологов, 169.
- Он же. 1927. Действие некоторых фармацевтических препаратов при экспериментальном неврозе у собаки. — Журн. для усоверш. врачей, № 4, 399—403.

- Он же. 1928. Нарушение равновесия между процессами возбуждения и торможения у возбудимого типа собаки от повторных применений дифференцировки на частоту кожно-механического раздражителя и восстановление равновесия бромом.— Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, III (1), 35—42.
- Фетисов А. В. 1939. Опыт лечения генуинной эпилепсии эндолумбальным введением брома. В кн.: «Труды Ростов н/Дону. мед. ин-та сб. 4», 182—184. Ростов н/Дону.
- Филиппович С. И., Морозов А. Л., Рыикова Н. Н. и Дексбах И. Н. 1953. Влияние брома и атропина на секрецию слюнных и желудочных желез у больных язвой желудка и двенадцатиперстной кишки.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 35 (2), 34—38.
- Фольборт Г. В. Экспериментальное обоснование взглядов И. П. Павлова на процессы истощения и восстановления высшей нервной деятельности.— Физиол. журн. СССР, 34 (2).
- Фомиченко К. В. 1957. К механизму действия брома. Тезисы докл. Всесоюз. совещ. по проблеме механ. фармакол. реакц., 122—123. Рига.
- Он же. 1958. Особенности углеводно-фосфорного обмена в организме при действии брома. Автореф. канд. дисс. биол. наук. Минск.
- Фудель-Осипова С. I. и Хохлов О. М. 1954. Вплив бромі і кофенну на коркову діяльність дітей, хворих на затяжну диспенсію. Педіатр, акуш. і гінек., 6, 21—26.
- Фурсиков Д. С. 1922. Влияние беременности на условные рефлексы. — Архив. биол. наук, 21 (3—5), 188.
- Харин В. С. 1954. Лечение больных с почечной коликой внутривенным введением бромидов. В кн.: «Воронежский мед. ин-т. 13-я научн. студ. конф. Тез. докл.», 54. Воронеж.
- Харьков А. А. 1953. Реактивность сердечно-сосудистой системы у больных туберкулезом при фармакологических воздействиях на процессы возбуждения и торможения коры головного мозга. В кн.: «Вопросы патогенеза и терапии туберкулеза», вып. 1. 51—59.
- Хватова Е. А. 1941. Влияние бромистых и некоторых других солей на активность сукциндегидразы в мозге белых крыс. — Сов. невропсихиатрия, 6, 550.
- Хлопин Н. Я. и Юдина О. И. 1940. Электрометрическое определение хлоридов и бромидов в практике санитарно-гигиенических исследований. В кн.: «Труды Пермского гос. мед. ин-та», вып. 19, 187—192. Пермь.
- Ховрина М. П. 1954. К вопросу о вживлении консервированного трансплантата аорты у бромированных собак. В кн.: «3-я Всесоюзная конф. студ. научн. об-в мед. стоматол. и фармацевт. ин-тов, Тезисы докл.», 89—90. М.
- Она же. 1954. К вопросу о вживлении консервированного трансплантата аорты у бромированных собак. В кн.: «Сб. научн. студ. работ Курск. мед. ин-та, 9—11. Курск.
- Хромелашвили Н. Г. 1936. Бромистый калий в орбитально-лицевой хирургии. — Сов. врач., журн., 9, 677.
- Хрусталева С. И. 1955. Влияние бромированного настоя прострела на рефлекторную деятельность центральной нервной системы лягушки. Тезисы докл. XVII итоговой научн. конф. Днепропетровск. мед. ин-та, 77—78. Киев-Днепропетровск.
- Он же. 1955. Влияние бромистого натрия на биологическую активность коры головного мозга кролика. Тезисы докл. научн. конф. Днепропетровск. мед. ин-та, посвящ. 50-летию первой русской революции, 52. Днепропетровск.
- Хухия В. Л. 1953. Гидрогеохимия йода, брома и хлора в гидрокарбонатно-натриевых и гидрокарбонатно-хлоридно-натриевых минеральных водах Грузии. В кн.: «Изучение и эксплуатация минеральных вод и лечебных грязей на курортах Груз. ССР, 93—101. Тбилиси.
- Цабадзе Г. В. 1954. К вопросу о лечении гипертонической болезни дифференцированными дозами бромистого натрия. Канд. дисс., 1—265. Тбилиси.
- Он же. 1955. К вопросу о лечении гипертонической болезни дифференцированными дозами бромистого натрия. Автореф. канд. дисс. мед. наук. Тбилиси.
- Он же. 1955. Опыт лечения больных гипертонической болезнью дифференцированными дозами бромистого натрия по Павлову. В кн.: «Тезисы докл. научн. сессии, посвящен. пробл. физиол. и патол. сердечно-сосудистой системы», 82—83. Ленинград — Тбилиси.
- Цветкова Н. А. 1955. Влияние брома и кофенна на секреторную функцию желудка при язвенной болезни. В кн.: «Тезисы автореф. 21-й научн. сессии, посвящен. 45-летию Саратовск. мед. ин-та, 1954 г.», 336—337. Саратов.
- Цвиллиховская Э. 1933. О влиянии малых доз йода на сосуды. — Клинич. медицина, 11, № 17—18, 882.
- Циммерман Я. С. 1951. К вопросу об эффективности лечения язвенной болезни внутривенными вливаниями бромистого натрия в комбинации с подкожным введением атропина. — Труды Ижевск. гос. мед. ин-та, 13, 382—388.
- Цитович И. С. 1938. Иван Петрович Павлов, как фармаколог. Тезисы докл. 3-го совещ. по физиол. проблемам. Март. 1938.

- Цондек Г. и Бир А. 1932. О содержании брома в организме человека. — Сов. невропатол., психиатр. и психол. 1 (8), 315—327.
- Цофина Л. М. 1960. Влияние ионов брома на деятельность сетчатки глаза лягушки. — Биофизика, 5, 498—501.
- Чебакова А. Ф. 1955. Комплексное лечение гнойно-септических больных пенициллином и аскорбиновой кислотой в сочетании с бромом. В кн.: «Тезисы докл. науч. сессии Харьковск. мед. ин-та и кафедры. Научн. конф. посвящ. 150-летию института», 156—157. Харьков.
- Она же. 1956. Комплексное лечение гнойно-хирургических больных с применением пенициллина, аскорбиновой кислоты и брома. Канд. дисс. мед. наук, 1281 лист. Харьков.
- Чеботарева А. С. 1953. Лечение ранних токсикозов беременности бромом и кофенном. В кн.: «Саратовск. гос. мед. ин-та. Научная сессия 20-я. Тезисы автореф.», 228—229. Саратов.
- Черников А. М. 1923. К вопросу о фармакологии условных рефлексов (Критический обзор). — Архив теорет. и практ. мед., 1, (3—4), 273—280.
- Он же. 1939. Павловский стиль работы в фармакологии. — Азерб. мед. журн., 4, 83—87.
- Четин Н. П. 1947. Лечение язвенной болезни бромом и атропином. — Клинич. медицина, 25 (3), 71.
- Чирков С. К. 1937. Содержание йода и брома в соликамских карналлите, сильвините, сильвине и галите. — Каллий, № 9, 5.
- Он же. 1939. Распределение брома между кристаллами и раствором KCl и KBr. — Журн. прикладн. химии, 12, 2.
- Чичибабин А. Е. 1954. Основные начала органической химии, т. I, Госхимиздат. М. 1958, т. II, Госхимиздат. М.
- Чумбуридзе О. Г. и Аробелидзе Д. С. 1954. Впечатления о применении бромистого натрия, как профилактического средства против операционного шока. Сообщ. I. В кн.: «Грузин. республикан. клинич. б-ца. Научн. сессия 6-я. Тезисы докл.», 29—30. Тбилиси.
- Шапиро А. Л. 1952. К вопросу о распределении брома в организме во время сна и бодрствования (литературный обзор). В кн.: «Ряз. мед. ин-т. 2-я научн. студ. конф. Тезисы докл.», 5, Рязань.
- Шапиро М. Я. 1938. Определение брома в соляных растворах. В кн.: «Гидрохимич. материалы», 10, 277—286. Ростов н/Дону.
- Шарлай Р. И. 1957. К физиологическому обоснованию применения брома, кофенна и хлористого кальция при сердечно-сосудистой патологии. — Врач. дело, № 10, 1009—1014.
- Он же. 1958. Физиологическое обоснование применения брома, хлористого кальция и кофенна у больных с сердечно-сосудистой патологией. — Труды Харьковск. мед. ин-та, 37, 123—133. Харьков.
- Шварц Н. С. 1937. Лечебное действие малых доз брома у детей — невротиков. — Сов. врач. журн., 13, 989—993.
- Шейкин А. И. 1937. Микродозы брома при неврозах. — Казанский мед. журн., 3, 305—308.
- Шейман А. И. 1929. К лечению идиопатической эпилепсии введеннем брома в спинномозговой канал. — Каз. мед. журн., 4, 439—440.
- Шелест Е. Н. 1954. О нарушениях двигательного анализатора при шизофрении и изменении их под влиянием брома и кофенна. В кн.: «Всес. научн. конференция, посвящ. 100-летию со дня рождения С. С. Корсакова и актуальным вопросам психиатрии. Тезисы, 142—144. М.
- Шепилевский Е. А. 1904. К вопросу о влиянии брома и йода на жизнеспособность тифозных и холерных бактерий. СПб. Из трудов 9-го съезда общества русских врачей в память Н. И. Пирогова.
- Шерешевский Н. А. 1951. Тиреотоксикозы. М.
- Он же. 1946. Клиническая эндокринология, Медгиз, М.
- Шестаков Б. И. 1956. Экскреция радиоактивного брома слюнными железами собаки. Тезисы докл. XI конф. Филнала юга РСФСР Всес. об-ва физиол., биохим. и фармакологов, 285—286. Ставрополь н/К.
- Шиловцев С. П. и Шиловцева А. С. 1958. Профилактика и лечебное действие солей магния, кальция и брома при злокачественных опухолях. Тезисы докл. 2-й Всес. онколог. конф., 217—218. Л.
- Шиловцева А. С. 1955. Профилактическое и задерживающее действие солей магния, кальция и брома на рост различных экспериментальных опухолей. В кн.: «Тезисы докл. научн. конф. молодых научных работников Куйбыш. мед. ин-та», 78—79. Куйбышев.
- Она же. 1957. Вопросы профилактики злокачественных опухолей в эксперименте. — Эсп. хирургия, 2 (3), 53—58.
- Она же. 1957. Влияние комбинированного введения магния, кальция и брома на нервную систему. — Материалы к докл. Поволжской конф. физиологов, биохимиков,

- и фармакологов с участием морфологов и клиницистов, 283—284. Куйбышев.
- Шлезингер Н. А. и Зоркин Ф. П. 1935. О выделении смешанных кристаллов хлористого и бромистого натрия из водных растворов и об активности в них бромистого натрия. — Ученые записки Саратовск. гос. ун-та.
- Шлимак В. И. 1927. К вопросу о внутривенном лечении бромом некоторых зудящих дерматозов. — Сов. медицина на Северном Кавказе, 10, 11—16.
- Шмелев В. П. 1956. Хронаксия оборонительного рефлекса у собаки при воздействии радиоактивного брома в условиях нормального и пониженного барометрического давления (2-е сообщение). Тезисы докл. XI конф. филиала юга РСФСР Все-союзн. о-ва физиологов, биохимиков и фармакологов, 287—288. Ставрополь и/К.
- Шошин А. Ф. 1940. Различные формы брома в коре и белом веществе головного мозга собаки (ультрафильтруемый и неультрафильтруемый бром). — Физиол. журн. СССР, 28, 689—696.
- Он же. 1940. Применение микрометода Лейперта — Вацлавека для определения брома в плотных субстратах (мозговая ткань). — Физиол. журн. СССР, 28, 697—699.
- Шпак В. М. 1954. Применение при бессоннице кофенна и брома. — Врач. дело, 4, 309—314.
- Он же. 1958. О лечении длительной бессонницы индивидуально-оптимальными дозами кофенна и брома. Методическое письмо, утвержденное Главн. мед. инспекцией 6/II—1957, М.
- Штерн Л. С. 1958. Современное состояние вопроса о гематоэнцефалическом барьере. — Усп. совр. биологии, XLV (3), 328—348.
- Штутман Ц. М. 1954. К вопросу о распределении брома в нервной системе животных после введения бромида. Укр. биохимический журн., XXVI (1), 54—59.
- Штутман Ц. М. и Соколова В. Ю. 1955. Влияние фенамина и адреналина на выделение галогенов у кроликов. — Украинск. биохимич. журн., 27, № 4, 469—476.
- Щербак А. Е. 1890. О действии некоторых средств на кровообращение в мозгу. — Врач., № 44, 994.
- Эйнис В. Л. 1954. Бром при функциональном обследовании больного туберкулезом. — Проблемы туберкулеза, (2), 21—31.
- Экклс Дж. 1959. Физиология нервных клеток. ИЛ.
- Эльберг Г. А. и Монастырская Б. И. 1956. Влияние бромистого натрия и кофенна на процесс образования мозоли при костных переломах в эксперименте. — Вести. хирургии им. Грекова, 77 (2), 63—68.
- Эпштейн Я. А. 1939. Распределение брома в организме при нагрузках бромистыми солями. 1. Распределение брома между головным мозгом и кровью в покое и при действии камфоры. — Архив биол. наук, 55 (2), 50—56.
- Он же. 1939. Распределение брома в организме при нагрузках бромистыми солями. Сообщ. 2. Изменение химизма желудочного сока при бромистых нагрузках. Архив биол. наук, 56 (1), 59—68.
- Эрман В. С. 1954. Лечение токсикозов I половины беременности бромом и кофенном. В кн.: «Ростовский научн. обл. научно-исследовательский ин-т акушерства и гинекологии. Научно-отчетная конференция института, ноябрь 1954 г. Тезисы докл.», 20—22. Ростов и/Дону.
- Эфендиев М. Э. 1955. Применение бромидов при некоторых заболеваниях внутренних органов. — Азерб. мед. журн., № 2, 77—82.
- Эфендиев М. Э., Али-Заде, Асадова Т. и др. 1949. Применение бромидов при некоторых заболеваниях внутренних органов. — Клинич. медицина, 27 (2), 48—52.
- Югенбург А. и Гуревич Р. Г. 1936. Иодистый и бромистый обмен при базедовой болезни и изменение его под влиянием рентгенотерапии. — Вестник рентгенологии и радиологии, 17, 38—49.
- Он же. 1938. Изменение бромистого и хлористого обмена при заболеваниях придатков мозга под влиянием рентгенотерапии. — Вести. рентгенол. и радиол. 20, 76—82.
- Югенбург А. и Шлепаков Б. М. 1938. Экспериментальный гипертиреозидизм у молодых животных. — Вести. рентгенол. и радиол., 20, 66—75.
- Юрхин А. П. 1953. Патогенез острой кишечной непроходимости в свете учения И. П. Павлова — Хирургия, вып. 12, 3—9.
- Он же. 1957. Краткое замечание о статье А. И. Сиртса «О применении Павловского учения в хирургии». — Вести. хирургии, 79 (7), 82—86.
- Юрова Т. Н. 1954. Лечение больных с ранними токсикозами беременности. В кн.: «Токсикозы беременности», 77—83.
- Юрченко М. З. 1955. Влияние первитина, медиала и брома на регуляцию нормальными и кастрированными собаками содержания воды в организме. В кн.: «Тезисы докл. на научн. сессии Укр. ин-та эксперим. эндокринологии и Харьковского об-ва эндокринологов», 110—111. Харьков.
- Юрьева Б. Ф. 1955. Морфология экспериментального туберкулеза у морских сви-

- нок при воздействии бромом. В кн.: «Патофизиол., патоморфол. и эксп. туберкулез», вып. 3, 17—21. Киев.
- Якобсон Л. А. 1934. К методике определения брома. — Лаб. практика, 7, 20.
- Якобсон Л. А. и Черняк Ф. С. 1934. Йод и бром в крови при базедовой болезни и дистиреозах и влияние лизотерапии на их содержание. — Труды научно-исслед. ин-та обмена веществ и эндокринологических расстройств. НКЗ. РСФСР. I, 563—573. М.-Л.
- Яковлев Н. Н. 1953. Влияние сахарной нагрузки и бромидов на восстановление углеводных запасов организма после длительной физической работы. — Укр. биохим. журн., 25 (2), 206—218.
- Яковлева В. В. 1933. Действие бромистого натрия (NaBr) на центральную нервную систему собаки возбудимого типа. — Труды физиологич. лаб. акад. И. П. Павлова, 5, 97—133.
- Она же. 1938. Наблюдения над процессом торможения в коре головного мозга старой собаки возбудимого типа и некоторые данные о действии брома. — Труды физиолог. лаб. акад. И. П. Павлова, VII, 257—292.
- Она же. 1940. Перенапряжение тормозного процесса и влияние на него бромистого натрия и тренировки. — Труды физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, IX, 193—229.
- Она же. 1940. Физиологический механизм образования трудной дифференцировки. — Труды физиолог. лаб. И. П. Павлова, 9, 230.
- Ярославцева О. П. 1938. Влияние брома на старую дифференцировку в сложной системе условных раздражителей. — Труды физиолог. лаб. И. П. Павлова, 8, 399—406.
- Она же. 1938. Восстановление при помощи брома длительно утраченного равновесия между процессами возбуждения и торможения в коре больших полушарий собаки. — Труды физиол. лаб. И. П. Павлова, VII, 407—426.
- Она же. 1954. Влияние брома и кофеина на протекание безусловного пищевого рефлекса при развитии внутреннего торможения в коре больших полушарий собаки. В кн.: «1-й Ленинградский мед. ин-т (научн. сессия 8). Тезисы докл.», 73. Л.
- Она же. 1955. Влияние брома и кофеина на протекание безусловного пищевого слюнного рефлекса при действии положительных условных раздражителей. — Ученые записки 1-го Ленингр. мед. ин-та, 2, 61—66.
- Abelin I. u. Poretti G. 1952a. Über die Verteilung des Broms im Körper.— Helv. physiol. acta, 10, C7—C9.
- 1952b. Über die Speicherung des Broms durch die Thyreoidea. Ein Beitrag zur Schilddrüsendiagnostik.— Schweiz. med. Wochenschr. 46, 1186—1189.
- Adams J. E., Aird R. B. a. Garoutte W. 1952. Fluid and electrolite exchange in the brain in experimental convulsions.— Trans. Amer. Neurol. Assoc., 77, 34—38, Biol. Abstr. 28, No 18355, 1954.
- Albertoni P. 1882. Untersuchungen über die Wirkung einiger Arzneimittel auf die Erregbarkeit des Großhirns nebst Beiträgen zur Therapie den Epilepsie.— Arch. exp. Pathol. u. Pharm., 15, 248—288.
- Alef U. 1957. Zur physiologisch-hormonalen Therapie im Klimakterium.— Dtsch. med. Zeitschr., 8, (7), 421—422.
- Angrisani D. 1938. Determinazioni quantitative del bromo nel sangue, nel liquor e nell'urine di malati mentali. (Quantitative Bestimmung des Broms im Blut, Liquor und Urine der Geisteskranken).— Osp. psichiatr., 6, 699—722.
- Angyal A., 1943. Predisposing factors in bromine intoxication.— Arch. Neurol. a. Psychiatriy, 49, (3), 359—382.
- Antener I. u. Abelin I. 1949. Über die Speicherung des Broms in einigen innersecretorischen Drüsen nach Zufuhr von Dibromtyrosin.— Helv. chim. acta, 32 (7), 2416—2426.
- Apelgot S., Zajdela A., Moustacchi E., Patureau G. 1955. Fixation du radiobrome par les tissus du rat au cours de différents états sexuels.— Bull. Soc. chim. biol. Paris, 37, (11), 1115—1122.
- Aragona G. 1935. Il comportamento del bromo ematico durante le crisi oculogire del Parkinson postencefalitico. (Das Verhalten des Broms im Blut während des Bulbuskrampfes des postencephalitischen Parkinsons).— Riv. patol. nerv., 45.
- Araki H. 1937. Über den Übertritt des Jodes und Broms vom Blut in die Lymphe. Arb. III Abt. anat. Inst. Kyoto D. H., 6, 13. Цит. по: Ber. über der gesam. Physiol., 108, 617, 1937.
- Arima K. 1936. Experimentelle Studien über die Bromverteilung im Zentralnervensystem. I Mitt. Die Bromverteilung im Zentralnervensystem bei einmaliger Anwendung von KBr in grosser Menge sowie bei chronischer Vergiftung durch dasselbe und ihre Beeinflussung durch Krampf- oder lähmende Gifte.— Nagasaki Jgakkwai Zassi, 14, 576—614. Цит. по: Ber. über der gesam. Physiol., 95, 474, 1936.
- 1936. II. Mitt. Der Paarungszustand des Broms in einigen Organen, besonders im Gehirn, und seine Beeinflussung durch Krampf- oder lähmende Gifte.— Nagasaki Jgakkwai Zassi 14, 617—634. Цит. по: Ber. über der gesam. Physiol., 95, 474, 1936.
- Ascher K. R. S. a. Kocher C. 1954. Enhanced susceptibility of a highly resistant

- strain of houseflies to ingestion of potassium bromide.—*Experimentia*, Basel, 10, (11), 465—467.
- Audibert M. et Bermond F. 1956. Action du CO₂ sur la fibre musculaire striée de grenouille en présence d'ions Br ou NO₃; effets sur la rhéobase de la courbe α du contour isolé.—*Compt. rend. Soc. biol.*, 150, (2), 532—536.
- Bachmann E. u. Pertini P. 1940. Systematic investigation of waters for bromine.—*Boll. obras sanit. nation* (Buenos Aires), 3, 396.
- Balard A. J. 1826. Mémoire sur une substance particulière contenue dans l'eau de la mer.—*Ann. chim. phys.*, 32, 337.
- Baldauf L. u. Pincussen L. 1930. Untersuchungen über das Jod und Bromgehalt des Blutes.—*Klin. Wochenschr.*, No 9, 1505.
- Balvet P., Vermorel H. 1955. A propos du traitement des syndromes dépressifs de l'âge moyen de la femme à forme neurasthénique.—*J. méd. Lyon*, 36, (847), 305—308.
- Barbour R. 1936. Bromide intoxication.—*Proc. Roy. Soc. Med.*, 29, 1391—1396.
- Baumann E. J., Metzger N. a. Marine D. 1944. Mode of action of Thioured on the Thyroid gland of Rabbits.—*Endocrinology*, 34, 44—49.
- Baumann E. J. a. Metzger N. 1949. Behavior of the Thyroid towards elements of the Seventh Periodic Group. I. Halogens and Thiocyanates.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 70, 536—540.
- Baumann E. J., Searle N. Z., Yalow A. A., Siegel E. and Seidlin S. M. 1952. Behavior of the Thyroid toward elements of Seventh Periodic Group. III. Technetium. *Federation Proc.*, 11, 184.
- 1956. Behavior of the Thyroid toward elements of the Seventh Periodic Group.—*Amer. J. Physiol.*, 185, (1), 71—76.
- Seventh Periodic Group.—*Amer. J. Physiol.*, 185, (1), 71—76.
- Baumann E. J., Sprinson D. B. a. Marine D. 1941. Bromine and the Thyroid.—*Endocrinology*, 28, 793—796.
- Baumann E. J., Zizmer N., Oshry E. a. Seidlin S. M. 1949. Behavior of Thyroid toward the Seventh Periodic Group. II. Rhenium.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 72, 502—506.
- Baux R. et Ferrier Y., 1956. Essai d'utilisation d'un composé bromé en obstétrique et en gynécologie.—*Bull. Fédérat. soc. gynécol. et obstetr. fr.*, 8 (2), 233—239.
- Bechhold H. 1929. Die Kolloide in Biologie und Medizin. (S. 160). Dresden u. Leipzig. Steinkopf.
- Behrend H. 1876. Über die physiologische Wirkung des Bromkaliums.—*Arch. exp. Pathol. u. Pharm.*, 6, 538.
- Behne W. 1953. Untersuchungen zur Geochemie des Chlor und Brom.—*Geochimica et cosmochimica acta*, London, 3 (4), 186—215.
- Bellotti R., Abbona C., Correale L. 1957. Il comportamento del bromo a livello del rene. Nota II Soggetti nefropatici. (Behavior of bromine in the kidney. II. Kidney disease patients). *Arch. E. Maragliano patol. clin.*, 13, (2), 283—290.
- 1957. Behavior of renal bromine. III. Reabsorption of bromine during mercurial diuresis. *Arch. E. Maragliano patol. clin.*, 13, (3), 455—459.
- 1957. Research on the state of bromine in blood plasma. *Arch. E. Maragliano patol. clin. (Genova)*, 13, (4), 825—829.
- Bellotti R., Abbona C., Ravera M. 1957. Behavior of bromine at the level of the kidney. IV. Tubular resorption of bromine after load with antidiuretic hormone.—*Arch. E. Maragliano patol. clin.*, 13, (4), 841—845.
- Bellotti R., Correale L., Abbona C., Ravera M. 1957. Il comportamento del bromo a livello del rene. Note I. Soggetti normali (Behavior of bromine in the kidney. I. Normal subjects).—*Arch. E. Maragliano patol. clin.*, 13, (2), 267—281.
- Bellotti R., Queirolo C. 1957. The effect of small doses of bromine on Thyroid morphology.—*Arch. E. Maragliano patol. clin.*, 13, (5), 1103—1108.
- Bellotti R., Rawera M., Correale L. 1956. Blood and tissue content of bromine in the animal organism.—*Arch. E. Maragliano patol. clin.*, 12, (5), 859—869.
- Bellucci J. 1935. Über die Bestimmung von Brom in Blut und tierischen Gewebe.—*Chem. Zbl.*, 1, (7), 1097.
- Bellucci I. a. De Gori R. 1948. Sul contenuto di bromo e di cloro nei vegetali commestibili. (The bromine and chlorine content of plant food).—*Atti. Sez. Agrar. Acad. fisiocrit. Siena*, 11, (3/4), 49—58.
- Benoit P. 1956. Potential consécutif et durée de l'état actif de la fibre musculaire striée. Action des ions NO₃⁻, Br⁻ et I⁻. *Compt. rend. Soc. biol.*, CL (10), 1777—1781.
- Benvenuto R., Serratto M. 1957. Effect of sodium bromide on carbohydrate metabolism.—*Arch. E. Maragliano patol. clin.*, 13, (3), 533—537.
- Berger M., Bun-Hoi Ng. Ph., Daudel R., Daudel P., May S. 1946. Étude de métabolisme d'une substance affectant la coagulation sanguine par la méthode des indicateurs radioactifs.—*Experimentia*, 2, 18.
- Bergonzi M. 1936. Sulle variazioni del bromo ematico nella frenosi maniaco-depressiva. (Veränderungen des Bromgehaltes des Blutes beim manisch-depressiven Irresein.—*Riv. sperim. freniatria*, 60, 185—196.
- Bernard B., Brodie B. a. Friedman M. 1938. The determination of bromide in tissues and biological fluids.—*J. Biol. Chem.*, 124, (2), 511—518.

- Bernhardt H., u. Ucko H. 1925. Über den physiologischen Bromgehalt des Blutes. *Biochem. Z.*, **155**, 174—185.
- 1926. Über den Bromgehalt des Organismus. II. Mitteil. Der physiologische Bromgehalt der Organe. *Biochem. Z.*, **170**, 459—465.
- Bernoulli E. 1913. Untersuchungen über die Wirkung der Bromsalze.— *Arch. Exptl. Pathol. u. Pharmacol.*, **73**, 354—397.
- Berson S. A. a. Yalow R. S. 1955. Critique des extracellulare space measurements with small ions; Na^{24} and Br^{82} —spaces. *Science*, **121**, 34—36.
- Bertrand G. 1936. Le brom dans le suc gastrique.— *Compt. rend. Soc. biol.*, **203**, 1293—1294.
- Biasini A. 1936. Bromo ematico e narcosi. Ricerche cliniche e sperimentali.— *Giorn. ital. anest.*, **2**, 515—526.
- Bier A. u. Roman W. 1933. Zur Frage der Bestimmung des «normalen» Bromspiegels im Blute.— *Klin. Wochenschr.*, **12**, № 10.
- Bigné J., Guillén J. 1954. Vegetative growth caused by bromides.— *Acta derm. a. sif. Madrid*, **46**, (1), 44—48.
- Binz C. 1891. Narkotische Wirkung von Jod, Brom und Chlor.— *Arch. exptl. Pathol. u. Pharm.*, **13**, 139—145.
- 1894. Grundzüge der Arzneimittellehre. Ein klinisches Lehrbuch. 12. Auflage. 1—345. Berlin, Hirschwald.
- Blackford M. 1949. Fungus-inhibitive properties of bromoacetamides.— *J. Bacteriol.*, **57**, 339.
- Blum E. 1933. Klinische Erfahrungen über eigenartige synergistische Brom-Calcium-Wirkung in der Neurologie.— *Schweiz. med. Wochenschr.*, **1**, 446—451.
- Blumenthal M., Felliner M., Balus L., Gheorghin I. 1957. Sodium bromide and coffeine therapy of several pruriginous dermatosis. *Probl. terap. Bucur.*, **6**, 67—76.
- Blumstein A., Zoll a. o., 1939. A ring test for urine bromides.— *J. Lab. a. Clin. Med.*, **25**, 99—101.
- Bodansky O. a. Modell W. 1941. The differential excretion of bromide and chloride ions and its role in bromide retention.— *J. Pharmacol.*, **73**, 51—64.
- Bojarska B. 1955. Therapeutic use of bromine.— *Polski tygod. lekar.*, **10**, (15), 491—495.
- Bolgar G., 1910. Die Geschwindigkeit der Bromresorption im Darm.— *Arch. internat. d. Pharmacodyn.*, **20**, 75.
- Bolger M., Acar J., Blamoutier J. 1953. Bromides végétantes étendues surve-nues 22 ans après l'ingestion quotidienne d'un sirope bromuré. *Bull. Soc. franc. der-matol. et syphil.*, **5**, 450—453.
- Bonorino U. C., Steingart M. a. Terramola R. 1934. Bromine in blood and spinal fluid; its relation to the blood iodine.— *Prensa méd. Argent.*, **18**, 225. *Цит. C. A.*, **12**, 4063, 1935.
- Borgatti G. 1947. Brome e gonadi nel pollo. (Bromine and gonade in the chicken).— *Arch. Sci. Biol.*, **32**, (1), 67—84.
- Borkowski T. 1954. Effect of sodium bromide on activity of the cytochrome system in cerebral tissue homogenates in mice.— *Acta physiol. polon.*, **5**, (4), 614—615.
- Boshes B. 1936. Action of bromides in clinical and experimental epilepsy.— *Arch. of Neurol.*, **36**, 1141—1143.
- Bosshardt D. K., Huff J. W., Barnes R. H. 1956. Effect of bromine on chick growth.— *Proc. Soc. Exptl. Biol. N. Y.*, **92**, (1), 219—221.
- Bourdillon R. B., Fischer-Williams M., Smith H. V. a. Taylor K. B. 1957. The entry of radiosodium and of bromide into human cerebrospinal fluid.— *J. Neurol. Neurosurg. a. Psychiatry*, **20**, (2), 79—97.
- Brands K. H., Montag C. 1953. Die Beeinflussung der radioaktiven Jodspeicherung der Schilddrüse durch Keimdrüsenhormone.— *Arch. Geschwulstforsch.*, **6**, (1), 11—19.
- Brattgård S. O., a. Lindqvist T. 1951. Diffusion of intraperitoneally injected bromine in the C. N. S. In Book «Eleventh Congr. of Scand. Neurol. Report, 98—100, Copenhagen.
- 1954. Demonstration of Br^{82} in nerve cells.— *J. Neurol., Neurosurg. a. Psychiatry*, **17**, (1), 11—13.
- 1955. Method of determining the distribution of administered halogen ions in the central nervous system.— *Acta psychiatr. et neurol. scand.*, **30**, (3), 413—422.
- 1955. Differences in effectivity of the blood-brain barrier in different parts of central nervous system.— *Acta psychiatr. et neurol. scand.*, **30**, (3), 423—436.
- Brodie B. B. a. Friedmann M. M. 1938. The determination of bromide in tissues and biological fluids.— *J. Biol. Chem.*, **124**, 511—518.
- Brom, 1931. Gmelin's Handbuch der anorganischen Chemie. 8. Auflage, **7**, 1—342.
- Bruner H. D., Perkinson J. D. Jr. a. Hayes R. L., 1953. Deposition of Mn in the Thyroid using Mn^{52-54} .— *Federat. Proc.*, **12**, 305—306.
- Brunton T. 1893. Handbuch der allgemeinen Pharmakologie und Therapie. Leipzig. Brockhaus.
- Buccellato C. 1955. Enzymatic stimulation by piridoxine calcium bromide in psorias.— *Atti Soc. ital. derm. sif.*, № 4, 650—651.

- Bun-Hoi N., Berger M., Daudel R., Daudel P., May S. a. Miguët Cl. 1946. Étude du métabolisme de certains acides gras supérieurs on moyen du brome radioactif.—*Helv. chim. acta.* 29, 1334—1337.
- Bürgi E. 1908. Pharmakologie des Broms und seiner Verbindungen *Corresp. Blatt. Schweizer. Aerzte* S. 681. (Цит. по Никифоровскому, 1952) —
- Butler Th. C. 1948. Bromal hydrate and chloral hydrate. A pharmacological contrast and its chemical basis.—*J. Pharmacol. a. Exptl. Therap.*, 94, (4), 401—411.
- Butturini U. 1941. Die Wirkung des Broms auf die Rattennebnieren beim experimentellen Hyperthyroidismus.—*Pathologica (Genova)*, 33, 80—88.
- Carmichael H. T., Reingold J. C. a. Linder F. E., 1935. The bromide permeability test in schizophrenia.—*J. Nervous and Mental Disease.*, 82, 125—133.
- Casassa P. M. 1956. Treatment of senile pruritus; results of the use of nicotinic acid amide associated with calcium bromide.—*Minerva med. Toronto*, 47, (40), 1513—1514.
- Cassey J. S. 1955. Laboratory findings in a case of bromide intoxication.—*Canad. J. Med. Techn.*, 17, (1), 14—17.
- Chan P. 1937. The distribution-ratios of bromide and chloride in blood with special reference to the effect of narcotizing agents.—*Chim. J. Physiol.*, 12, 405—416.
- Chatagnon C. 1936a. Le brome dans le suc gastrique. *C. r. Acad. sci.*, 203, 1293—1294. —1936b. La sécrétion du brome au cours de la thérapeutique bromée.—*C. r. Acad. sci.* 203, 1398—1399. —1937. Le brom dans le suc gastrique.—*Presse méd.*, 1, 659—661. —1938. Le problème de l'élimination du brome chez l'être humain. Importance du bilan chloré.—*Presse méd.*, 1, 612—613.
- Chatagnon P. et Chatagnon C. 1936a. Sur le métabolisme du brome dans certains cas de psychoses.—*Bull. Soc. chim. biol.*, 18, 1396—1404. —1936b. Au sujet du rôle physiopathologique du brome.—*Presse méd* II, 1404—1406. —1936c. Le métabolisme du brom dans l'organisme humain.— *C. r. Acad. sci.*, 202, 1119—1120.
- Cheek D. B. 1956. Further observations on electrolyte change in tuberculous meningitis; the ratio of the concentrations of bromide in serum and cerebrospinal fluid.—*Pediatrics*, 18, (2), 218—226.
- Chelle L., 1914. Bromverbindungen in Speisesalzen.—*Bull. Soc. pharmacie Bordeaux*, 54, 19.
- Chick E. W. and Lenan P. H. 1957. Diagnostic aspects of bromoderma and blastomycosis. *G. P. (Kansas City, Mo)* 16, (2), 104—107.
- Coen B. A. 1936. Intorno al divezzamento da opiacei col. bromo. (Die Opiumenziehung mit Brom.) *Note Psichiatr.* 65, 437—440.
- Congli G. 1956. Chlorine and bromine in analysis.—*Minerva farm.*, Torino, 5, (5), 109.
- Conway E. a. Flood J. 1937. An absorption apparatus for the microdetermination of certain volatile substances. V. The microdetermination of bromide, with application to blood and urine and observation on the normal human subject.—*Biochem. J.*, 30, 716—727.
- Cope O. a. Moore F. D. 1944. A study of capillary permeability in experimental burns and burn shock using radioactive dyes in blood and lymph.—*J. Clin. Investig.* 23, 241—257.
- Corisini F. 1954. Behavior of bromine in the cerebrospinal fluid in various pathological conditions.—*Boll. Soc. ital. biol. sperim.* 30, (12), 1231—1232.
- Corisini F. a. Manfredi G. 1957. Blood level and urinary excretion of bromine after oral administration of sodium bromide.—*Clin. pediatric, Bologna*, 39, (9), 695—707.
- Corley R., Tripp J. and Newton E. 1935. The metabolism of bromine and of brominated fatty acids in the animal body.—*J. Biol. Chem.*, 109, XXIII—XXIV.
- Cornbleet Th. 1938. The excretion of bromide through the skin. *J. invest. Dermat.*, 1, 399—411. —1951. Bromide intoxication treated with ammonium bromide. *J. Amer. Med. Assoc.*, 146, (12), 1116—1119.
- Currau F. J. 1938. A study of fifty cases of bromide psychosis.—*J. Nervous, a. Mental Disease*, 88, 163—192. —1939. The effect of barbiturates and bromides on mental and emotional processes. In book «The inter-relationship of mind and body», p. 154—171. Baltimore. —1944. Current views on neuropsychiatric effects of barbiturates and bromides.—*J. Nervous a. Mental Disease*, 100, (2), 142—169.
- Curti G. 1935. L'aumento del bromo nel sangue in corrispondenza della crisi convulsiva (Nuovi dati sulla genesi dell' epilepsia). *Die Zunahme des Bromgehaltes im Blut bei psichiatr.*, 24, 155—162. —1936. L'aumento del brome nel liquor in corrispondenza delle crisi convulsive (Nuovi dati a favore dell'ipotesi bromica nella genesi dell' epilepsia.) *Die Vermehrung der Broms im Liquor in Beziehung zu Krampfanfällen (Neue Daten zugunsten der Bromhypothese in der Epilepsieentstehung)*. *Osp. psichiatr.* 4, 665—678.
- Czerniak P., 1955. The treatment of tumours of the bladder by radioactive bromide (preliminary report).—*Harefuon, Tel-Aviv*. 49 (7), 155—159.

- Dalma G. 1927. Sur le passage de l'ion bromé du sérum dans le liquide cephalorachidien à travers une membrane semi-permeable.— *Compt. rend. Soc. biol.*, 97.
- Damiens A. 1920. Sur le brome et le chlore existant normalement dans les tissus animaux.— *Compt. rend. Soc. biol.*, 171, 930—933.
- 1938. Le brome chez les êtres vivants. Son cycle dans la nature.— *Chem. weekbl.*, 35, 23.
- Damiens A. et Blaignan S. 1931. Sur le brome normal (régne végétal), grames, comestibles, blé, pain.— *Compt. rend. soc. biol.*, 193, 1460.
- 1932. Sur le brome normal (régne végétal) plants et fruit comestibles.— *Compt. rend. soc. biol.*, 194, 2077.
- Daudel P., Apelgot S., Bun-Hoi N. P. et aut. 1950. Métabolisme du triphényléthylène brome étudié chez la souris par la méthode des indicateurs radioactifs.— *Bull. Soc. chim. biol. Paris*, 32, 264—267.
- Daudel P., Daudel R., Berger M., Bun-Hoi N. P., et Lacassagne A. 1946. Etude du métabolisme d'un oestrogène par la méthode des indicateurs radioactifs.— *Experientia*, 2, 107—108.
- Daudel P., Flon M. et Herczeg C. 1949. Application de la méthode de minéralisation par attaque au peroxyde de sodium dans la microbombe de Parr au dosage du radiobrome dans le matériel biologique.— *Compt. rend. Acad. sci. Paris*, 228, (12), 1059—1060.
- De Gregorio E. 1956. Bromurated medication as treatment of psoriasis.— *Actas dermatif. Madrid*, 47, (5), 392—401.
- De Jong J. 1936. Eine nieuwe micro-methode ter bepaling van bromium in organisch materiaal. Purmerend. Цит. по Л. С. Селиванову, 1946.
- De Sanctis T. 1954. A new synergistic compound in the therapy of epilepsy.— *Riv. sperim. freniatria*, 78, (4), 817—830.
- Detweiler H. K. 1943. Bromide intoxication.— *Canad. Med. Assoc. Journ.*, 48 (4), 309—312.
- Diétel K. u. Diétel V. 1957. Über physiologische Schwankungen der Bromausscheidung im Säuglings- und Kindesalter.— *Arztl. Wochenschr.*, 33, 735—739.
- Dissard P., Reynaud G. et Raffier J. 1953. Elimination de substances diverses par la sécrétion pancréatique externe.— *Compt. rend. Soc. biol.*, 147, 1414—1415.
- Distribution of bromine narcotics in tissues.— 1942.— *Brit. Med. J.*, No 4226, 20.
- Dixon Th. F. 1934. The determination of bromine in normal blood.— *Biochem. J.*, 28, 48—51.
- 1935. Bromine in the tissues.— *Biochem. Journ*, 29 (1), 86—89.
- Doering H. 1937. Die Bromwerte des Blutes.— *Biochem. Zeitschr.* 291, 81—87.
- 1938. Zur Frage der organisch gebundenen. Broms im Blute. *Biochem. Z.*, 296, 53—55.
- Dolecék R. 1956. Significance of bromide dosage. *Casop. lékařů českých*, 95, (4), 381—386 (англ. Resume).
- Dougherty E. C. a. Lawrence J. 1948. Heavy and radioactive isotopes in clinical and experimental medicine.— *Advances in Biol. a. Med. Phys.*, 1, p. 39.
- Drevon B. et Hagopian J. 1937. A propos de «l'index de brome» des urine.— *J. pharmacie VIII* (25), 244—254.
- Dudley H. C., Sayers R. R. a. Neal P. A. 1943. Bromide content of certain food stuffs fumigated with methyl bromide.— *Proc. 6-th Pacific Science Congress* 6, 159—163. Berkeley Los-Angelos.
- Dunn A. L. McIntyre A. R. 1949. Detection of bromate in blood and urine.— *J. Lab. a. Clin. Med.*, 34, (3), 425—427.
- Echwards C., Harris E. J. a. Nishie K. 1957. The exchange of frog muscle Na^+ and K^+ in the presence of the anions Br , NO_3 , J and CNS .— *J. Physiol.*, 135, 560.
- Eeg-Olofson R. 1937. Brombehandlung bei Epilepsie. *Svenska Läkartidn.* 425—430. Цит: *Zbl. ges. Neurol. u. Psychiatr.* 86, 656, 1937.
- Eisenman A. J., Smith P. K., Winkler A. W. a. Elkinton I. R. 1941. The transfer of ions across the stomach wall, studied by means of radioactive isotopes.— *J. Biol. Chem.*, 140, XXXV—XXXVI.
- Elemér G. 1948. Die Funktion der Magenschleimhaut. Experimentelle Untersuchungen mit dem radioaktiven Brom.— *Acta physiol. scand.* 16, Suppl. 53, 25—26.
- Elmer A. W. 1938. Iodine metabolism and thyroid function. Oxford, 1—103.
- Emerson G. A., a. Morrison J. L. 1942. Distribution of exogenous bromine in cats after treatment with tribromethanol, tribromacetaldehyde and tribromacetic acid.— *J. Pharmacol. a. Exptl. Therap.* 75, (3), 226—230.
- Erbacher O. u. Philipp E. 1936. Trennung der radioaktiven Atome von den Isotopen stabiler Atomen.— *Z. Physical. Chem.* 176, 169—181.
- Etzensperger J. et Bretonneau J. 1956. Potential consécutif et durée de l'état actif de la fibre musculaire striée: action des ions NO_3 , Br et J .— *Compt. rend. Soc. biol.*, 150, (10), 1777—1781.
- Eulenberg A. u. Guttmann P. 1867. Über die physiologische Wirkung des Bromkalium. *Virchow's Arch., pathol. Anat. u. Physiol.*, 41, 91.

- Euler H., Euler U. S. a. Hevesy G. 1946. The effect of excitation on nerve permeability.—*Acta physiol. scand.*, 12 (Fasc. 2—3), 261—267.
- Evans R. D. 1948. Fundamentals of radioactivity and its instrumentation.—*Advances in Biol. a. Med. Phys.*, 1, 151—221.
- Famiani V. 1935. Interno all'azione del bromo sull'acrescimento e sulla metamorfosi delle larva di «*Bufo vulgaris*».—*Atti Accad. naz. Lincey*, 6, (21), 821—824.
- Farkas H. 1950. Tissue toxicity of the germicides iodine and bromine.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 66, (1), 207—209.
- 1950. Über den Einfluß von elementarem Brom auf experimentelle Staphylokokkeninfektionen.—*Schweiz. Z. allgem. Pathol. u. Bacteriol.*, 13 (2), 243—250.
- Fassel F. 1899. Über das Verhalten des Brom im Tierkörper.—*Münch. med. Wochensch.*, 39, 1270.
- Fischer J., 1954. Eine neue Methode zur Bestimmung der Schilddrüsenfunktion.—*Med. Klinik*, 49, (11), 397—399.
- Fleischhacker H. u. Schneiderer G. 1932. Zur Frage der Bestimmung des «normalen» Bromspiegel im Blute.—*Klin. Wochensch.*, 11, 1550.
- 1933. Bromspiegel des Blutes und manisch depressives Irresein. (Kritischer Beitrag zur Methodik).—*Monatsschr. Psychiatry*, 84, 348—370.
- Florence G. et Enselme J. 1950. *Précis de chimie biologique et médicale*. Paris. (2-ème Edition).
- Fontana G. 1956. Clinical trial of a new hypnotic preparation in insomnia cases.—*Gazz. med. ital.*, 15, (4), 109—112.
- Forbes G. B., Reid A., Bondurant J. a. Etheridge J. 1953. Estimation of total body chloride in young infants by radiobromide dilution.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 83, 871—872.
- Forster A. F. a. Travis B. T. 1951. Congenital bromoderma. *Amer. J. Obstetr. a. Gynecol.* 62, (6), 1373—1375.
- Francis A. G. a. Harvey C. O., 1933. The micro-determination of bromine in blood. *Biochem. J.*, 27, 1545—1550.
- Frey E. 1932. Bromid in Liquor.—*Arch. ges. Pathol. u. exper. Pharmac.*, 163, 399.
- 1937. Bromausscheidung und Bromverteilung. *Naunyn. Schmiedebergs Arch.* 187, 275—281.
- Fricker E. 1947. Die Bromtherapie bei funktionellen Störungen des Verdauungskanal.—*Praxis*, 12, 197—198.
- Friedmann E. Solomon A. K. a. Werthessen N. T. 1939.—*Nature* 143, 472, London.
- Fulcher O. H. (1955) 1956. The choroid plexus; a potential organ of excretion.—*Surg. Forum*, 6, 481—485.
- Galeazzi L., 1941. Bromo ed eccitabilités neuromusculare. *Ricerche sperim. (Brom und neuromusculäre Erregbarkeit)*.—*Nevrasso* 2, 305—314.
- Gamble J. L. jr, Robertson J. S., Hanningan Ch. A., Foster, Ch. G. a. Farr L. E. 1953. Chloride, bromide sodium and sucrose spaces in man.—*J. Clin. Investig.* 32, 483—489.
- Gay A. a. Bellotti R., 1956. — Bromine and natural and aquired antibodies. *Arch. E. Maragliano A. patol. clin.* 12, (6), 1151—1156.
- Geiger W. 1955. Über Brompsychosen.—*Nervenarzt*, 26, (3), 99—106.
- Geist G. 1956. 50 Jahre Bromural.—*Med. Monatsschr.* 10, 655—657.
- Gildea E. F. 1941. Chronic bromide intoxication. «*The Practitioners library of medicine and surgery*». 263—270. N.—Y.—London.
- Godwin J. T. a. Shellabarger S. J. 1954. Studies on the Thyroidal Uptake of Astatin in the rat.—*J. Clin. Endocrin. a. Metabolism*, 14, 149—160.
- Goldenberg L. 1926. Action physiologique des Fluorures. *Compt. rend. Soc. biol.*, 95, 1169—1169.
- Gourevitch A., Musick M. a. Lein J. 1953. Competitive inhibition by bromide of incorporation of chloride into the tetracycline molecule.—*Antibiotics*, 5, (8), 448—452.
- Graber H. a. Nagy G., 1956. Bromine test in diagnosis of hyperthyroidism.—*Orv. hetilap. (Budapest)* 97 (4), 85—92.
- Gray M. G. a. Moore M. 1942. The Value of bromide determination in the diagnosis and treatment of bromide intoxication.—*Confinia neurol.* 4, 213—237.
- Greenberg D. M., Aird R. B., Boelter M. D., Cohn W. E., Murayama M. M. a. Campbell W. W. 1943. A study with radioactive isotopes of the permeability of the blood cerebrospinal fluid barrier to ions.—*Amer. J. Physiol.*, 140, 47—64.
- Grewal M. S., Swinyard E. A., Jensen H. V. a. Goodman L. S. 1954. Correlation between anticonvulsant activity and plasma concentration of bromide.—*J. Pharmacol. a. Exptl. Therap.* 112, 109—115.
- Gross J. 1954. Thyroid hormones.—*Brit. Med. Bull.* 10, (3), 218.
- Grünbaum S. 1934. Neuezeitliche Brombehandlung in der Nervenheilkunde und Psychiatrie.—*Psychiatr. neur. Wochensch.*, 353—356.
- Gruner J., Sung S. S., Tubiana M. et Segarr M. 1951. Le mouvement de radiobrome dans le système nerveux du lapin. *Compt. rend. Soc. biol.*, 145, (3—4), 203—206.

- Grüninger U. 1938. Beitrag zur physiologischen Bedeutung des Broms in Kinderalter. *Monatsschr. Kinderheilkunde*, **74**, 100—103.
- Guareschi J. 1913. Über die Verteilung des Broms in der Natur und über seinen Nachweis, besonders in organischen Substanzen.—*Zeitschr. analyt. Chem.*, **52**, 538.
- 1913. Neue Beobachtungen über meine neue charakteristische und scharfe Reaktion auf Brom.—*Zeitschr. analyt. Chem.*, **52**, 607.
- Guillaumin Ch. O. et Merejkowsky B. 1935. Sur le dosage du brom normal dans le sang et les sérosités.—*Bull. Soc. chim. biol.* **3**, 485—501.
- Hahn F. L. 1933. Über den Bromspiegel im Blut.—*Klin. Wochenschr.*, **12** 390.
- 1935. Die Bestimmung von den kleinsten Mengen Bromid neben sehr großen Chloridüberschüssen.—*Mikrochem. N. F.*, **11**, 222—235.
- Hahn L. a. Hevesy G. 1941. Rate of Penetration of Ions through the Capillary Wall.—*Acta physiol. scand.* **1**, 347—361.
- 1948. «Handbook of radioactivity and tracer methodology. Bromine». Part III. 640—641.
- Hall T. C. 1943. Rapid test for bromide in blood and urine.—*Lancet* **245** (6264) 355—356.
- Haller R. 1946. Beitrag zur Kenntnis der Bromstärke. *Helv. chim. acta*, **29**, (5), 1156—1159.
- Hamilton H. C. a. Harned B. K. 1944. Effect of administration of sodium bromide to pregnant rats on learning ability of offspring. (3 table Test).—*J. Psychol.*, **18**, 183—195.
- Hamilton J. G., 1938. Rates of absorption of radioactive isotopes of sodium, potassium, chlorine, bromine and iodine in normal human subjects.—*Amer. J. Physiol.* **124**, 667—678.
- Hamilton J. G., Durbin P. W. a. Asling C. W. 1955. Physiological and biochemical studies of At²¹¹ (eka-iodine) in their possible therapeutic applications. Intern. Conf. on the peace uses of atomic energy, **3**, V. 1955.
- Hamilton J. G., Durbin P. W. a. Parrott W. 1954. Accumulation of Astatine-211 by Thyroid Gland of Man.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, **86**, (2), 366—369.
- Hamilton J. G. u. Soley M. H. 1940. A comparison of the Metabolism of Iodine and of Element 85 (Eka-Iodine).—*Proc. Nat. Acad. Sci.*, **26**, 483.
- 1951—1952 *Handbook of Chemistry and Physics*. 33 Edition, vol. 1 and 2.
- 1948 *Handbook of radioactivity and tracer methodology. Bromine. Part 3 of the Sect. III.*, **36**, 640—641.
- Harris E. J. 1958. Anion interaction in frog muscle.—*J. Physiol.*, **141**, 351—365.
- Harris L. E. 1940. Bromide intoxication; its occurrence in a child of four years.—*Amer. J. Diseases Children*, **59**, 835—841.
- Hartner Fr. Über die Bestimmung des Broms im Blute.—*Microchemie*, **15**, 195.
- Hastings A. B. a. Van Dyke H. B. 1931. Studies of bromide distribution in the blood. I. In vitro experiments of bromide and chloride distributions.—*J. Biol. Chem.* **92**, 13—26.
- Hasselbeck J. 1938. Der Bromgehalt im Blute unserer großen Haussäugetiere (Pferd und Rind) (Dissertation).—*Ber. ges. Physiol.*, **III**, 415.
- Heffler A. u. Heubner W. 1927. Fluor, Chlor, Brom, Jod. *Handbuch der experimentellen Pharmacologic*. 300—302.
- Heinz R., 1907. «Lehrbuch der Arzneimittellehre», Jena.
- Hennelli T. J. a. Jates E. D. 1935. Blood bromine in the psychoses.—*J. Mental Sci.* **81**, 173—183.
- Hermstädt S. 1827. Über das Vorkommen des Broms.—*Amer. Phys.*, **10**, 627.
- 1828. Über das Brom, sein Vorkommen in verschiedenen Substanzen und die Darstellungen desselben.—*Abhandl. Akad. Wiss. Berlin*.
- Heubner W. u. Hertsch W. 1953. Über Bromderivate des Pentaerythrits.—*Arch. expl. Path. u. Pharm.* **220**, (4), 251—254.
- Hevesy G. 1938. The application of isotopic indicators in biological research.—*Enzymologia*, **5**, 138.
- Hibbard J. S. 1933. Experimental thyroid Hyperplasia on increased intake of chloride with a diet deficient in iodine as a factor.—*Arch. Surg.* **26**, 648—657.
- Hill A. V. a. Macpherson L., 1954. The effect of nitrate, iodide and bromide on the duration of the active state in skeletal muscle.—*Proc. Roy. Soc. London*, **143**, 81—102.
- Hillecke N. 1952. Beitrag zur Untersuchung bromhaltiger Pharmaka.—*Arch. expl. Pathol. u. Pharm.* **214**, (2), 174—175.
- Höber R. 1926. *Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe*. 6. Auflage. Leipzig.
- Hondo T. 1902. Zur Frage von der substitution des Chlores durch Brom.—*Berl. klin. Wochenschr.*, **10**, 205.
- Howarth F. 1949. Studies with a radioactive spinal anaesthetic.—*Brit. J. Pharmacol.* **4**, 333—347.
- Huf E. G., Wills J. a. Cooley M. J. 1952. The significance of the anion in active salt uptake by isolated frog skin. *Pflügers Arch. ges. Physiol. des Mensch. und der Tiere*. **255**, 16—26.
- Huff J. Q., Bosshardt D. K., Miller O. P., Barnes R. H. 1956. A nutritional requirement for bromine.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. N. I.* **92**, (1), 216—219.

- Hunter G. 1953. Bromide determination in body fluids.— *Biochem. J.* 54, (1), 42—45.
 — 1955. Micro-determination of bromide in body fluids.— *Biochem. J.* 60, (2), 261—264.
- Hunter G., Smith H.V. a. Taylor L.M. 1954. On the bromide test of permeability of the barrier between blood and cerebrospinal fluid on assessment.— *Biochem. J.* 56, (4), 588—597.
- Iberty U. 1940. L'azione del bromo sullo sviluppo (Wirkung des Broms auf die Entwicklung).— *Clin. med. ital. N. S.* 71, 123—129.
 — 1940₂. L'Azione del bromo sul ricambio proteico (Wirkung des Broms auf die Eiweißstoffwechsel). *Clin. med. N. S.* 71, 235—240.
- Iliev G. 1955. Treatment of threatened absorption with bromides, coffee and psychotherapy.— *Khirurgiia (Sofia)* 8, (3), 232—237.
- Indovina R. 1935. Studi sulla bromemia I Tecnica per il dosaggio del bromo nel sangue. (Studies on bromine. I Method for determining blood bromine).— *Boll. Soc. ital. biol. sperim.* 10, 189—191.
- Ivadi J. e. Lestyan J. 1955. A new bromine water test in medical practice.— *Minerva med.* Toronto, 46, (95), 1521—1522.
- Jacobson L. A. 1935₁. Le role physiologique et clinique de l'échange du brome.— *Presse méd.*, 43, 452—454.
 — 1935₂. Die physiologische und klinische Rolle des Bromstoffwechsels. *Chem. Zbl.*, 1, 3565.
- Jacobson L. A. et Czerniak F. S. 1934. Le brome dans l'organisme.— *Recueil Inst. Echange. N. I.*
- Jates E. D. 1933. The determination of bromine in blood.— *Biochem. J.* 27, 6, 1763—1769.
- Jorgensen H. 1945. Studien über die Natur der Bromwirkung. 1—389. Leipzig.
- Junk W. 1926. *Tabulae biologicae*, Bd. III, 366—367.
- Jurand A. 1954. Effect of certain neural poisons on regeneration of the tail in tadpole *Xenopus laevis*. I. Sodium bromide — *Folia biol. Warsz.*, 2, (3—4), 201—214.
- Kahn A. J. a. Sondow A. 1955. Effects of bromide, nitrate and iodide on responses of skeletal muscle.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 62, (7), 137—175.
- Karp J. a. Wolfson G. 1939. Bromine content in human organism.— *Schweiz. med. Wochenschr.* 69, 834—835.
- Katzenelbogen S., Goldsmith H. a. White P. L. 1933. Bromide intoxication. Its relation to the content of bromide in blood and the barrier permeability to bromide.— *Amer. J. Physiol.* 13, 637—644.
- Kaufmann H. P. u. Arends W. 1954. Zur Bromometrie arzneilich wichtiger Verbindungen.— *Arch. Pharmazie*, Berlin, 287, (9—10), 590—601.
- Kelley D. M., 1940. Urine bromides. A new qualitative test.— *J. lab. a. Clin. Med.* 25, 1002—1004.
- Kennedy a. Griesbach. 1949. The thyroxine-like action of tetrabrom thyronine. *Endocrinology* 44, 484—489.
- Ketz E. u. Boroffka A. 1956. Über Behandlungsergebnisse bei der symptomatischen Epilepsie mit dem Kombinationspräparat Apidan.— *Ärztl. Wochenschr.*, Berlin, 11, (20—21), 457—460.
- Kimberly L. W. 1939. Blood plasma bromide levels in bromoderma.— *J. invest. Derm.*, 2, 331—342.
- Kippen A. A. 1944. The Incidence of Bromismus at Warren state hospital. A report of serum bromide determination in 1000 consecutive admissions.— *J. Nervous a. Mental. Disease*, 99, (2), 168—171.
- Kirsner J. B., Levin E. a. Palmer W. L. 1954. Pamine bromide; gastric antisecretory effect and therapeutic usefulness in peptic ulcer and other gastrointestinal disorders.— *Gastroenterology*, 26, (6), 852—867.
- Kirsten W. 1949. Über die Titration von Chlor und Brom mit Merkurion bei der Halogenbestimmung nach Grote-Krekeler.— *Mikrochemie*, (Wien) 34, 149—150.
- Kitching E. H., 1942. Mental symptoms in bromide intoxication. *Brit. Med. J.*, 4250, 754—757.
- Klimke W. u. Holthaus B. 1932. Über den Bromspiegel des Blutes bei psychomotorischen Erregungszuständen.— *Dtsch. med. Wochenschr.*, 11, 1558—1560.
- Knapp A. 1940. Die Brombehandlung der genuinen Epilepsie.— *Psychiatr.-neurolog. Wochenschr.*, 332—335, und 343—346.
- Köhler H., 1925. Untersuchungen über die Elemente des Nebels und der Wolken.— *Medd. Statens meteorolog. hydrograf. Anstalt*, 2, No 5, 3.
- Kramar J. 1951. Das Bromoderma tuberosum im Säuglingsalter. *Ann. Paediat.*, 176, (2), 109—114.
- Kremer F., 1884. Über die Einwirkung der Narcotica auf dem Raumsinn der Haut.— *Pflüg Arch.*, 33, 271.
- Kriwsky J. L. 1932. Der Bromgehalt des Hoden, Nebenhoden und Plexus pampiniformis.— *Biochem. Zschr.*, 249, 288—295.
- Kroll H., Straus S. E. a. Necheles H. 1940. Concentration and detection of a dye in abscesses.— *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 43, 228—234.
 — 1941. Studies on the detection of abscesses and tumors.— III. Concentration and detection of a radioactive substances. in abscesses — *J. Lab. a. Clin. Med.*, 27, 50—53.

- Krosz G. 1876. Über die physiologisch Wirkung des Bromkaliums.— Arch. exper. Pathol. u. Pharm. VI.
- Künkel H. A. 1951. Eine Methode zur Durchführung von in vivo Messungen bei Indikatoruntersuchungen mit radioaktiven Isotopen— *Experientia*, 7, 151.
- Kurajome T. 1932. Klinische und experimentelle Untersuchungen über Bromstoffwechsel. I. Über den physiologischen Bromgehalt des Blutes und dessen Beeinflussung durch Menstruation und perorale Bromzufuhr.— *J. Biochem.*, 15, 205—208.
- 1933. Klinische und experimentelle Untersuchungen über Bromstoffwechsel. II. Über Beziehungen zwischen Blutbromgehalt und innerer Sekretion.— *J. Biochem.*, 18, 417—443.
- Kusano K. a. Sato M. 1958. The influence of anions on the activity of gustatory receptors.— *Jap. J. Physiol.*, 8, No 3. 254—274.
- Kuss R., Mathien F. a. Jamet. 1954. Resultate des Behandlung von Harnblasentumoren durch radioaktives Brom. In dem Buch: «Verhandlungsbericht Deutschen Gesellschaft f. Urologie». September.
- Kylin H. 1930. Über Vorkommen von Jodiden, Bromiden, und Iodoxydasen bei den Meeresalgen.— *Zs. physiol. Chemie*, 186, 50.
- Labat A. 1913. Sur le presence du brome à l'état normal dans les organes de l'homme.— *Compt. rend. Soc. biol.*, 156, 255—258.
- Lafon M., 1948. Dosage du brome combiné. Application au dosage du brome et de l'iode dans le produits biologiques.— *Bull. Soc. chim. biol.* 30, (7—8), 500—503.
- Lang E. a. Höber R. 1936. The excretion of bromide, iodide and thiocyanate by the perfused frog kidney.— *J. Cellular a. Compar. Physiol.* 8, 347—356.
- Lang F. 1956. Über die Beeinflussbarkeit vegetativer Dysregulationen mit einem neuen Magnesium-Brompräparat. *Wien. med. Wochenschr.* 106, (46), 963.
- Lapicque L. et Lapicque M. 1941. Action de l'ion brome sur le reflexe chimique.— *Compt. rend. Soc. biol.*, 135, 537—541.
- Leblonde C. P. a. Sûe P. 1941. Iodine fixation in the thyroid as influenced by the hypophysis and other factors.— *Amer. J. Physiol.* 134, 549—561.
- Ledo-Dunipe E. 1955. Bromides in infants.— *Actas. derm. sif. Madr.* 47, (2), 105—110.
- Leinwand I. 1957. Recent experience with a nonbarbiturate sedative. I. Studies of the effect on serum inorganic bromides. *N. Y. State J. Med.*, 57, (17), 2842—2843.
- Leipert Th. 1935. Über das Vorkommen von Brom im normalen Organismus.— *Biochem. Z.* 280, 416—433.
- Leipert Th. u. Watzlawek O. 1934. Die Bestimmung der kleinsten Brommengen in biologischen Flüssigkeiten.— *Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chemie*, 226, 108—115.
- 1935. Über das Brom in Organismus Geisteskranker.— *Biochem. Zs.* 280, 434—441.—
- 1935. Über das Brom in Organismus Geisteskranker.— *Biochem. Zs.*, 280, 934—940.
- Leone A. ed Caddedu E. 1940. Studi sul comportamento del bromo nell organismo infantile in condizioni fisiologiche.— *Riv. Clin. pediatri.* 38, 257.
- Leone A. ed Licheri A. 1940. Studi sulla bromoemia e sulla bromorachia in bambini malati. (Über den Bromgehalt von Blut und Liquor bei kranken Kindern).— *Riv. Clin. pediatri.* 38, 393—415.
- Leone A. ed Maxia R. 1941. Influenza di alcuni azioni endocrine (ipofisarie, tiroidea, surrenali) sul metabolismo bromico nei giovani organismi.— *Fisiol. e med.* 12, 137—155.
- Leoni G. 1955. Nuove ricerche sull'importanza del bromo dei liquidi biologici in clinica psichiatrica, particolarmente nei confront delle moderne terapie.— (Neue Untersuchungen über die Bedeutung der Bromgehalts der Körperflüssigkeiten, insbesondere in Hinsicht auf die moderne Therapie).— *Neupsychiatria*, 21, 236—255. *Zbl. ges. Neurol. u. Psychiatr.*, 138, 20, 1956.
- Lennox W. G. 1957. The centenary of bromides. *N. England J. Med.*, 256, (9), 887—890.
- Levin L. 1895. Побочное действие лекарств (Клинико-фармакологическое руководство). Перевод со 2-го немец. изд. д-ра медицины Д. А. Каминского, 3—437.
- Levin M. 1933. Bromide psychoses: Diagnosis, treatment and prevention. *Ann. int. Med.* 7, 709—714.
- 1933. Bromide delirium and bromide psychoses.— *Amer. J. Psychiatry.* 12, 1125—1163.
- 1948. Bromide psychoses; Four varieties. *Amer. J. Psychiatry.* 104, (12), 798—800.
- Lieben F., Tandler R. u. Weiss P. 1937. Über die Einwirkung von Brom auf Proteine.— *Biochem. Z.* 292, 82—91.
- Liljestrand G. 1945. Poulsson's Lehrbuch der Pharmakologie für Ärzte und Studierende. 15 Auflage. Bromide. S. 441—447.
- Lillie R. 1906. The relation of ions to contractilla processes I. The action of salt solution on the ciliated epithelium of *Mytilus edulis*.— *Amer. J. Phys.*, 17, 89.
- Livingston S. a. Pearson P. H. 1953. Bromides in the treatment of epilepsy in children.— *Amer. J. Diseases Children*, 86, (6), 717—720.
- Loeb J. u. Wasteneys H. 1912. Über die Eingiftung von Natriumbromid.— *Biochem. Z.* 39, 185.
- Löllmann Th. 1937. Über Bromoderma tuberosum. Bonn.
- Loosemore W. R. 1951. Filling procedures and performance of bromine-matched Geiger-Müller counter tubes.— *J. Scientific Instrum.* 28 (12), 384—385.

- Ludwig W. J. a. Barr M. 1957. A note on the solubility of sodium bromide in hydroalcohol solutions.—*Amer. J. Pharmacy*, **129**, (2), 65—67.
- Mack J. F. a. Shipley R. A. 1952. Comparative uptake of Br⁸² by the hypophysis and other tissues.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, **80**, 18—20.
- Maisler A. u. Fellner M. 1949. In vitro-Versuche bei Jod- und Bromüberempfindlichkeit (Dermatitis herpetiformis, Pemphigus vulgaris).—*Dermatologica*, **99**, (5), 321—327.
- Malamud W., Brown J. a. Mullins B. 1934. Effect of chlorides upon distribution ration of bromides in blood and cerebrospinal fluid.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, **31**, 733—736.
- Margarot J., Rimbaud P., Izarn P., Bertrand A., de Poulet C. 1954. Bromides bullenses chez un nourisson; intérêt de l'étude de l'élimination urinaire du brome.—*Arch. franç. pédiatr.*, **11**, (7), 777—778.
- Margulies E. 1938. Sul dosaggio del bromo nel sangue: Contributo tecnico - Diagnostica et Technica Labor., **9**, 393—401.
- Masek J. 1936₁. Influence de la bromholine sur le chimisme gastrique.—*Compt. rend. Soc. biol.*, **122**, 430—433.
— 1936₂. Unterschied der Histamin und Bromcholinwirkung auf die Magenabsonderung.—*Casop. lékařů českých*, 377—378.
- Mason M. F. 1936. Halide distribution in body fluids in chronic bromide intoxication.—*J. Biol. Chem.*, **113**, 61—74.
- Massazza A. e. Ciatti P. 1935. Il dosaggio del bromo nel sangue. (Die Brommenge im Blute).—*Ann. Osp. psichiatr. Prov. Genova*, **7**, 83—90.
- Masserman J. 1934. The relationship of the bromide content of the lumbar fluid to that of the cisternal fluid after the Walter bromide test.—*Amer. J. Physiol.*, **109**, 193—196.
- Maurice L. M. a. Fisonza A. 1954. The structure of the yolk of the hen egg investigated by means of its permeability to Br⁸².—*J. Exptl. Biol.*, **31**, (4), 573—532.
- Maynard L. S. a. Cotzias G. C. 1955. The partition of manganese among organs and intracellulare organelles of the rat.—*J. Biol. Chem.*, **214**, 489.
- McFarland A. R. 1923. Palliative control of the gastric crises of tabetic neurosiphiles by the rectal administration of chloralhydrate and sodium bromide. In Book: Collected papers of the Mayo Clinic, **14**, 25—27. Philadelphia London.
- Meier C. A. u. Schlientz W. 1936. Neuere Untersuchungen über den Bromspiegel im Blut bei Psychosen.—*Klin. Wochenschr.*, **11**, 1845—1847.
- Meihuizen S. 1873. Über den Einfluß einiger Substanzen auf die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks.—*Pflüg. Arch.*, **7**, 201.
- Mellgren J. 1952. Histochemical preparation for autoradiography. I. Application to Br⁸².—*Experimental Cell Res.*, **3**, (3), 689—693.
- Mercior J. 1950. Structure moleculaire et pouvoir anticonvulsivant. Influence exercée par le gardénal le metabromgardénal et le bromure de sodium sur la crise audiogène du rat albinos.—*Compt. rend. Soc. biol.*, **144**, (17/18), 1174—1176.
- Merkle H. Über den Bromgehalt des Organismus am Ende der Schwangerschaft. Diss. Freiburg, i. Br. 193.
- Merrill J. P. a. Weller J. M. 1952. Treatment of bromism with the artificial kidney.—*Ann. Intern. Med.*, **37**, (1), 186—190.
- Michel O. et. Deltour G. 1949. Sur le microdosage de l'iode et du brome dans les corps organiques.—*Bull. Soc. chim. biol.*, **31**, (5—6), 1125—1127.
- Minder W. a. Gordonoff T. 1956. An antagonism between iodine and fluorine.—*Arch. internat. pharmacodyn.*, **107**, 374—381.
- Missuro W., Koslowski S., Wojcieszak J. 1954. Effect of cerebral cortical function on working capacity during action of certain environmental stimuli.—*Acta physiol. polon*, **5**, (4), 538—543.
- Monier-Williams G. W. 1949. Trace elements in food. Bromine (336—347). Chapman and Hall Ltd.
- Moore F. D. a. Tobin L. H. 1942. Studies with radioactive diazo-dyes. I. The localisation of radioactive dibrom tripan blue in inflammatory lesions.—*J. Clin. Invest.*, **21**, 471—481.
- Moore F. D., Tobin L. H. a. Aub J. C. 1943. Studies with radioactive diazo-dyes. III. The distribution of radioactive dyes in tumor-bearing mice.—*J. Clin. Invest.*, **22**, 161—168.
- Moore M., Trowbridge L. a. Gray M. 1942. General observations on effects of sodium bromide under experimental conditions. *Diseases Nervous System*, **3**, 220. July.
- Morin G. A., de Clercq M., Apeltot S. et Daudel P. 1951. Validité de certains marquages par le radiobrome.—*Bull. Soc. Chim. Biol.*, **33**, (5—6), 561—564.
- Moruzzi G. 1936. The bromine contents of various organs.—*Bull. Soc. ital. biol. sperin.*, **11**, 725—728.
— 1937₁. Sul bromo nell organismo animale.—*Giorn. clin. med.*, **18**, 1—6.
— 1937₂. Contributo allo studio del bromo negli organi.—*Arch. ital. sci. farmacol.*, **6**, 493—510.

- 1938. Veränderung des Jodgehaltes des Schilddrüse und des Grundumsatzes bei Säugtieren infolge Brombehandlung.— *Naturwiss.* 26, 788—789.
- 1939₁. Sulle mie ricerche intorno alla funzione del bromo nell'organismo animale. (Über meine Untersuchungen bezüglich der Funktion des Broms im tierischen Organismen) *Giorn. clin. med.* 20, 199—209.
- 1939₂. Sulle variazioni del contenuto in iodio ed in bromo della tiroide nell'animale trattato con bromo.— *Arch. Fisiol.* 39, 249—258.
- 1939₃. Sul contenuto in bromo degli organi nell'animali trattato con bromo.— *Arch. Fisiol.* 39, 259—273.
- 1934₄. Ancora sul trattamento degli animali con bromo.— *Boll. Soc. ital. sperim.* 14, 200—202.
- 1940₁. Die Wirkung Broms auf den Grundstoffwechsel der erwachsenen Tiere.— *Naturwiss.* 28, 286.
- 1940₂. Der Grundumsatz des wachsenden mit Brom behandelten Tieres.— *Arch. fisiol.* 40, 172—176.
- 1941. LL. bromo nell'organismo animale. *Saggiatore.* 2, 112—118.
- 1943. L'azione del bromo sulla funzione sessuale. I. Recherche sul ciclo estrale. (The influence of bromides on sexual function. I. Researches on the estrus cycles).— *Boll. Soc. ital. biol. sperim.* 18, (6), 261—262.
- Moruzzi G. ed Borgatti G.** 1938. L'azione del bromo sulla sviluppo dell'organismo. *Atti Acad. naz. Lincei.* 27, 303—305.
- 1939. Ulteriori osservazioni sopra animali in crescita trattato con bromo.— *Boll. Soc. ital. sperim.* 14, 202—203.
- 1940. Der Einfluß von Brom auf das Wachstum des tierischen Organismus.— *Arch. fisiol.* 40, 115—146.
- Moruzzi G. ed Cobisi A.** 1942. Ricerche sull'attività biologica della tiroide di animali trattati con bromo.— *Arch. fisiol.* 42, 424—432.
- Moruzzi G. a. Guareschi P.** 1936. O contenuto in bromogel sanguini. (Bromide content in blood).— *Arch. Inst. biochim. ital.* 8, 229—248.
- Müller A. H.** 1955. Ergebnisse blutchemischer Untersuchungen bei Tuberculose. V. Jod, Brom., *Z. ges. innere Med.*, 10, (1), 48.
- Müller E.** 1941. Zur Biologie des Iods und Broms.— *Ber. phys. med. Ges. Würzburg N. F.* 64, 198—206.
- Müller D. P. a. Haggard H. W.** 1943. Intracellular penetration of bromide as a feature in toxicity of alkyl bromides. *J. Industr. Hyg. a. Toxicol.* 25, (9), 423—433.
- Mundy F. G. u. Kowald E.** 1952. Die klinische Bedeutung des Blutbromgehaltes.— *Wiener med. Wochenschr.* 51, 1021—1023.
- Nagayama T.** 1941a. Über die Resorption der Salze vom Darmtractus aus auf dem Lymphweg. I. Resorption vom NaJ und NaBr. *Arb. III. Abt. Anat. Inst. Kyoto D. H.* 8a, 31—34.
- 1941b. Über die Resorption der Salze vom Darmtractus aus auf dem Lymphweg. Die Resorption des Halogensalzgemisches. *Arb. III. Abt. Anat., Inst. Kyoto. D. H.* 8a, 44—46.
- Nagy M. u. Straub J.** 1935. Bestimmung des Bromgehaltes im Blute bei verschiedenen Geisteskrankheiten mit der Methode von Leipert-Walzlawek.— *Orv. Hetil.* 895—898 (Ungarisch). *Zbl. ges. Neurol. u. Psych.* 78, 487, 1935.
- 1937. Die Bestimmung des Bromgehaltes im Liquor bei verschiedenen Nerven und geisteskrankheiten.— *Z. Neurol.* 157, 465—470.
- Natelson S. a. Clark M. K.** 1955. Estimation of bromide on fingertip blood in bromide intoxication.— *Proc. Soc. Exptl. Biol., N. Y.*, 90, (3), 723—725.
- Nell W.** 1940. Die Bestimmung kleinster Brommengen in Organen.— *Klin. Wochenschr.* 19, 1145. *Berlin. Bruns. Beitrag.* 171, 206—210.
- Nencki M. M. et Schoumow-Simanowsky E. O.** 1894. Etude sur le chlore et les halogènes dans l'organisme animal.— *Arch. sci. biol. (publiées par l'institute imperial de Médecine Experimentale St. Petersbourg)* 111, 191—211.
- Neufeld A.** 1936. Contributions to the biochemistry of bromine. *Canad. J. Research.* 14A, 160—164.
- 1937. The bromine content of human tissue. *Canad. J. Research.* 15, Sect. B, 132—138.
- Neuman Z.** 1956. Effect of coffein, benzedrine and sodium bromide on erythropoiesis. *Polskie arch. med. wewnetz.* 26, (9), 1349—1360.
- Nicolajev V.** 1937. Über die Bromdurchlässigkeit der Hirnschranken, insbesondere bei schizophrenen Erkrankungsformen.— *Z. Neurol.* 157, 206—219.
- Nielsen J. M.** 1943. Bromidism after excessive dosage of prestigmine bromide for myasthenia gravis. *J. A. M. A.* 122, (3), 496.
- Nuti P. ed Nizzi G.** 1938. Ricerche sulla bromemia nelle varie età. *Giorn. clin. med.* 19, 673—680.
- Olsen H.** 1955. Bromide poisoning cases admitted to a psychiatric department in Copenhagen in one year. *Ugeskr. laeger.* 117, (7), 199—204. *Zbl. ges. Neurol. u. Psychiatr.* 133, 96, 1955.
- 1957. Correlation of clinical symptoms of bromide poisoning and laboratory findings.— *Ugeskr. laeger.* 119, (36), 1159—1163.

- Olsen N. S. a. Rudolph G. G. 1955. Transfer of sodium and bromide ions between blood, cerebrospinal fluid and brain tissue. *Amer. J. Physiol.*, 183, (3), 427—432.
- Olszycka L. 1935. Sur le dosage du brome dans les substances biologiques.—*Bull. Soc. chim. biol.* 17, (5), 852—873.
- Oster K. 1935. Die gleichzeitige Bestimmung von Jod und Brom durch den Polarographen. Diss. Köln. 1—32.
- Page J. H. 1937. *Chemistry of the Brain*. M. D. Charles et Thomas.
- Padsha S. M. 1957. The influence of anions on the membrane resistance of skeletal muscle.—*J. Physiol.*, 137, 26—28.
- Pagnies Ph., Plichet A. et Varay A., 1937. Crises epileptiques par bromure de camphre.—*Presse med.* 1, 585—586.
- Paskind H. A. 1934. The absence of deteriorating effects of bromides in epilepsy.—*J. Amer. Med. Assoc.*, 103, 100—103.
- Paterson E., Gilbert C. W., Gallagher U. M. a. Hendry J. A. 1949. Metabolism of the Oestrogen triphenylbromomethylene.—*Nature*, 163, 801—802.
- Patrick I. a. Eadie G. S. 1952. Bromides in spinal fluid and serum. *Amer. J. Physiol.* 168, (1), 254—259.
- Paul W. D., Knouse R. W. a. Routh J. I. 1952. A modification of the gold bromide method for determining bromides in blood and spinal fluid.—*J. Amer. Pharmac. Assoc. Scient. Ed.* 41, (4), 205—207.
- Perkins H. 1950. Bromide intoxication. Analysis of cases from a general Hospital.—*Arch. Internal Med.* 85, (5), 783—794.
- Perlman I., Morton M. E. a. Chaikoff I. L. 1941. The selective uptake of bromine by the thyroid gland with radioactive bromine as indicator.—*Amer. J. Physiol.*, 134, 107—113.
- Pesez M. 1947. Actions de solvant sur l'hydrolyse alcaline. I. Chloroforme et bromoforme.—*Ann. pharm. frans.* 5, (3), 165—167.
- Peters H. C. 1943. Application of general fluid-circuit theory to absorption from intestine of chloride, bromide and deuterium oxide.—*Bull. Math. Biophys.*, 3, 149—152.
- Pilkington F. 1941. Bromide therapy and intoxication.—*Brit. Med. J.* N 4174, 10—12.
- Pillat A. 1919—1920. Über einige Versuche Brom in normalen menschlichen Organen nachzuweisen.—*Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 108, 158—164.
- Pincussen L. 1932. Die Microbestimmung des Broms im Blut und anderem organischen Material.—*Klin. Wochenschr.* 11 № 37.
- Pincussen L. u. Roman W. 1929. Methodische Mitteilungen. IX Gemeinsame Bestimmung der Halogenen in organischen Substanzen.—*Biochem. Ztschr.* 207, 416—425.
- Pohlisch K. 1938 Brompsychose mit ungewöhnlicher Wahnbildung — *Monatsschr. Psychiatr. u. Neurol.*, 99, 315—370.
- Popek K. 1935. Untersuchungen über die Brommenge im Blut bei Nerven und Geisteskranken.—*Spisy lek. fak. Masaryk. Univ. Brno*, 15, 19—38.—*Zbl. ges. Neurol. u. Psych.* 82, 638.
- Pora E. A. 1940. L'Influence du brome sur les contractions cardiaques de *Helix pomatia* L.—*Compt. rend. Acad. Sci. Roum.*, 4, 392—401.
- Porkas H. H. a. Bernstein H. I. 1943. The Reaction of p-bromophenacylbromide with chloride ion.—*J. Amer. Chem. Soc.* 65, (11), 2096—2097.
- Přibram E. 1906. Untersuchung über das Vorkommen von Brom. *Z. physiol. Chem.*, 49, 457—464.
- Quastel J. H. a. Yates E. D. 1934. Removal of bromine from the blood in cases of mental disorder.—*Biochem. J.* 28, 1530.
- Raubitschek H. V. 1954. Zur Kenntnis der Pathologie der chronischen Bromvergiftung.—*Virchow's Arch. pathol. Anat. u. Physiol.* 324, (5), 509—530.
- Ravera M. a. Rolandi-Ricci V. 1957. Behaviour of neuter 17-ketosteroids in blood and urine in normal subjects treated with sodium bromide.—*Arch. E. Maragliano patol. e clin. (Genova)* 13, (5), 1135—1139.
- Rawson R. W. 1954. Present concepts of thyroid physiology as revealed with modern tools of study.—*Federat. Proc.* 13, (2), 663—671.
- Ray T. W. a. Deysach L. J., 1942. Storage of manganese by thyroid. Effect of oxygen consumption of the Guinea pig.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.* 51, 228—229.
- Remington R. E. 1938. Effect of Chloride on the thyroid gland. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.* 37, 652—653.
- Risi A., 1939. Über den Einfluß des Broms auf die physikalisch — chemischen Konstanten des Blutes und auf Arneth's Kernschema. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* 192, 99—108.
- Robertson O. H., a. Cheney A. L. 1953. Thyroid hyperplasia and tissue iodine content in spawning rainbow trout: A comparative study of lake Michigan and California sea-run trout.—*Physiol. Zool.* 26 (4), 328—40.
- Roche J., Michel O., Michel R., Gorbman A., Lissitzky S. 1953. Sur la deshalogenation enzymatique des iodotyrosines par le corps thyroïde sur son rôle physiologique.—*Biochim. et biophys. acta Amsterdam*, 12, (4) 570—576.

- Roche J., Michel R., Volpert E. 1957. Sur la concentration des iodures, des hormones thyroïdiennes et des bromures par l'ovaire de la poule pondeuse.—*Biochem. et biophys. acta* Amsterdam, **26**, (2), 559—570.
- Roche J., Michel R., Volpert E. et Sunz B. 1957. Sur la concentration des iodures et des bromures par les ovocytes de la poule pondeuse.—*Compt. rend. Soc. biol.* **151** (2), 225—228.
- Rohwedder H.J. u. Pribilla O. 1956. Bromintoxication im Kindesalter.—*Monatschr. Kinderheilkunde*, **104**, 247—250.
- Rosenthaler L. 1957. Zur Einwirkung der Broms auf organische Stoffe.—*Pharmac. acta helv.* **32**, (7), 289—291.
- Rost E. 1902. Über die Ausscheidung von Arzneimitteln aus dem Organism.—*Deutsch. Klin.* **1**, 179.
- Rubin K., Morton A. a. Cohen L. H. 1938. The electroencephalogram in bromide intoxication.—*Arch. of Neurol.* **40**, 922—927.
- Ruffmann I. 1932. Über Empfindlichkeitsreaktionen der Mundschleimhaut gegen die Halogene Chlor, Brom und Iod. Quakenbruck 1—15. Diss.
- Sacristan J. M. u. Peraita M. 1933. Über den Bromspiegel des Blutes bei manisch-depressivem Irresein.—*Klin. Wochenschr.* **1**, 469—470.
- Saito Y. 1938. On the significance of pituitary body from the view point of blood bromine.—(*Jap. Journ. Med. Transection Pharmacol. But.*) *Ber. u. ges. exper. Med.*, **105**, 453.
- Salinas P. E. 1940. Die Durchgängigkeit der Meningen für Brom bei der Geisteskranken.—*Acta espan. Neurol. y Psiquiatr.* **1**, 84—97. *Zbl. ges. Neurol. u. Psychiatr.*, **101**, 47, 1942.
- Santich F. 1953. Poškození bromem. *Pracovní lékař.* **2**, 86—89.
- Schärer K. 1944. Biochemie der Spurenelemente. Глава 8, Brom. 94—96. 2 Aufl. Verlag Paul Parey, Berlin.
- Schmitt J. u. Kirchof H. 1935. Beiträge zum Bromfrage. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, **43**, 227—230.
- Schulek E. a. Pungler E. 1950. Argentometrische Bestimmung der Chloride, Bromide und Rhodanide durch Zurücktitration unter Verwendung von Absorptionsindikatoren.—*Analyt. chim. acta*, **4** (2), 109—117.
- Schwarz C. 1907. Über Ermüdung und Erholung von Froschmuskeln unter dem Einflüssen von Natriumsalzen. *Pfl. Arch. gesam. Physiol. des Mensch und d. Tiere* **117**, 161.
- Scott R. B. a. Kessler A. D. 1950. Acute bromide intoxication. Report of a case in a two year old child.—*Arch. pediatr.* **67**, (8), 358—360.
- Sczillard L. a. Chalmers T. 1934. Chemical Separation of the Radioactive Element from its Bombarded Isotope in the Fermi Effect.—*Nature* **134**, 462.
- Seeberg A. 1956. Ein Beitrag zur chronischen Bromintoxication durch Dauergebrauch von Brompräparaten.—*Münch. med. Wochenschr.* 1362—1364.
- Senda H. 1939. Studien über die biologischen Wechselbeziehung zwischen Chlor und Brom.—*Mitt. med. Akad. Kioto.* **25**, 465—526. *Ber. ges. Physiol.*, **113**, 324, 1939.
- Servit Z. a. Zachar J. 1952. Automatic activity of the peripheral nerve as a medium of analysis of the effect of antiepileptic drugs. *Cas. lékařů českých*, **91**, 30.
- Shmelo N. A. 1956. The host and antibacterial agents against tuberculosis; some current laboratory research.—*Tuberclo*, (London), **37**, (6), 381—387.
- Simkova M. a. Zahn K. 1955. The influence of some sedative on retinal circulation. I. Experimental pharmacological study. *Českosl. ophthalmol.*, **11** (2), 72—77.
- Simon I. 1946. Bromine and the thyroid. I. Variations in thyroid bromine in the rabbit after prolonged administration of sodium bromide. *Boll. Soc. ital. biol. sperm.* **22**, 1151—1153. *Chemical Abstracts.* **41**, 19, 6337, 1947.
- 1946₂. Bromine and the thyroid. II. Simultaneous administration of sodium bromide and ergotamine tartrate, quinine dihydrochloride, or antithyroid serum Moebias.—*Boll. soc. ital. biol. sperm.* **22**, 1153—1154.
- 1946₃. Bromine and the thyroid III. Distribution of bromine in the blood and internal organs after administration of dibromtyrosine.—*Boll. Soc. ital. biol. sperm.* **22**, 1154.
- 1955. Sulla funzione fisiologica del bromo (Physiological function of bromine).—*Arch. fisiol.* **55**, 265—285.
- Singh S. I. a. Singh I. 1952. The mode of action of adrenaline on unstriated muscle.—*Proc. Indian Acad. Sci. Sect. B.* **35**, 214—224. *Ber. gesam. Physiol.* **157**, 317—1953.
- Smith P., Eisenman A. a. Winkler A. 1941. The permeability of human erythrocytes to radioactive chloride and to bromide and iodide. *J. Biol. Chem.* **141**, (2), 555—561.
- Smith P. a. Hamburger W. 1936. The growth and blood morphology of rats receiving sodium bromide, coffeine and combinations with acetanilid.—*J. Pharmacol.* **57**, 43—48.
- Snell A. H. 1937. The radioactive Isotopes of Bromine; Isomeric Forms of Bromine—*Phys. Rev.*, **52**, (10), 1007—1022.

- Sognnaes R. 1949. Experimental rat caries. III. The effect of bromide on experimental rat caries.—*J. Nutrit.*, **39**, 147—157.
- Spencer B. a. Williams K. 1949. The influence of dietary brombenzene and l-cystine on the bromine content of rat hair.—*Biochemic: J.* **44**, (Proc. XLVII—XLVIII).
- Spencer E. M. 1957. Chronic bromism. *Brit. Med. J.* No 5018, 565—566.
- Spiegel E. 1939. Comparative study of the anticonvulsant effects of various bromides.—*Arch. internat. pharmacodyn.* **63**, 463—464.
- Starr P., Leibhold-Schueck R. 1953. Theory of thyroid hormone action.—*Arch. Internat. Med.*, **92**, (6), 880—888.
- Steinauer E. 1874. Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Brompräparate.—*Virchow's Arch. pathol. Anat. u. Physiol.*, **59**, 65.
- Stirling M. D. 1892. On the reflex excitability of the spinal cord—*J. Anat. and Physiol. norm. and pathol.*, **26**, 375.
- Straub J. 1935. Über den Bromgehalt des Blutes.—Tagung. d. Ungarisch. Physiol. Gesellschaft. Debrecen Sitzung vom 3—6 VI 1935.
- 1940. Über den normalen Bromgehalt des menschlichen Blutes.—*Biochem. Z.* **303**, (5/6), 398—403.
- Sunderman F. W. a. Sunderman F. W. jr., 1954. The clinical significance of measurements of protein-bound iodine.—*Amer. J. Clin. Pathol.*, **24**, (8), 885—902.
- Suomalainen P. 1937. Über den Winterschlaf des Igels. Mit besonderer Berücksichtigung der Enzintätigkeit und des Bromstoffwechsels.—*Ann. Acad. Sci. Fennicae A.* **45**, (2), 1—110.
- Sweet N. J., Nadell J. a. Edelman J. S. 1957. Gastrointestinal water and electrolytes. III. The equilibration of radiobromide in gastrointestinal contents and the proportion of exchangeable chloride (Cl_2) in the gastrointestinal tract;—*J. Clin. Invest.*, **36**, (2), 279—288.
- Sweet W. H. a. Locksley H. B., 1953. Formation, flow and reabsorption of cerebrospinal fluid in man.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.* **84**, 397—402.
- Tanino F. 1931. Untersuchungen über den Iod und Bromgehalt der Schilddrüse.—*Bioch. Z.* **241**, (1—3), 392—397.
- Tanner F. W. a. Pitner G., 1939. Germicidal action of Bromine.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, **40**, 143—145.
- Tiffeneau H. et Rraun D. 1935. Répartition des Bromures d'éthyle et de propyle dans le sang et dans le cerveau du chien.—*Assoc. Franc. Avancement Sci.* 483—Ber. ges. Physiol. **96**, 629, 1936.
- Tillim S. J. 1952. Bromide intoxication. *Amer. J. Psychiatry* **109** (2), 196—202.
- 1957. Bromide intoxication and quantitative determination in serum—*Amer. J. Psychiatry*, **114**, (3), 232—236.
- Tobin L. H. a. Moore F. D. 1943. Studies with radioactive di-azo-dyes. II. The synthesis and properties of radioactive di-brom tripan blue and radioactive di-brom Evans blue.—*J. Clin. Investig.* **22**, (2), 155—159.
- Todorov V. S. 1954. Effect of bromine on pepsin secretion in the stomach. *Suvmem. med.*, Sofia, **5**, (5), 89—95.
- Tolmach J. A. a. Frank S. B., 1949. A Fixed eruption due to bromides.—*J. invest. Dermat.*, **12**, (2), 81—82.
- 1949. A Fixed eruption due to bromides. *J. invest. Semaine méd.* **24**, (14), 442—445 Paris.
- Toumanski L. S. 1948. Emploi des bromures alcalins on gynécologie et obstétrique. *Semaine méd.* **24**, (14), 442—445. Paris.
- Toxopéus M. 1935. Ist die Niere blind für die Unterschied zwischen Chlorid und Bromid.—*Naunyn-Schmiedelbergs Arch.*, **178**, 416—419. Ber. ges. Physiol. **90**, 325, 1936.
- Tripi G. 1933. Il ricambio del bromo nelle malattie mentali. I Sindromi distimiche—*Pisani*, **53**, (2), 191—226.—*Zbl. ges. Neurol. u. Psychiatry*, **71**, 368, 1934.
- 1936. Il ricambio del bromo nei dementi paralitici. (Der Bromstoffwechsel bei den an progressiver Paralyse Erkrankten) —*Pisani*, **56**, 65—69. *Zbl. ges. Neurol. u. Psychiatry*, **84**, 348, 1937.
- Tubiane M., Gruner J., Olomucki M. et Sung S. S. 1951. Le mouvement du radiobrome dans le système nerveux du lapin. Etude apres perfusion.—*Compt. rend. Soc. biol.*, **145** (13/14), 1009—1011. Paris.
- Twombly G. C., McClintock L. a. Engleman M. 1948. Tissue localization and excretion routes of radioactive dibromestron.—*Amer. J. Obstet. a. Gynecol.*, **56**, 260—268.
- Twombly G., Schöenewaldt E. a. Meisel D. 1951. The distribution of radioactivity in the tissues of Mice reciving triphenylbromethylene— Br^{82} . *Cancer Res.* **11** (10), 780—782.
- Ucko H. 1934. Recherches sur le brome dans l'organisme en l'état normal.—*Compt. rend. Soc. biol.*, **116**, 48—50.
- 1936. Investigations on to the presence and the rôle of bromine in the bod.—*Biochem. J.*, **30** (6), 992—1000.

- Uhlmann R. 1931. Beitrag zur Funktion der Hypophyse.—Dtsch. Z. Nervenheilkunde. 122, 36.
- 1932. Bromstoffwechsel und Hypophyse.—Klin. Wochenschr. 11, 1310.
- Urechia C. L. et Retezeanu A. 1933. Le brome sanguine dans les psychozes maniaco-depressives. Compt. rend. Soc. biol. 112, 414—412, Paris.
- 1934. Le brome de liquide céphalorachidien et du sang (serum, plasma, globules).—Compt. rend. Soc. biol. 115, 312—315.
- 1935. Nouvelles recherches sur le brome sanguin.—Presse med. 1, 701—703.
- 1940. Le brome de l'économie à l'état normal et pathologique.—Arch. internat. Neurol. 59, 27—50.
- Van der Meulen J. 1931. Eine Methode für die Brombestimmung.—J. Chem. Weekbl. 28, 82.
- Varro V. a. Olán F. 1954. Studies in the neurohumoral mechanism of gastric secretion. II. The effect of sedatives and narcosis on insulin-induced gastric secretion.—Acta med. hung., 6 (3—4), 515—523.
- Verbeek P. 1955. Zur Behandlung der Epilepsie mit Apidam bei Kindern und Jugendlichen.—Dtsch. med. J., 6 (19—20), 645—646.
- Visscher F.E., Seay P.H., Tazelaar A.P. 1954. Pharmacology of pamine bromide.—J. Pharmacol. a. exper. Therapy, 110 (2), 188—204.
- Vitte M.G. 1937. Sur la présence constante et en quantité variable du brome dans la saline humaine.—Compt. rend. Soc. biol., 124, 1227—1228, Paris.
- 1940. Über den Bromgehalt der Haare.—Bull. Trav. Soc. pharmac., 78, 69—70, Bordeaux.
- Vladimirov G. u. Epstein J. 1935. Eine Methode zur elektrometrischen Bestimmung von Brom in Anwesenheit grosser Mengen von Chlor.—Mikrochem. N. F. 12, 58—65.
- Walker H. Ch., a. Koszalka M. F. 1957. Fatal bromsulphalein reaction.—Ann. Intern. Med. 47, (2), 362—366.
- Walker R.P. 1956. A nutritional requirement for bromine.—Nutr. Rev. 14, (11), 349—50.
- Wallace G.B. a. Brodie B.B. 1939. The distribution of administered bromide in comparison with chloride and its relation to body fluids.—J. Pharmacol. 65, 214—219.
- 1939₂. The distribution of iodide, thiocyanate, bromide and chloride in the central nervous system and spinal fluid.—J. Pharmacol. 65, 220—226.
- 1940. The passage of bromide, iodide and thiocyanate into and out of the cerebrospinal fluid.—J. Pharmacol. 68, 50—55.
- Wallace-Durbin P. 1954. The metabolism of fluorine in the rat using F¹⁸ as a tracer.—J. Dental Res. 33, 789—800.
- Wang H. 1949. Determination of blood and plasma volumes, thiocyanate space, and bromsulphalein clearance in rats.—Amer. J. Physiol. 156, 227—232.
- Wang S.Y. 1957. Reaction of bromine with uracils.—Nature 180, (45—76), 91—92, London.
- Warecka K. 1955. Bromine and its mechanism of action.—Neurol. neurochirurg. i. psychiatr. polska 5, (4), 435—442.
- Weir E.G. 1939. Determination of the total chloride content of animals following administration of sodium bromide.—Amer. J. Physiol. 127, 338.
- 1942. The influence of the serum bromide concentration upon the distribution of bromide ion between serum and spinal fluid.—Amer. J. Physiol. 137, 109—113.
- 1945. The effects of intracisternal injection of sodium bromide upon the blood-spinal fluid barrier.—Amer. J. Physiol. 143, 83—89.
- Weir E.G. a. Hastings A.B. 1939. The distribution of bromide and chloride in tissues and body fluids. J. Biol. Chem. 129, 547—557.
- Westin B., Parentela A., Ziliotto D., Odeblad E. 1956. On the subcutaneous and interahepatic clearance of radiobromide in normal and hypothermic rats.—Acta chirurg. scand. 112, (1), 28—31, Stockholm.
- Wikoff H.L., Bame E. a. Brandt M. 1939. A method for the determination of bromine in a proteine free filtrate.—J. Labor. a. Clin. Med. 24, 427—431.
- Wikoff H.L., Brunner R.A. a. Allison H.W. 1940. The normal bromine content of the blood of healthy individuals.—Amer. J. Clin. Path. 10, 234—237.
- Winkler A.W., Eisenman A.J. a. Smith P.K. 1941. The use of radioactive isotopes in studies of the permeability of the human erythrocyte.—J. Appl. Phys. 12, 349.
- Winnick Ph. a. Smith A. H. 1937₁. The determination of bromine in biological substances.—J. Biol. Chem. 119, 93—101.
- 1937₂. Studies on the role of bromine in nutrition.—J. Biol. Chem. 121, 345—352.
- Winteringham F., Harrison A. a. Hammond T. 1950. Autoradiography of water-soluble traces in histological sections.—Nature, 165, 149—150.
- Winzenried F. J. 1956. Erfahrungen in der psychiatrischen Klinik und Poliklinik mit dem Hypnoticum und Narkoticum Pro Darm.—Med. Klinik, 51 (18), 771—772, Berlin.

- Wolff H. C. a. Gantt W. H. 1935. Coficin sodiumbenzoate, sodiune iso-amylethyl barbiturate, sodium bromide and chloralhydrate.—Arch. Neurol. a. Psych., 33, 5.
- Wolff P. L. a. Eadie G. S. 1950. Reabsorption bromide by the kidney.—Amer. J. Physiol., 163, 436—441.
- Wolff J., Chaikoff I. L., Taurog A. a. Rubin K. 1946. The disturbance in iodine metabolism produced by Thiocyanate: the mechanism of its goitrogenic action with radioactive iodine as indicator.—Endocrinology, 39, 140—148.
- Wynngaarden J., Sanbury J. 1951. On mechanism of iodide accumulation by the thyroid gland.—J. Clin. Endocrinol. 11, 1259—1272.
- Wyss H. 1905. Über das Verhalten der Bromsalze im menschlichen und tierischen Organismus.—Arch. exp. Pathol. Pharmacol., 55, 263.
- Wyss O. a. Stockton J. 1947. The germicidal action of bromine.—Arch. Biochem. 12, (2), 267—271.
- Yagi J., Michel R. et Roche J. 1953. Sur le metabolisme de bromures radioactifs (Br^{82}).—Bull. Soc. chim. biol. 35, (3—4), 289—298.
- 1953. Sur la bromuration de la tyrosine et de la thyronine et sur la préparation de dérivés bromés radioactifs (Br^{82}) de ces acides aminés.—Ann. pharmac. franc. 11, 30—37.
- Yeung G. T. C. 1950. Skin eruption in newborn due to bromism derived from mother's milk.—Brit. Med. J. No 4656, 769.
- Zenger H. 1875. Eine bis jetzt vernachlässigte Jodquelle. Jod und Brom in den Süßwasserpflanzen.—Arch. Pharmazie. 6, 137.
- Zipi K. a. Meiler G. 1949. Zur Wirkung des Bromcholins.—Arch. exper. Pathol. u. Pharmakol., 207, 459—467.
- Zondek H. 1932. Hypophyse und Schlaf.—Klin. Wochenschr., 11, 760.
- Zondek H. a. Bier A. 1931. Brom im Blute bei manisch-depressiven Irresein.—Biochem. Z., 241, (1—3), 491—492.
- 1932₁. Der Bromgehalt der Hypophyse und seine Beziehungen zum Lebensalter.—Klin. Wochenschr., 11, 759.
- 1932₂. Brom im Blute bei manischdepressivem Irresein.—Klin. Wochenschr., 11, 633.
- 1933. Brom im Blute bei Psychosen (Ergänzungen zu unserer Arbeit in Jg. 1932, N 15. S. 633 dieser Wochenschrift).—Klin. Wochenschr., 1, 55—56.
- Zondek H. e. Tripi G. 1938. Il ricambio del bromo in saggetti normali e psicopatici in rapporto alla ingestione di sali bromici (Die Bromausscheidung in ihrem Verhältnis zur Einfuhr von Bromsalzen bei Normalen und Psychopathen). Pisani. 58, 49—64.—Uur Zbl. für. gesamte, Neurol. u. Psych., 91, 225, 1939.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
<i>Часть первая</i>	
Свойства брома и его биогеохимия	
Глава I. Некоторые физические и физико-химические свойства элементов седьмой группы менделеевской системы в сравнительном аспекте	5
1. Введение	5
2. Некоторые сведения о галоидах	5
3. Некоторые свойства неорганических соединений галоедов	9
4. Некоторые свойства галоедсодержащих органических соединений	14
5. Выводы	16
Глава II. Биогеохимия брома	16
1. Введение	16
2. Содержание брома в морской воде и некоторых других средах	16
3. Содержание брома в морских организмах	20
4. Содержание брома в воздухе, атмосферных осадках, пресных водах, илах и торфах	22
5. Содержание брома в пресноводных растениях	26
6. Классификация природных вод	29
7. Использование брома при установлении генезиса соляных отложений	31
8. Выводы	32
<i>Часть вторая</i>	
Бром в клинике и физиологическом эксперименте	
Глава III. Применение брома в клинике и в физиологических экспериментах	34
1. Некоторые данные из истории применения брома в клинике и физиологических экспериментах в допавловский период (до 1907 г.)	34
2. Применение брома при исследовании условнорефлекторной деятельности животных в лабораториях И. П. Павлова	39
3. Выводы	47
Глава IV. Бромная интоксикация	48
1. Бромная интоксикация человека	48
2. Содержание брома в лечебных препаратах	51
3. Бромная интоксикация животных	52
4. Бактерицидное действие брома и его препаратов	53
5. Выводы	54

Глава V. Критический разбор гипотез Цондека и Бира о бромном обмене в человеческом организме	54
1. Введение	54
2. Содержание брома в крови здоровых людей	58
3. Содержание брома в гипофизе и формы его существования	60
А. Обзор работ, в которых отмечается особое отношение гипофиза к брому	60
Б. Обзор работ, в которых не отмечается особого отношения гипофиза к брому	61
4. Влияние возраста и пола на содержание брома в различных органах и тканях животного	67
5. Содержание брома в крови людей, страдающих психическими заболеваниями	70
6. Содержание брома в крови людей при некоторых эндокринных и общих заболеваниях	80
7. Выводы	84

Глава VI. Применение бромидов в клинике при лечении некоторых заболеваний (некоторые замечания по поводу теории панабромизма)	85
---	----

Некоторые замечания по поводу теории панабромизма

1. Введение	85
2. Применение бромидов при лечении туберкулеза	86
3. » » в хирургии	87
4. » » при лечении травматического шока	89
5. » » при комплексном лечении эпилепсии	91
6. » » при лечении гипертонической болезни	93
7. » » при лечении язвенной болезни	95
8. » » при лечении токсикозов беременности	97
9. » » при лечении различных заболеваний	98
10. Выводы	98

Часть третья

Экспериментальные данные

Глава VII. Опыты по изучению влияния бромидов на некоторые физиологические процессы <i>in vivo</i> и на переживающих органах	99
1. Введение	99
2. Влияние солей разных галондов на течение судорожных приступов у лягушек, отравленных стрихнином	99
3. Влияние бромидов и хлоридов на спинномозговые рефлексы у спинальных лягушек (по Тюрку)	102
4. Действие элементов седьмой группы периодической системы и некоторых других анионов на процессы возбуждения и торможения (опыты на изолированных органах)	106
5. Влияние галондов на процессы набухания тканей	110
6. Выводы	112

Глава VIII. Содержание брома в животном организме	112
---	-----

1. Введение	112
2. Методы определения малых количеств брома в биологическом материале	112
3. Микрхимический метод определения брома Лейнера-Вацлавека	114
4. Содержание брома в организме животных	116
5. Влияние бромной нагрузки на содержание брома в организме животных	121
6. Содержание брома в крови здоровых людей	122
7. Содержание брома в щитовидной железе людей	124
8. Содержание брома в крови животных и тип их нервной деятельности (критический разбор данных М. Ф. Васильева)	124
9. Выводы	126

Глава IX. Распределение вновь вводимых бромидов, меченных Br^{82} , в организме животных и интенсивность бромного обмена в различных органах и тканях	127
1. Введение	127
2. Изотопный метод исследования	127
3. Динамика поступления бромидов в кровь животных при различных способах их введения	132
4. Динамика поступления бромидов в некоторые органы и ткани белых крыс	134
5. Распределение вновь вводимых бромидов в организме животных	137
6. Распределение различных доз Br^{82} в организме белых крыс	145
7. Влияние предварительного бромирования животных на распределение Br^{82} в их организме	147
8. Соотношение между содержанием обычного брома в органах и тканях животного и поступлением в них Br^{82}	149
9. Интенсивность бромного обмена в организме животных	151
10. Выделение брома из организма	158
11. Распределение хлора и брома в некоторых системах животного организма	160
А. Распределение хлора и брома между форменными элементами крови и плазмой крови	160
Б. Содержание брома в спинномозговой жидкости	160
В. О взаимоотношении хлора и брома в желудочном соке	162
12. Выводы	165
Глава X. Влияние функционального состояния центральной нервной системы на обмен бромидов в организме животных	166
1. Введение	166
2. Влияние функционального состояния животных на их бромный обмен (литературный обзор)	167
А. Влияние болевого раздражения на содержание бромидов в ликворе	167
Б. Влияние фармакологических агентов на обмен бромидов в животном организме	170
В. Влияние состояния возбуждения и торможения на обмен бромидов в животном организме	174
Г. Влияние облучения рентгеновскими лучами на обмен бромидов в животном организме	175
Д. Обмен бромсодержащих соединений в опухолях и воспалительных очагах	176
3. Влияние функционального состояния центральной нервной системы на обмен бромидов в животном организме (экспериментальные данные)	177
А. Влияние физического утомления на распределение бромидов в организме белых крыс	178
Б. Влияние бессонницы различной длительности на распределение бромидов в некоторых органах и тканях	181
В. Влияние фармакологических агентов на распределение бромидов в некоторых органах и тканях	185
Г. Влияние судорожных припадков на распределение бромидов в некоторых органах и тканях	192
4. Выводы	196
Глава XI. Форма химического существования брома в животном организме	198
1. Введение	198
2. Методика и материал	200
3. Экспериментальные данные	201
4. Выводы	204
Глава XII. Обмен брома в щитовидной железе	204
Литературные данные	
1. Введение	204

2. Избирательное поглощение брома в щитовидной железе	204
3. Изменение некоторых физиологических показателей у бромированных животных	205
4. Некоторые данные о действии элементов VII группы (йода, брома, аstatина хлора, фтора, марганца, технеция и рения), а также CNS-ионов на щитовидную железу	214

Экспериментальные данные

5. Задачи исследования	221
6. Содержание брома в щитовидной железе людей в норме и при тиреотоксикозах	222
7. Влияние экспериментального гипертиреоза на обмен брома в организме морских свинок	225
8. Влияние метилтиоурацила на обмен брома в щитовидной железе белых крыс	231
9. Влияние бромирования животных на поступление йодидов (J^{131}) в их щитовидную железу	236
10. Влияние бромирования животных на поступление бромидов (меченных $Bг^{82}$) в их щитовидную железу	239
11. Влияние йодирования животных на поступление бромидов (меченных $Bг^{82}$) в их щитовидную железу	241
12. Влияние йодирования животных на поступление йодидов (J^{131}) в их щитовидную железу	244
13. Центральная нервная система и обмен брома в щитовидной железе	245
14. Выводы	246

Часть четвертая

З а к л ю ч е н и е

Глава XIII. Выводы и обобщения	248
Литература	260

Ирина Николаевна Верховская

**Бром в животном организме
и механизм его действия**

*Утверждено к печати
Институтом биологической физики
Академии наук СССР*

Редактор Издательства *О. М. Бенюмов*
Художник *И. А. Литвишко*
Технические редакторы *Л. В. Епифанова, Т. П. Поленова*

Корректор *М. А. Рафаэляни*
РНСО АН СССР № 97-60В. Сдано в набор 21X 1961 г.
Подписано к печати 23/II 1962 г. Формат 70×108^{1/16}
Печ. л. 19^{1/4}. Уч.-издат. л. 27,8. Усл. печ. л. 26,37.
Тираж 2500 Т-02527. Изд. № 52. Тип. зак. № 3987

Цена 2 руб. 15 коп.

Издательство Академии наук СССР
Москва, Б-62, Подсосенский пер., 21

2-я типография Издательства АН СССР
Москва, Г-99, Шубинский пер., 10

ОПЕЧАТКИ И ИСПРАВЛЕНИЯ

Страница	Строка	Напечатано	Должно быть
64	Табл. 34, графа 1 8 стр.	мг	мг/кг
	12 стр.	мккюри/мг	мккюри/кг
85	9 стр.	панбромизма	теории панбромизма
188	31 стр.	«тивности	активности
258	18 стр.	введения	введенного
262	33 стр.	Валенчук Ю. Л.	Валенчук Ю. Л.
264	9 стр.	бромкофенна, 6	бромкофенна. — Здоровоохранение Казахстана, 6

И. Н. Верховская.

