

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННО-РАДИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ¹⁾

Г. М. Франк, Москва

Интерес, который проявляют биологи и врачи к использованию искусственно-радиоактивных веществ, далеко не случаен. Применение радиоактивных изотопов открывает принципиально новые пути для изучения процессов перемещения, распространения и обмена веществ в организме. С другой стороны, принципиально новые пути намечаются также и в области воздействия на организм этими веществами.

Переводя и то и другое на язык медицины, мы можем сказать, что, используя искусственно-радиоактивные вещества, врач получает новые методы диагностики, а в перспективе и новые методы терапии.

О том, насколько актуальными являются эти вопросы, свидетельствует буквально лавинообразное нарастание год от года числа работ, в которых исследователь пользуется методом радиоактивных индикаторов.

Первые работы были опубликованы еще в 1935 г. Хевени, в 1936 и 1937 гг. эти работы исчислялись еще единицами, а за 1938 и 1939 гг. их опубликовано более сотни.

Справедливость требует указать, что этому способствовала весьма дружная кооперация между биологами и физиками и помощь физиков биологическим и медицинским учреждениям в освоении необычной для биологов и врачей методики. Как правило, большинство публикуемых работ выходит на совместных началах из физических лабораторий и институтов в причудливом сочетании с биологическими и медицинскими учреждениями самых различных специальностей и наименований.

С другой стороны, вряд ли чье-либо имя так часто повторялось на страницах биологической прессы, как имя физика проф. Эрнста Лауренса. На страницах американских физиологических журналов в десятках работ его имя фигурирует в качестве соавтора, в подзаголовке статей как руководителя или в благодарностях — в конце статьи.

Использование радиоактивных элементов в биологии и медицине — это, как само собой разумеется, не биологическая проблема, а метод, применяемый для решения различных проблем физиологии и патоло-

¹⁾ Доклад на Совещании по атомному ядру 1940 г., см. в этом выпуске стр. 241.

тии. С этой точки зрения мне и кажется целесообразным, не перечисляя всего, что сделано в этой области, обратить внимание на ряд примеров, которые могли бы характеризовать возможности самого метода.

Весьма любопытная картина получается, если распределить имеющиеся работы по элементам, т. е. в зависимости от используемого в исследовании радиоактивного изотопа. При этом оказывается, что безусловным чемпионом является радиофосфор — ему посвящено более половины всех имеющихся работ. Это не случайное явление — здесь мы имеем очень удачное сочетание удобного для исследователя четырнадцатидневного полупериода распада и необычайной биологической важности этого элемента.

Фосфоросодержащие органические комплексы не только входят в состав тканей организма, но и принимают участие в химических превращениях, лежащих в основе важнейших биологических процессов, как, например, работы мышц и т. д. Апатитоподобные по структуре, неорганические фосфорнокальциевые соединения, как известно, составляют основу костей скелета.

Все это дает возможность в отдельном докладе Д. Э. Гродзенского специально рассмотреть некоторые стороны вопроса о значении радиофосфора для биохимических исследований.

За фосфором следует натрий и калий. Каждому из этих элементов посвящено около десяти исследований. Наконец, лишь несколько работ проведено с радиоактивным бромом, хлором, иодом, серой, железом и т. д.

Независимо от того, какая биологическая проблема решается и какой радиоактивный изотоп при этом используется, мне кажется, можно отметить три основные особенности этого метода в приложении к изучению обмена веществ.

1. Радиоактивные изотопы — «меченые» атомы — при введении в организм на всем пути распространения, накопления и, наконец, выведения из организма могут быть прослежены и, главное, отличаемы от одноименных элементов, присутствующих в организме. Это дает возможность обнаружить наличие подчас весьма быстро протекающих процессов обмена там, где эти процессы маскируются встречным перемещением одноименных химических элементов. В последних случаях, с точки зрения обычного химического анализа, наблюдается весьма «спокойное» постоянство состава, которое не дает возможности оценить действительную скорость «химического обновления» органов и тканей. Это же относится и к скорости прохождения вещества через организм.

Возьмем грубо схематизированный пример. Хлористый натрий ежедневно поступает в организм и ежедневно из него выводится примерно в одинаковых количествах. Не имея никаких дополнительных сведений, можно предположить, что сегодня выделяется сегодня же введенная поваренная соль или же, что равно вероятно, введенная год тому назад (пошедшая на построение каких-то химических комплексов в живой ткани), а может быть и не год, а десять лет тому назад. Задача эта решается однозначно лишь путем использования радиоактивных

индикаторов, а от решения этой задачи зависит понимание некоторых принципиальных сторон химических механизмов, лежащих в основе жизненных явлений.

Укажем для примера, что в опытах на животных удалось установить (Е. Андерсон и М. Джозеф¹⁾), что примерно через $2\frac{1}{2}$ суток 50% введенного хлористого натрия выделилось. Это прохожде-ние поваренной соли через организм у человека, повидимому, может быть и более медленным. Так, по данным Гамильтона²⁾, за двое суток у одного из обследованных им субъектов выделилось лишь около 10% поглощенной соли. Отсюда следует ожидать, что половина будет выведена в течение примерно 12 дней. Правда, эти цифры претерпевают существенные изменения. Тот же Гамильтон показал, что 80 — 90% радиоиода выводится у человека за 48 часов.

Существенным образом иначе ведет себя фосфор. Даже в опытах на животных, по данным Хевеши, лишь на третьи сутки можно считать, что половина введенного количества исчезла из организма. Это объясняется прежде всего тем обстоятельством, что значительная доля фосфора попадает в костную ткань скелета, где процессы обмена совершаются относительно медленнее.

2. Второе, что хотелось бы отметить, — это применение искусственно-радиоактивных элементов для изучения распространения в организме лекарственных, сильно действующих веществ и ядов. Эта категория веществ допускает возможность химического определения, однако, их приходится обычно применять в количествах, далеко не безразличных для самого подопытного. Введением в молекулу исследуемого вещества «меченого» атома, а еще лучше в последовательных экспериментах двух или трех различных атомов, можно пользоваться ничтожными количествами фармакологически активных веществ с тем, чтобы в процессе исследования не произвести функциональных сдвигов в организме.

Так, например, для изучения некоторых вопросов секреции кислоты в желудке пользуются введением брома в организм и определением его в виде бромисто-водородной кислоты, выделяющейся железами желудка.

Однако, в тех количествах, в которых приходится вводить бром в организм для химического определения, он существенным образом меняет секрецию желудка. В опытах, о которых я скажу дальше, нам удалось определить то же самое, пользуясь радиоактивным изотопом брома, но вводя его в тысячу раз меньше, чем это делалось до сих пор — миллиграммы вместо граммов.

3. По измерению γ -излучения радиоактивных элементов можно в некоторых случаях обнаружить «судьбу» этих элементов, не нарушая цельности организма животного и человека.

Начало этой методике положили еще в 1927 г. американцы Блюмгарт и Вейс, использовавшие эманацию радия, вводимую в кровяное русло, для определения скорости кругооборота крови. При введении эманации возможности метода ограничиваются наблюдением чисто механического распространения эманации. В прошлом году это направление получило свое блестящее развитие в исследованиях

Гамильтона³ благодаря исследованию γ -излучения искусственно-радиоактивных веществ.

Пожалуй, самым поразительным является показанная Гамильтоном (правда, пока еще в отдельных экспериментах) возможность регистрировать содержание радиоиода в щитовидной железе у человека, прикладывая счетчик Гейгера к шее испытуемого в области щитовидной железы.

Подобного рода эксперименты знаменуют начало совершенно новой эры в изучении обмена веществ в организме, имеющей исключительно большое практическое значение для диагностики. Исследователь получает возможность следить за перемещением вещества в организме во время хода самого процесса перемещения и, что главное, не нарушая целостности организма. Правда, такого рода методика будет иметь ограниченное применение, однако ее использование для хотя бы отдельных частных случаев уже достаточно для того, чтобы со всей серьезностью обратить внимание на этот принципиально новый путь в исследовании, который открывают искусственно-радиоактивные вещества.

При просмотре результатов, полученных в области биологического исследования при введении в организм искусственно-радиоактивных веществ, первое, что бросается в глаза, это та значительная быстрота, с которой происходит не только их распространение в организме или проникновение в отдельные органы и ткани, но и вхождение в сложные органические комплексы.

Так, например, Хевеши⁴ показал, что фосфор, введенный в кровь животному, очень быстро проникает в различные органы, так что через 3 мин. в крови остается всего 19⁰/₀ от введенного количества. Еще более поразительными являются его же наблюдения о том, что 20⁰/₀ введенного в организм фосфора через полчаса уже находятся в составе фосфорно-кальциевой основы костей скелета.

Ган⁵ с сотрудниками обнаружил также необычайно быстрое вхождение радиоактивного железа в состав гемоглобина красных кровяных шариков крови. Через полчаса после того, как радиоактивное железо в виде сернокислой его соли было с пищей дано животному, заметная доля его успевала не только всосаться в кровь (поступить в плазму крови), но и в ощутимых количествах могла быть обнаружена в красных кровяных шариках в составе сложного вещества — гемоглобина.

Через 4 часа после кормления количество радиоактивного железа в плазме крови и в красных кровяных шариках было одинаковым.

При дальнейших наблюдениях можно было установить, что уровень в плазме крови постепенно понижается, а в составе эритроцитов — увеличивается, так что к концу первых суток 90⁰/₀ поступившего в кровь железа уже вошло в состав гемоглобина красных кровяных шариков.

Очень интересные наблюдения по накоплению радиоактивного иода щитовидной железой были сделаны Герцем, Робертсом и Эвансом^{6, 7}. Через 10 мин. после введения небольших количеств радиоактивного иода, в виде иодистого натра, содержание его в щитовид-

ной железе достигало постоянного уровня, причем этот постоянный уровень в норме, по крайней мере в десять раз, — а при гиперфункции щитовидной железы и во много десятков раз, — по концентрации выше, чем первоначальный уровень в крови.

Еще более интересными по самой постановке эксперимента являются исследования Гамильтона⁸ по изучению скорости всасывания в желудке различных солей. При этом Гамильтон использовал γ -излучения натрия, иода, брома, хлора и калия.

Сам исследователь и его сотрудники в ряде последовательных опытов выпивали радиоактивную соль. Счетчик Гейгера был зажат в кулаке и регистрировал скорость появления всосавшихся в желудке солей, разносимых током крови по всему организму и, следовательно, попадавших и в руку.

На рис. 1 представлены графики из работы Гамильтона, где, как видно из надписей, по оси абсцисс отложено время в часах, а по оси ординат — число импульсов, регистрируемых счетчиком Гейгера,

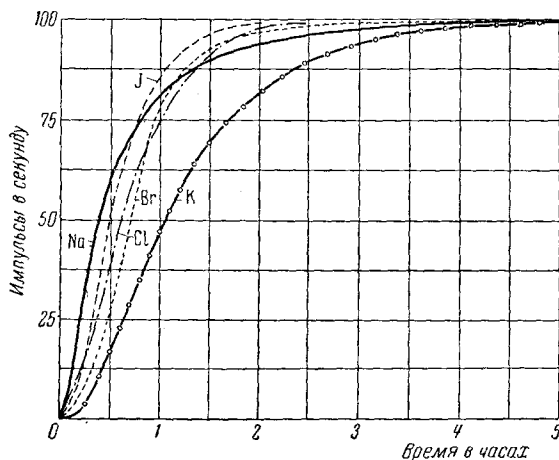


Рис. 1

зжатым в руке у испытуемого. Число импульсов соответствует концентрации радиоактивной соли, поступившей в кровь.

Из кривых мы видим, что между 3-й и 6-й минутами после того, как испытуемый выпил радиоактивную соль, в руке у него обнаруживается вполне ощутимое ее количество, достигающее примерно до 50% конечной величины. Через полчаса всосалась уже половина от максимального количества и примерно через 1 $\frac{1}{2}$ часа дальнейшего нарастания концентрация выпитых солей в крови уже не происходит.

Несколько отлично ведет себя только калий, всасывание которого происходит медленнее. Его первые следы появляются лишь примерно через 15 мин. после введения; соответствующим образом протекает также и весь дальнейший период.

Эти эксперименты Гамильтона являются лишней иллюстрацией тех новых перспектив, открываемых с применением этого метода, о

которых говорилось уже выше при обсуждении результатов другой его работы — с прямой регистрацией содержания радиоактивного иода в щитовидной железе у человека.

Скорость всасывания различных веществ является весьма существенным показателем функционирования желудочно-кишечного тракта. Работа Гамильтона является несомненно лишь первым шагом на пути применения радиоактивных индикаторов в этой области. Совершенно ясно, что при помощи введения радиоактивного атома в молекулу любого вещества можно изучать его всасывание точно так же, как это проделывал Гамильтон для простейших солей.

Не менее существенным, чем всасывание, является и процесс секреции и прежде всего секреции в желудке соляной кислоты. Механизм всего процесса синтеза соляной кислоты еще не совсем ясен, и поэтому и в этом направлении радиоактивные индикаторы могут сослужить также большую службу.

Как уже сказано выше, при введении брома в организм он частично заменяет хлор, выделяясь в виде бромисто-водородной кислоты железами желудка.

На рис. 2 представлены результаты наших опытов⁸ по регистрации выделения в желудочном соке радиоактивного брома, введенного в кровь.

Как видно из кривой, между 5-й и 10-й минутами после

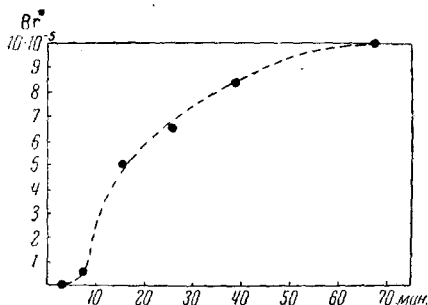


Рис. 2

введения в кровь может быть зарегистрировано уже заметное количество радиоброма, выделившегося в желудочном соке. Через 30 мин. это количество достигает примерно половины окончательного уровня, а через час с небольшим достигает своего максимума.

Постановка этого опыта, как это можно видеть, обратная тому, что проделывал Гамильтон. Последний изучал скорость поступления в кровь солей, вводимых в желудок; мы здесь наблюдали скорость проникновения радиоактивного брома из крови в желудок.

Любопытно, что и в том и в другом случае для совершенно различных механизмов наблюдаются примерно те же самые закономерности во времени.

Нами была проведена и другая модификация этого эксперимента, когда радиоактивный бром вводился не в кровь, а с пищей в желудок, и затем его выделение наблюдалось в изолированной по Павлову другой части желудка. При этом бром проделывал более сложный путь. В последнем случае объединялась форма постановки опыта, как та, о которой мы говорили, ссылаясь на работу Гамильтона, так и представленная на кривой рис. 2.

На этой диаграмме по оси ординат отложено количество брома в 1 см^3 желудочного сока в долях введенного брома. Если учесть, что в наших экспериментах вводилось в организм всего от 10 до

100 мг радиоактивного бромистого натрия, а вполне достоверно удавалось обнаруживать в первые минуты после введения миллионную долю от введенного количества, станет очевидным преимущество метода радиоактивных индикаторов перед обычными химическими методами.

Из приведенных примеров мы видим, что фактор времени в новой форме входит в наши сведения об обмене веществ в организме. Процессы, совершающиеся в течение нескольких минут, непосредственно регистрируются там, где при помощи химических методов открыть это было вовсе невозможно или об этом приходилось судить лишь на основании косвенных соображений.

Полученные закономерности «движения» вещества в организме в норме послужили основой для одновременного изучения нарушений при различного рода заболеваниях.

Так, нарушение фосфорного обмена при рахите изучалось с помощью радиофосфора. Любопытно, что одновременно с пониженным содержанием фосфора в костях, характерным для рахитичных животных, содержание радиофосфора в первые сутки после введения в организм рахитичного животного, значительно больше, чем в норме. Таким образом, наряду с обеднением костей фосфором, открываемым обычными химическими методами, применение радиофосфора показывает значительно большую быстроту прохождения фосфора через костную ткань при рахите.

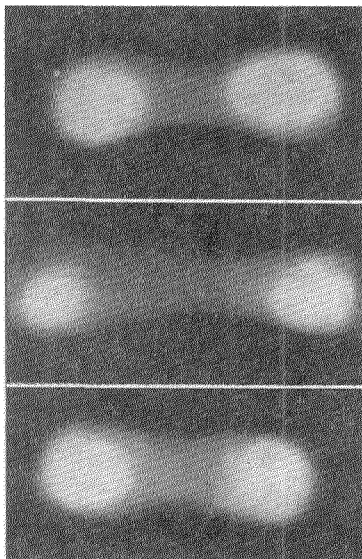


Рис. 3

На рис. 3 даны фотографические отпечатки костей бедра цыпленка, которому введен радиофосфор⁹. Излучение фосфора, накопившегося в костях, непосредственно действовало на фотографическую пластинку. Из этого рисунка видно, что содержание Р* значительно больше в эпифизах кости (головке), чем в диафизах (трубчатой части).

В последнее время мы приступили в нашей лаборатории к изучению нарушений фосфорного обмена в костях и при костном туберкулезе, используя радиофосфор. Точно так же, как и при рахите, содержание Р* в первое время после введения заметно больше в больной кости по сравнению со здоровой.

Повидимому, большие перспективы для диагностических целей сулит применение радиоактивного железа для изучения нарушений обмена при различных формах малокровия. Уже в цитированной мною работе Гана⁵ и его сотрудников было показано, сколь различна «судьба» железа, введенного нормальным и искусственно анемизиро-

ванным, обескровленным животным. В то время, как у нормального животного всасывается совершенно ничтожный процент вводимого с пищей железа, эта утилизация у искусственно анемизированных животных идет с большой жадностью.

Через 4 часа после введения радиоактивного железа только сотые доли процента (от введенного) могут быть обнаружены в красных кровяных шариках у нормальной собаки и целые проценты, в 40—50 раз больше, у анемизированных. Это же относится и к конечному итогу поглощения радиоактивного железа в организме в целом.

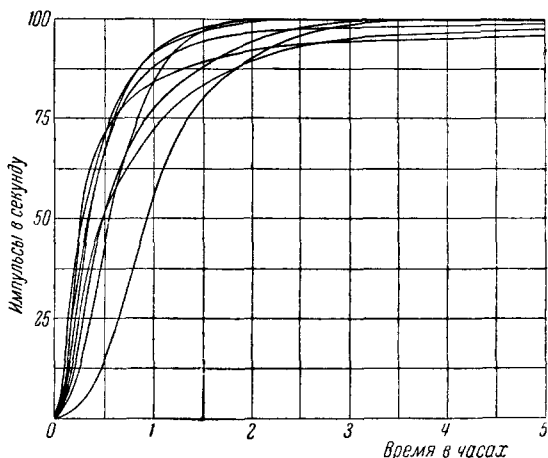


Рис. 4

Так, через сутки после введения значительных количеств радиоактивного железа (до сотни миллиграммов) поглощение его в организме в красных кровяных шариках, а также других органах и тканях, суммарно у «малокровных» собак доходит в отдельных случаях до 10—12%; у нормальной собаки поглощения выше 0,24% Ган и Баль не наблюдали.

Тот же Гамильтон³, которого мы неоднократно цитировали, дает весьма любопытные отличия всасывания радиоактивных солей у разных индивидуумов. На рис. 4 представлены кривые, соответствующие поступлению радиоактивного натрия в виде хлористого натрия у восьми различных клинически здоровых субъектов. Мы видим, что эти кривые весьма индивидуальны, что говорит о различных функциональных особенностях слизистой оболочки желудка у ряда испытуемых. Совершенно несомненно, что при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта нарушение этой функции всасывания должно быть отчетливо заметно при помощи метода, применявшегося Гамильтоном. Это же относится и к обратному процессу, т. е. секреции желудка. Не нужно быть слишком смелым для того, чтобы уже сейчас со всей уверенностью утверждать, что в клинике внутренних болезней применение искусственных радиоактивных веществ в самые ближайшие годы займет почетное место среди различных методов диагностики.

Я уже упоминал о работах Герца и Робертса^{6,7}, а также Гамильтона¹⁰ по регистрации накопления радиоактивного иода щитовидной железой. Давно известно, что при различных заболеваниях щитовидной железы эта способность к аккумуляции иода резко возрастает.

На рис. 5 представлены кривые для уровня накопления щитовидной железой иода в нормальном состоянии и при различных нарушениях ее функции. Для одного случая так называемого спонтанного зоба, представленного на этой диаграмме, видно, что через 30 мин. после введения радиоактивного иода его содержание в щитовидной железе примерно в 15 раз больше нормы.

Поглощение щитовидной железой иода, взятое в процентах от введенного, падает при увеличении количества взятого вещества.

В самом деле, при увеличении введенного радиоактивного иода с 10 до 100 мкг, т. е. в 10 раз, накопление его в щитовидной железе возрастает только в 3 раза.

Эти соотношения еще более отчетливы при совсем ничтожных количествах радиоактивного иода — долях миллиграмма, — введенных в организм. Одновременно с этим резкое различие между накоплением иода в нормальной железе и в железе с повышенной функциональной деятельностью может быть обнаружено только при некоторых, достаточно малых, абсолютных количествах введенного вещества, а при его увеличении эти различия сглаживаются. Аккумуляция иода щитовидной железой является очень важным диагностическим признаком. Если учесть, что наиболее яркие результаты получаются при введении лишь ничтожных количеств радиоактивного иода, то станет ясным, какое могучее оружие мы даем клинической практике благодаря использованию радиоактивных индикаторов. Особенно заманчивыми являются перспективы наблюдать процесс накопления иода в щитовидной железе, не производя никаких дополнительных манипуляций, кроме прикладывания счетчика Гейгера к шее больного.

Результаты, полученные в области изучения распространения в организме радиоактивного иода и аккумуляции иода щитовидной железой, непосредственно указывают на новые пути в области радиотерапии, которые открываются с использованием искусственно-радиоактивных веществ.

Довольно широко распространено мнение, что искусственно-радиоактивные вещества смогут явиться дешевым заменителем дефицитного радия. К сожалению, трудности эффективного применения радиотерапии далеко не ограничиваются нехваткой радия, и простая

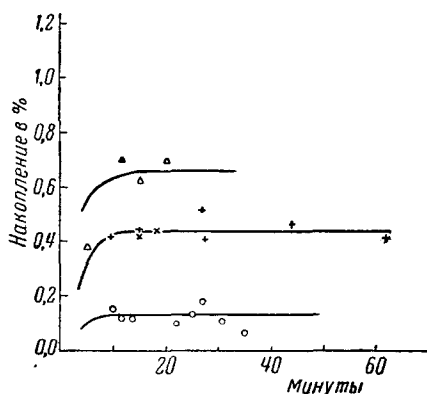


Рис. 5

▲ — спонтанный зоб, △ — значительная гиперфункция, + — умеренная гиперфункция, × — беременная самка, ○ — нормальная

его замена килограммами радиоактивных Na, K, P и т. д., которые могут быть сфабрикованы на трех десятках американских циклотронов, не решает дела терапии рака.

Хорошо известно, что рентгено- и радиотерапия злокачественных опухолей базируется на том, что клетки этих опухолей менее устойчивы — более лабильны в отношении сильно ионизирующих агентов. Этим объясняется то, что, облучая раковую опухоль, удается иногда ослабить ее рост, не повредив здоровой ткани. К сожалению, эти различия в устойчивости раковой и нормальной ткани сравнительно невелики, и потому хоть сколько-нибудь удачные результаты при терапии опухолей удается получить при достаточно точной локализации воздействия, когда облучению подвергается опухоль и по возможности не задеваются окружающие органы и ткани. Этим объясняется, что весьма неплохо при помощи радия и рентгена вылечиваются так называемые наружные опухоли — губы, языка, кожи. Что касается рака полостных органов, желудка, печени и т. д., то здесь лучистая терапия чаще всего служит вспомогательным методом для хирурга, а в неоперабельных случаях не дает хоть сколько-нибудь удовлетворительных результатов.

Таким образом, основная задача радиотерапии — это отнюдь не новые источники получения радиоактивных веществ в больших количествах, а новые методы локализации воздействия, новые методы подведения действующего начала к тому органу, к той ткани, которая должна облучаться. Мы недаром подчеркиваем результаты опытов с мобилизацией радиоиода щитовидной железой.

По данным Гамильтона¹⁰ от 80 до 90% введенного иода в течение первых двух суток выводится из организма. Заметная доля иода (от 0,1% введенного, в норме, до чуть ли не 17% при гиперфункции) остается на долгое время в щитовидной железе. За время со вторых по пятые сутки после введения этот уровень содержания железа в щитовидной железе практически не меняется.

Концентрация радиоактивного иода на длительный период времени в щитовидной железе у нормальных субъектов по крайней мере в 50 раз больше и при гиперфункции щитовидной железы в несколько тысяч раз больше, чем средняя концентрация в других частях тела. Таким образом, щитовидная железа, накапливая радиоактивный иод, будет сама себя облучать. Я не берусь оценивать перспективы радиотерапии заболеваний щитовидной железы и остановился на этом вопросе как на примере, указывающем на новые пути локализации воздействия, когда тот или иной орган, та или иная ткань, больше того, те или иные структурные элементы ткани, активно абсорбируя и накапливая специально подобранное вещество, будут благодаря этому облучаться во много раз интенсивнее, чем окружающие органы и ткани. Если учесть, что в нашем распоряжении большой выбор радиоактивных изотопов, если учесть также, что с использованием этих изотопов могут быть синтезированы различные сложные вещества, способные избирательно поглощаться в организме в различных его частях, мы приходим к выводу, что сказанное далеко не утопия. Раковая ткань характеризуется целым рядом химических и физико-

химических особенностей, а потому, с моей точки зрения, принципиально разрешимая задача подобрать такие вещества, которые в достаточной мере селективно будут поглощаться именно тканью злокачественных опухолей.

Говоря о вопросах терапии, нельзя не упомянуть о воздействии нейтронами. Нейтроны дают значительный биологический эффект, причем, как утверждает Джон Лауренс¹¹, нейтроны более селективно действуют на одни ткани, чем на другие, по сравнению даже с рентгеновскими лучами. Различия в устойчивости между нормальной и раковой тканью, по Лауренсу, будто бы более отчетливо выражено при воздействии нейтронами, чем X-лучами. Во всяком случае, это дало основание тому, что пациенты, больные раком, как пишет Лауренс, «регулярно облучаются на новом 60-дюймовом медицинском циклотроне».

В ближайшее время, надо думать, появятся данные, которые позволят более объективно оценить перспективы нейтронной терапии.

Несмотря на то, что примерно около двухсот работ в области применения радиоактивных и стабильных изотопов уже появилось на страницах научной прессы, трезво оценивая полученные результаты, мы можем прямо сказать, что это только самое начало. Я надеюсь, что из моего доклада в какой-то мере вырисовываются перспективы развития этой области.

С особенно большим вниманием следует отнестись к перспективам терапевтического применения искусственно-радиоактивных веществ и нейтронов. Здесь непочатый край работы, и, для того чтобы реализовать эти перспективы, необходимы дружные совместные усилия физиков, биологов и врачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. E. Anderson and M. Joseph, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., **40**, 344, 1939.
 2. J. Hamilton and Stone, *ibid.*, **35**, 595, 1937.
 3. J. Hamilton, Amer. Journ. Physiology, **124**, 667, 1938.
 4. G. Hevesy, Enzimologia, **5**, 138, 1938.
 5. Hahn, Bale, Lawrence, Whipple, J. Exp. Med., **69**, 739, 1939.
 6. S. Hertz, A. Roberts and R. Evans, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., **38**, 510, 1938.
 7. S. Hertz, A. Roberts, J. Means and R. Evans, Amer. Journ. Physiology, **128**, 565, 1940.
 8. Г. М. Франк (в печати, ДАН СССР).
 9. Dois, Jansen, Sizoo and Maas, Nature, № 3604, 953, 1938.
 10. J. Hamilton, Amer. Journ. Physiology, **127**, 557, 1939.
 11. J. Lawrence, Science, 25 мая 1940.
-