

Про вплив сироватки крові хворих на шизофренію на дихання мозкової тканини

С. П. Зелінський

В попередніх дослідженнях [1] нами було встановлено, що сироватка крові хворих на шизофренію в гострій фазі захворювання значно більше пригнічує споживання кисню ізольованою мозковою тканиною. Було показано також, що ця властивість сироватки до певної міри зв'язана з порушенням обмінних процесів у хворих на шизофренію. З настанням ремісії обмін речовин у цих хворих нормалізується, а пригнічуючі властивості сироватки зникають.

Одержані нами дані дали підставу висловити припущення про наявність у сироватці хворих на шизофренію речовин, які блокують ферменти окисної системи, що при певних умовах може привести до функціонального ослаблення нервових елементів і, в першу чергу, кори головного мозку як частини нервової системи, найбільш чутливої до кисневого голодування. Цими дослідженнями була підтверджена точка зору В. П. Протопопова про те, що одним з істотних наслідків токсикозу при шизофренії є хронічний гіпоксичний стан мозку, який лежить в основі гіпнотичного стану кори великих півкуль.

Ця стаття є спробою ближче підійти до вивчення механізму дії сироватки крові хворих на шизофренію на окисні процеси в мозковій тканині з тим, щоб надалі перейти до вивчення стану окисних ферментативних систем цілісного організму хворих на шизофренію.

У цій статті ми викладаємо дані досліджень, які були проведені в двох напрямках:

- 1) порівняльне діяння сироватки на дихання різних тканин;
- 2) вплив сироватки на споживання кисню мозковою тканиною при наявності різних субстратів.

Методика. Дослідження провадилися в газометричному апараті Варбурга. Експериментальні тварини — білі миші. При проведенні дослідів була використана описана нами методика [1], в якій в окремих випадках робили незначні зміни. Кожному досліді відповідав контроль з тією самою мозковою тканиною, але замість сироватки вводили таку саму кількість фізіологічного розчину. Інтенсивність дихання виражалася в мілілітрах увібраного кисню в перерахуванні на 1 мг сухої тканини. Інтенсивність споживання кисню в досліді, виражена в процентах до контролю, була показником впливу досліджуваної сироватки на дихання мозку.

Вплив сироватки на споживання кисню мозком, печінкою і м'язом

У цій серії досліджень була використана сироватка 16 хворих на шизофренію і 9 осіб, умовно нами названими контрольною групою, яка складалася з однієї здорової особи, семи осіб, що були в стані ремісії після перенесеного приступу маніакально-депресивного психозу, і однієї особи, хворої на маніакально-депресивний психоз із слабо вираженою депресією.

Схема досліду: фосфатний буфер М/15, рН 7,38—1,0 мл; досліджувана сироватка або фізіологічний розчин — 1,0 мл. Глюкоза в кінцевій концентрації — 200 мг. Мозок і м'яз застосовували у вигляді кашки, а печінку — зрізами.

Одержані дані підтвердили наші попередні дослідження про те, що сироватка хворих на шизофренію здебільшого пригнічує споживання мозком кисню. Дані, наведені в табл. 1, показують, що з 16 досліджених сироваток хворих на шизофренію тільки одна (№ 3) стимулювала дихання, шість — незначно гальмували (до 4%), а інші дев'ять виразно пригнічували дихання мозкової тканини (в межах від 5 до 30%).

Таблиця 1
Вплив сироватки крові на дихання мозку, печінки і м'язів

№	Прізвище хворого	Діагноз	Інтенсивність дихання в % до контролю		
			Мозок	Печінка	М'язи
Сироватка хворих на шизофренію					
1	Г-ая	кататонічна форма	— 0,6	+ 93,9	
2	Р-а	параноїдна "	— 12,3	+ 132,6	
3	П-а	проста "	+ 11,2	+ 73,4	
4	К-я	галюцинаторно - параноїдна форма	— 18,6	+ 55,3	
5	Ш-к	галюцинаторно-параноїдна форма	— 5,0	+ 48,6	
6	Г-о	параноїдна форма	— 1,3	+ 14,6	
7	Р-а	" "	— 1,2	— 3,0	
8	И-я	проста "	— 3,6	+ 20,9	
9	Ш-к	галюцинаторно - параноїдна форма	— 3,3	+ 4,6	
10	Т-о	проста "	— 7,5	+ 43,8	+ 34,1
11	Г-о	параноїдна "	— 10,7	+ 90,5	+ 30,7
12	К-я	галюцинаторно - параноїдна форма	— 3,4	+ 28,2	+ 5,7
13	Х-я	кататонічна "	— 3,2	+ 49,8	+ 11,9
14	К-я	проста "	— 9,5	+ 47,4	+ 21,4
15	П-о	кататонічна "	— 4,5	+ 9,6	
16	Д-о	проста "	— 13,1	+ 14,2	+ 34,7
Сироватка контрольної групи людей					
1	Л-я	ремісія після маніакально-депресивного психозу	— 4,8	+ 13,5	
2	Ш-ц	те ж	+ 7,8	+ 31,2	
3	Ф-н	" "	— 0,4	— 6,7	
4	К-а	" "	— 1,1	+ 40,3	
5	Л-я	" "	+ 3,7	+ 1,0	+ 10,3
6	М-о	" "	— 13,8	+ 54,6	+ 76,6
7	С-а	" "	+ 4,7	+ 51,5	+ 17,7
8	К-о	депресивна фаза маніакально-депресивного психозу	+ 9,2	+ 41,9	
9	З-й	здоровий	+ 18,4	+ 6,0	

Інакше впливала сироватка шизофреніків на дихання печінки і м'язів. Тільки сироватка хворої Р-ої (№ 7) гальмувала дихання печінки на 3%. Всі інші в значній мірі стимулювали споживання кисню, підвищуючи його на 50% і більше. Аналогічно впливає сироватка шизофреніків і на дихання м'язів, хоч ця стимуляція виражена не так різко (до 34%).

Дослідження сироватки осіб контрольної групи показує, що тільки

дві сироватки (№ 1 і 6) пригнічували дихання мозкової тканини на 4,8 і 13,8%, інші ж сім сироваток або ніяк не впливали, або підвищували споживання кисню в межах до 18,4%. Всі вони, крім однієї, стимулювали дихання печінки і м'язів.

Ці дослідження дають підставу вважати, що сироватка хворих на шизофренію має специфічність щодо споживання кисню мозковою тканиною. В умовах даного дослідження вона пригнічує споживання кисню мозковою тканиною на відміну від печінки і м'яза, дихання яких при додаванні будь-якої сироватки до середовища, що їх живить, значно зростає. Таке вибірне діяння сироватки шизофреніків на мозок, очевидно, зумовлене особливостями ферментативних процесів і реакцій, властивими різним тканинам, на що є вказівки в літературі [2, 3].

Вплив сироватки на дихання мозкової тканини при наявності різних субстратів

В цій серії ми дослідили споживання кисню мозком при додаванні до буферного розчину різних субстратів, щоб перевірити, чи впливає характер живильного середовища в умовах наших дослідів на пригнічення дихання мозку сироваткою шизофреніків.

Для цього ми застосовували (в окремих посудинах) глюкозу в кінцевій концентрації 200 мг%, молочну і піровиноградну кислоти — у вигляді натрійової солі — 0,025 М. В усьому іншому умови дослідів були такі самі. Ці дослідження проведені з сироваткою 19 хворих на шизофренію і 9 осіб контрольної групи. Кінцеві результати досліджень і діагностика досліджуваних осіб наведені в табл. 2.

Із 19 сироваток шизофреніків у цих дослідженнях одинадцять пригнічували споживання кисню мозковою тканиною при субстраті глюкоза, шість — при субстраті молочна кислота, шість — при наявності піровиноградної кислоти, причому в чотирьох випадках сироватка пригнічувала дихання мозку при всіх трьох субстратах (№ 8, 16, 17, 18), в чотирьох випадках пригнічення дихання в глюкозному середовищі збігалось із зниженням споживанням кисню при наявності однієї з кислот: тільки молочної (№ 1, 19), тільки піровиноградної (№ 10, 15). В трьох випадках (№ 4, 7, 11) сироватка пригнічувала дихання тільки при субстраті глюкоза і не впливала на окислення молочної та піровиноградної кислот.

Дослідження сироватки осіб контрольної групи дають цілком закономірну картину. Всі сироватки цієї групи стимулювали дихання мозкової тканини при всіх трьох живильних субстратах. Відзначається виразна стимуляція дихання мозку в досліді з молочною і особливо з піровиноградною кислотою. Тільки сироватки двох хворих (№ 8, 9) пригнічували споживання кисню мозком у глюкозному середовищі при різкій стимуляції окислення молочної і піровиноградної кислот.

Аналіз одержаних нами даних дає можливість зробити висновок, що споживання кисню мозковою тканиною, пригнічуване сироваткою хворих на шизофренію, зумовлене недостатнім окисленням не тільки глюкози, а й молочної чи піровиноградної кислоти або одночасним пригніченням окислення всіх трьох компонентів живильного середовища. Якщо детальніше проаналізувати вплив сироватки на окислення піровиноградної кислоти, то виявиться, що контрольні сироватки підвищують її окислення в значно більшій мірі, ніж сироватки хворих на шизофренію. Так, контрольні сироватки підвищують окислення піровиноградної кислоти на 15—38%, а сироватки хворих на шизофренію — в межах від 2,4 до 12,4% (випадок № 3 — хвора з хронічним перебігом хвороби — в даному разі нами виключається).

Вплив сироватки на споживання кисню мозком при наявності різних субстратів

Таблиця 2

№	Прізвище хворого	Діагноз	Інтенсивність споживання кисню мозком в % до контролю		
			Глюкоза	Молочна кислота	Піровиноградна кислота
Сироватка хворих на шизофренію					
1	К-а	проста форма	— 0,4	— 3,8	+ 4,5
2	З-а	кататонічна форма	+ 1,4	+ 10,4	+ 12,4
3	Н-о	хронік	+ 9,6	+ 3,9	+ 18,0
4	В-р	кататонічна форма	— 2,8	+ 5,8	+ 2,4
5	Р-я	" "	+ 3,5	+ 2,1	+ 5,8
6	Х-я	" "	+ 3,3	+ 0,2	—
7	Ш-р	проста "	— 0,7	+ 13,1	+ 5,8
8	Б-а	кататонічна "	— 9,9	— 1,4	— 7,2
9	П-а	галюцинаторно - параноїдна форма	+ 7,1	+ 22,0	+ 5,3
10	З-я	кататонічна форма	— 5,5	+ 2,2	— 7,3
11	Б-я	проста "	— 9,4	+ 7,6	+ 3,0
12	Т-о	ремісія	+ 7,3	+ 4,5	+ 2,8
13	К-я	кататонічна форма	+ 16,0	+ 23,5	+ 7,4
14	Х-ч	" "	+ 0,9	+ 0,05	+ 3,2
15	З-я	" "	— 1,6	+ 19,4	— 8,0
16	За-я	галюцинаторно - параноїдна форма	— 4,6	— 5,3	— 15,3
17	З-я	кататонічна форма	— 12,0	— 3,5	— 7,7
18	К-я	" "	— 11,3	— 8,0	— 11,7
19	Б-н	" "	— 10,4	— 2,4	+ 3,1
Сироватка контрольної групи людей					
1	К-х	маніакальна фаза МДП	+ 2,4	+ 0,2	+ 15,2
2	Т-а	здорова	+ 20,9	+ 2,9	+ 32,6
3	Ч-а	депресивна фаза МДП	+ 13,7	+ 35,9	+ 5,5
4	В-я	здорова	+ 12,1	+ 25,2	+ 38,1
5	І-с	депресивна фаза МДП	+ 15,6	+ 24,4	+ 20,2
6	К-я	гіпоманіакальний стан МДП	+ 12,0	+ 11,3	+ 16,6
7	П-а	післяінфекційний психоз	+ 5,3	—	+ 20,8
8	Б-а	депресивна фаза МДП	— 10,1	+ 21,7	+ 16,7
9	О-я	пресенільний психоз	— 10,3	+ 23,0	+ 25,6

Таким чином, якщо сироватка хворих на шизофренію при наявності піровиноградної кислоти не в усіх випадках пригнічує споживання кисню мозком, а навіть стимулює (близько 70% випадків), то ця стимуляція виражена в значно меншій мірі, ніж при застосуванні контрольних сироваток. Аналогічна закономірність спостерігається, але в менш вираженій формі, і в дослідях з молочною кислотою.

Ці факти, нам здається, свідчать про те, що ланка окисної системи, блокована сироваткою хворих на шизофренію, пов'язана з окисленням піровиноградної і молочної кислот, тобто перебуває на грані анаеробного і аеробного циклів перетворення вуглеводів.

Цікаво було перевірити вплив сироватки на будь-яку ланку наступного етапу біологічного окислення. З цією метою було проведено серію дослідів з впливом сироватки на окислення янтарної кислоти.

Методичною особливістю цих досліджень є те, що як ферментативну систему було використано не мозкову тканину, як це ми робили в усіх попередніх дослідженнях, а сукциноксидазну систему, здобуту нами із серця свині.

Янтарну кислоту у вигляді натрієвої солі застосовували в кінцевій концентрації 0,05 М.

Схема досліду така: екстракт ферменту — 1,5 мл; досліджувана сироватка або фізіологічний розчин — 1 мл; розчин янтарної кислоти — 0,5 мл.

Після встановлення манометрів у термостат і вирівнювання температури проводили попередню інкубацію до цілковитого припинення споживання кисню за рахунок субстрату сироватки (50–60 хв.). Потім із посудини додавали янтарну кислоту. Споживання кисню облічували протягом 50 хв.

Всього було досліджено 10 сироваток хворих на шизофренію і 16 контрольних, в тому числі 4 сироватки здорових осіб, 8 хворих на

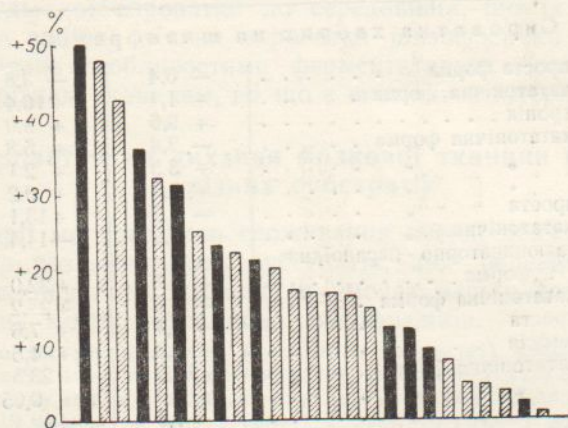


Рис. 1. Інтенсивність окислення янтарної кислоти під впливом сироватки хворих на шизофренію (чорні стовпчики) і сироватки контрольної групи (заштриховані стовпчики) в процентах до контролю.

маніакально-депресивний психоз (з них три в стані ремісії), 4 хворих на пресенільний психоз. Результати дослідів відображені на рис. 1. Стовпчики, розташовані за убуючим ступенем, показують підвищення споживання кисню в процентах до контролю.

В усіх випадках додавання сироватки до ферментативної системи значно стимулювало споживання кисню. Максимальна стимуляція досягала +50%. Встановити будь-яку закономірність або відмінності в стимулюючій дії сироватки окремих груп хворих не вдається. Це дає підставу вважати ферменти, що окислюють янтарну кислоту, невразливими щодо токсичних речовин сироватки шизофреніків. Аналогічне вибірне діяння на окислення молочної, піровиноградної і янтарної кислот проявляють наркотики, аміни та інші речовини [4], а також голодування [5, 6, 7], гіпоксія [8].

Таким чином, сукциноксидаза є дуже стійкою ферментативною системою, що пояснюється відсутністю в цій системі проміжних переносчиків водню — кодегідраз. Можна припустити, що в наших дослідях пригнічення окислення молочної і піровиноградної кислот зумовлене інактивуванням кодегідраз. Це питання є предметом наших дальших досліджень.

Якщо справді при діянні сироваткою шизофреніків на мозок гальмується окислення піровиноградної і молочної кислот, то треба припустити, що в середовищі, яке живить мозкову тканину в аеробних умовах, ці кислоти нагромаджуватимуться. Контрольні дослідження підтвердили це припущення.

Дослід ставили в парних посудинах з мозковою тканиною у фосфатбуферному розчині. Визначали вміст молочної і піровиноградної кислот в першій посудині до початку досліду (кількість преформованих кислот), а в другій — після двогодинної інкубації в термостаті. Різниця давала можливість судити про їх утворення й окис-

лення мозковою тканиною при діянні на неї досліджуваною сироваткою (одночасно ставили контрольний дослід без сироватки). Приріст або зменшення вмісту кислоти розраховували на 1 г сухої тканини. Дані дослідів порівнювали з відповідним контролем.

Слід відзначити, що після двогодинної інкубації мозкової тканини в глюкозному середовищі ми завжди спостерігали деяке збільшення кількості молочної і піровиноградної кислот.

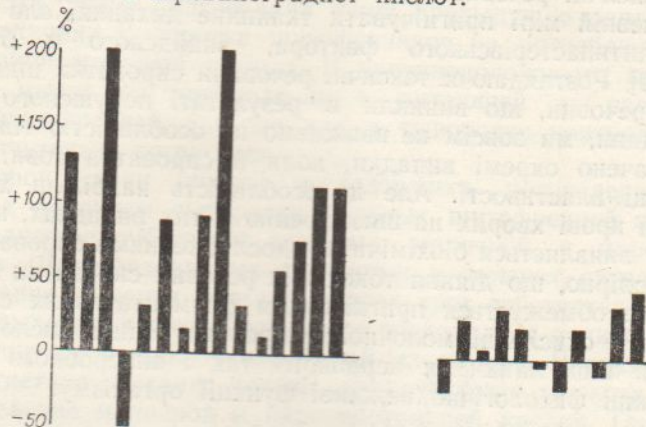


Рис. 2. Приріст піровиноградної кислоти під час дихання мозку при наявності сироватки шизофреніків (зліва) і контрольної групи (справа) в процентах до контролю.

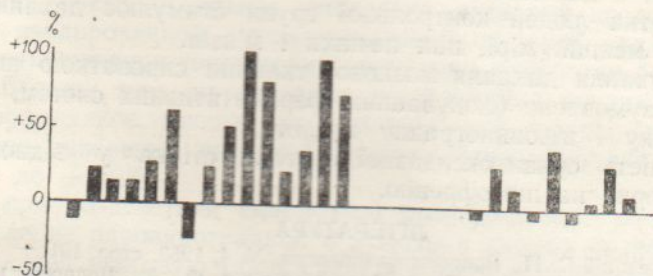


Рис. 3. Приріст молочної кислоти під час дихання мозку при наявності сироватки шизофреніків (зліва) і контрольної групи (справа) в процентах до контролю.

У цих дослідках була досліджена сироватка 15 хворих на шизофренію і 11 осіб контрольної групи (однієї здорової особи і 10 осіб, що перебували в стані ремісії після приступу маніакально-депресивного психозу).

На рис. 2 наведено дані про приріст або зменшення кількості піровиноградної кислоти. Як видно, під час дихання мозку при наявності сироватки контрольної групи людей в чотирьох випадках кількість піровиноградної кислоти була менша, ніж у контролі, а в семи випадках вона збільшилася (до 46%). У дослідках по визначенню впливу сироватки хворих на шизофренію, як правило (в 14 з 15 випадків), вміст піровиноградної кислоти був підвищений; з них у 10 випадках приріст піровиноградної кислоти становив від 54,6 до 200,6%.

Та сама закономірність була виявлена і при визначенні молочної кислоти, тільки виражена вона в трохи менших відносних величинах (рис. 3).

Одержані дані підтверджують попередній висновок про те, що

пригнічення дихання мозкової тканини сироваткою хворих на шизофренію зумовлене, принаймні в багатьох випадках, порушенням ферментативних систем, які окислюють піровиноградну і молочну кислоти, тобто в початковій фазі аеробного циклу вуглеводного обміну.

Наші експериментальні дані дають можливість висловити припущення, що токсичні речовини сироватки хворих на шизофренію здатні не тільки в певній мірі пригнічувати тканинне дихання, але й мають властивості антипастерівського фактора, знайденого в біологічних об'єктах [9, 10]. Розглядаючи токсичні речовини сироватки шизофреніків як комплекс речовин, що виникли в результаті порушеного обміну в організмі людини, ми зовсім не вважаємо це особливістю тільки шизофренії. Відзначено окремі випадки, коли й сироватка зовні здорових людей мала ці властивості. Але ця особливість найбільш характерна для сироватки крові хворих на шизофренію в тих випадках, коли порушення обміну виявляється біохімічними дослідженнями сироватки і сечі.

Дуже ймовірно, що діяння токсичних речовин сироватки хворих на шизофренію не обмежується пригніченням ферментативних систем, які беруть участь в окисленні молочної і піровиноградної кислот, а може порушувати й інші ланки як аеробного, так і анаеробного циклу, а, можливо, й інші фізіологічно важливі функції організму.

Висновки

1. Сироватка крові хворих на шизофренію пригнічує споживання кисню мозком, а дихання печінки і м'язів стимулює.
2. Сироватка людей контрольної групи стимулює дихання мозку, але значно в меншій мірі, ніж печінки і м'язів.
3. Гальмування дихання мозкової тканини сироваткою шизофреніків частково зумовлене блокуванням ферментативних систем, які окислюють молочну і піровиноградну кислоти.
4. Активність сукциноксидазної системи стійка у відношенні до сироватки хворих на шизофренію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зелинский С. П., Вопросы физиологии, № 4, 1953, стор. 191.
2. Озерецковская Н. Е. и Свердлова Ф. А., Вопросы медицинской химии, 2, 1952, стор. 182.
3. Медведева Н. Б., Мед. журнал АН УРСР, т. 5, в. 3, 1935.
4. Quastel J. and Wheatley A., Bioch. Journ., 27, 1933, p. 1069.
5. Свердлова Ф. А., Вопросы медицинской химии, 3, 1951, стор. 257.
6. Добрынина В. И. и Марченко В. Ф., Биохимия, 13, 1948.
7. Смирнов М. И., Биохимия, 14, 1949.
8. Копытин Б. М., Автореферат диссертации, 1951.
9. Березнеговская А. Н., Биохимия, 17, 1952.
10. Сейц И. Ф. и Ельцина Н. В., Биохимия, 16, 1951.

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця
Академії наук УРСР,
відділ психіатрії і патології вищої нервової діяльності.

О влиянии сыворотки крови больных шизофренией на дыхание мозговой ткани

С. П. Зелинский

Резюме

В работе сделана попытка ближе подойти к изучению механизма действия сыворотки крови больных шизофренией на окислительные процессы в мозговой ткани. В ней излагаются исследования сравни-

тельного действия сыворотки на дыхание различных тканей белых мышцей в фосфатсолевом буферном растворе, а также влияния сыворотки на потребление кислорода мозговой тканью в присутствии различных субстратов. Исследования проводились в аппарате Варбурга.

В первой серии опытов испытывалось влияние сыворотки больных шизофренией и контрольной группы людей на дыхание мозга, печени и мышц. Эти опыты подтвердили наши предыдущие данные [1] о тормозящем влиянии сыворотки шизофреников на потребление кислорода изолированной мозговой тканью. В противоположность этому дыхание печени и мышц при прибавлении к питающей их среде сыворотки больных шизофренией, так же как и сыворотки контрольной группы людей, значительно возрастает.

Во второй серии опытов исследовалось потребление кислорода мозгом под влиянием сыворотки больных шизофренией при использовании в качестве субстратов глюкозы, молочной и пировиноградной кислот. Из 19 исследованных сывороток в четырех случаях наблюдалось угнетение дыхания мозга при всех трех субстратах, в четырех — угнетение дыхания в глюкозной среде совпадало с понижением потребления кислорода в присутствии одной из кислот. В трех случаях сыворотка угнетала дыхание только при субстрате глюкоза и не влияла на окисление молочной и пировиноградной кислот. Таким образом, потребление кислорода мозговой тканью, угнетаемое сывороткой больных шизофренией, обусловлено не только недостаточным окислением глюкозы, но и угнетением последующих звеньев углеводного обмена. Однако, как показали опыты, окисление янтарной кислоты мозговой тканью и изолированной сукциноксидазной системой оказалось устойчивым по отношению к токсическим веществам сыворотки больных шизофренией. Больше того, проведенные исследования показали, что сыворотка шизофреников, так же как и контрольной группы людей, во всех случаях при окислении янтарной кислоты стимулировала потребление кислорода до + 50%.

Если при воздействии сывороткой шизофреников на мозг тормозится окисление пировиноградной и молочной кислот, то надо полагать, что в питающей мозговую ткань среде в аэробных условиях эти кислоты будут накапливаться. Контрольные исследования подтвердили это предположение. После двухчасовой инкубации в аэробных условиях прирост пировиноградной кислоты составлял от 54,6 до 200,6% исходной величины. Такая же закономерность была обнаружена и при определении молочной кислоты, но была выражена в несколько меньших относительных величинах.

Полученные данные дают основание считать, что угнетение дыхания мозговой ткани сывороткой больных шизофренией обусловлено, по крайней мере во многих случаях, нарушением деятельности ферментативных систем, окисляющих пировиноградную и молочную кислоты, т. е. в самой начальной фазе аэробного цикла углеводного обмена.

Весьма вероятно, что действие токсических веществ сыворотки как комплекса веществ, возникшего в результате нарушенного обмена веществ у больных шизофренией, не ограничивается угнетением только этих ферментативных систем, но может извращать и другие звенья как аэробного, так и анаэробного цикла.