

Про вплив медикаментозного сну на імунологічну реактивність і перебіг інфекції в експерименті*

Н. М. Шумицька

Акад. О. О. Богомольць писав, що «Провідною проблемою, якої стосуються майже всі мої дослідження, є проблема нормальної і патологічної реактивності організму».

За життя О. О. Богомольця вплив нервової системи на реактивність організму, зокрема на імунологічну реактивність, був вивчений недостатньо. За останні роки було одержано багато даних, які вказують на те, що центральна нервова система бере активну участь не в пошкодженні організму, а в його видужанні.

Вплив медикаментозного сну на імунологічну реактивність організму і перебіг інфекційних процесів вивчений ще недостатньо. Літературні дані, присвячені цьому питанню, далеко неоднорідні. На думку одних авторів (Массар і Борде, 1891; Демур, 1893; Кантакузен, 1898; Георгієвський, 1899; Бутягін, 1925; Лауер, 1935; Бенетато і співроб., 1946; Караєв і співроб., 1953; Муксимова, 1955; і ін.), медикаментозний сон пригнічує не тільки еміграцію лейкоцитів, а й їх фагоцитарну активність. Згідно з даними інших авторів (Саакян, 1951), фармакологічний сон, навпаки, викликає помірну стимуляцію фагоцитарної реакції активної мезенхіми.

Медикаментозний сон ослаблює також і вироблення імунних анти-тіл (Бутягін, 1925; Глузман і співроб., 1934; Алісов, 1942; Учитель, 1951; Курашвілі, 1953; Смирнова і співроб., 1952; Палант, 1954; Дяченко, Волкова-Шаравська і Мізрухін, 1954). Протилежні результати одержали Сукнев і Савчук (1948), Тичинін (1950), Будилін (1953), тоді як Мазур і Берлін (1953), Фірсова (1953), Туктарова (1955) не змогли встановити чітко вираженої зміни захисних реакцій організму.

Отже, літературні дані настільки суперечливі, що на їх підставі не вдається зробити будь-яких певних висновків.

Виходячи з цього, ми поставили перед собою завдання з'ясувати, як впливає медикаментозний сон на імунологічну реактивність організму тварин.

Досліди були поставлені на білих лабораторних мишах і кроликах. Як наркотик був застосований двопроцентний розчин аміталу натрію з розрахунку 0,1 мг на 1 г ваги тіла мишей і 0,06 мг на 1 г ваги тіла кроликів. Об'єктом фагоцитозу була суспензія з добової культури *B. Breslau* у фізіологічному розчині кухонної солі, яка містила 5 млрд. мікробних тіл. До і після викликання у мишей медикаментозного сну у них за методикою Райта визначали опсонічну силу сироватки. Про глибину сну судили за розслабленням м'язів, різким сповільненням дихання, відсутністю реакції на звук і механічне подразнення.

* Доповідь на науковій конференції Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР, 24 травня 1954 р.

Дослідження показали, що одноразовий вплив глибокого аміталового сну тривалістю 3—3,5 год. істотно не позначається на опсонічній силі сироватки (діаграма на рис. 1). У більшості випадків невелика різниця можлива в межах звичайної похибки при підрахуванні.

Природні аглютиніни визначали в сироватці крові шести несплячих кроликів і через 5—6 год. після їх усипління, коли вони були в стані глибокого аміталового сну. Виявилось, що в тих випадках, коли природні аглютиніни щодо b. *Breslau* були виявлені в сироватці кроликів до усип-

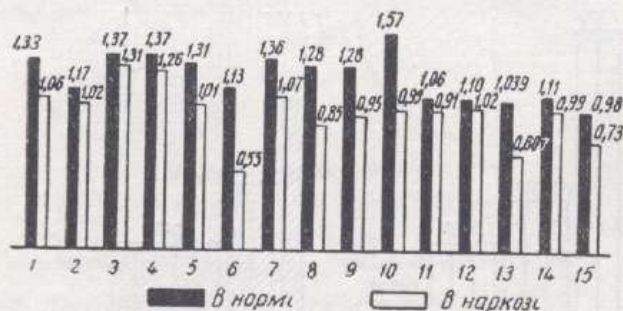


Рис. 1. Величина опсонічного індексу сироватки у мишей в нормі і в стані наркозу.

ління (1:20 — 1:40), в стані глибокого аміталового сну їх визначити не вдалось.

Можна припустити, що амітал натрію, змінюючи агрегатний стан білків сироватки, справляє затримуючий вплив на кінець реакції аглютинації. Проте спеціально поставлені досліди з додаванням *in vitro* до сироватки кроликів явно збільшеної кількості аміталу натрію, ніж можливий його вміст у сироватці наркотизованих тварин, довели неспроможність такого припущення. Не виключена можливість, що природні аглютиніни перейшли в депо (печінку, селезінку).

Ми вивчали також вплив медикаментозного сну на вироблення специфічних антитіл. В результаті досліджень, проведених на 26 кроликах, з яких 14 під час введення антигену завжди були в стані глибокого аміталового сну, а 12 — служили контролем, було встановлено, що титр специфічних аглютинінів щодо b. *Breslau* у сироватці наркотизованих кроликів був трохи нижчий, ніж у контролі (діаграма на рис. 2). Титр специфічних аглютинінів у контрольних тварин коливався від 1:1000 до 1:3200, тоді як у наркотизованих тварин його коливання становили від 1:400 до 1:3200, причому титр 1:400 і 1:500 був виявлений тільки у двох кроликів з 14. Наші дослідження показали, що таке незначне ослаблення вироблення антитіл у кроликів під впливом медикаментозного сну не зв'язане з голодуванням тварин і з зниженням їх ваги.

Були проведені також дослідження, завдання яких полягало у з'ясуванні впливу медикаментозного сну на перебіг паратифозної інфекції *Breslau*. Проведення таких дослідів було викликане тим, що питання про можливість і доцільність застосування сонної терапії в клініці інфекційних захворювань ще не вивчені як слід. Спроби застосування медикаментозного сну при деяких інфекційних захворюваннях себе не виправдали і від цього методу довелося відмовитись.

Літературні дані, що стосуються застосування медикаментозного сну у тварин при ряді інфекційних захворювань, суперечливі, що пояснюється, очевидно, застосуванням різних наркотиків у різних тварин при найрізноманітніших інфекційних захворюваннях.

За даними Козлова (1949), Місюль (1949), Соловйова і Гайдамович

(1950), Голота (1951), Джанполадової (1952), Желтакова (1952), Яфаєва (1952), Мазур і Берлін (1953), Соколовської (1953), Пономарьової (1954), Круглікової (1954), медикаментозний сон затримує розвиток пневмококового і стрептококового сепсису, сибіркової інфекції, місцевого стафілококового процесу, пастерельозу, шкірних захворювань, дизентерії тощо.

Учитель (1951, 1954), Давидов (1952), Курашвілі (1952), Деркач і Папкова (1953), Палант і співроб. (1954), Стригін (1954), Семенченко

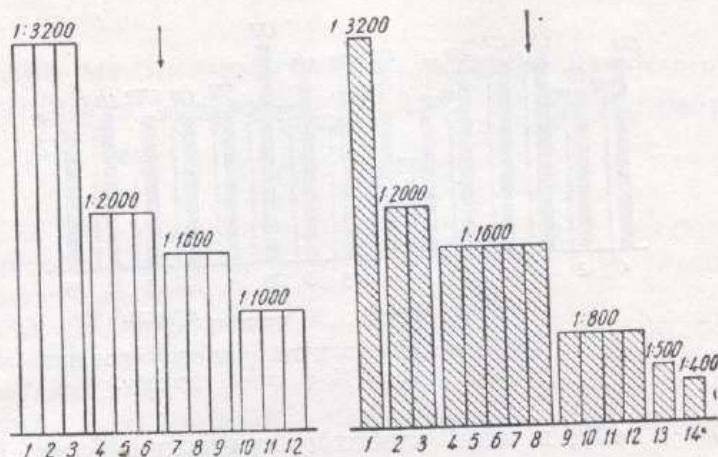


Рис. 2. Титр аглютининів у сироватці імунних кроликів. Білі стовпці — контрольні тварини, заштриховані — наркотизовані тварини.

(1954), Сумароков (1955), Гресь-Едельман і співроб. (1955) показали, що медикаментозний сон не тільки не затримує розмноження мікробів, а, навпаки, навіть погіршує перебіг пневмококового і стафілококового сепсису, стовбняка, черевнотифозної токсикоінфекції і ентероколіту, стрептококової, стафілококової, дифтерійної і коклюшної інфекцій.

Зважаючи на непогодженість наведених вище літературних даних, ми вивчали вплив медикаментозного сну, викликаного барбітуратами, на перебіг експериментальної паратифозної інфекції у 168 мишей, дуже чутливих у природних умовах існування до цієї інфекції.

Як наркотичний засіб був застосований амітал натрію в уже наведених дозах, а також пентотал у дозі 0,7 мг на 1 г ваги тіла у вигляді двопроцентного розчину.

Наркотики вводили внутріочеревинно. Для зараження контрольних і глибокосплячих мишей ми користувались внутріочеревинним введенням 50 млн. живих паличок Breslau у фізіологічному розчині, що становило для них 1 Dlm.

Наші дослідження показали, що тривалий переривистий аміталовий сон (2—6 діб) не справляє затримуючого впливу на характер перебігу паратифозної інфекції у мишей, які після зараження протягом усього захворювання були в стані медикаментозного сну. Перші симптоми захворювання у контрольних і піддослідних мишей з'явилися приблизно в ті самі строки, а саме через 4—5 год. після зараження.

Інфекція Breslau у мишей в стані медикаментозного сну розвивалася навіть тяжче, ніж у контролі, про що свідчили дещо менша тривалість життя (діаграма на рис. 3), більша втрата ваги, а також дані про зміну шкірної температури.

Доповненням до цього служать результати макро- і мікроскопічних досліджень внутрішніх органів, які у наркотизованих мишей здебільшого були сильніше змінені, ніж у контрольних тварин. Вогнищеві некрози і скупчення полінуклеарів, лімфоцитів, гістіоцитів і інших молодих спо-

ва (1952),
Пономарь-
ує розвиток
, місцевого
, дизентерії

), Деркач і
Семенченко

лучнотканинних елементів у печінці, селезінці, підшлунковій залозі частіше спостерігались у наркотизованих мишей; вони були більші за розміром і переважно складалися з полінуклеарів. Білкова дистрофія

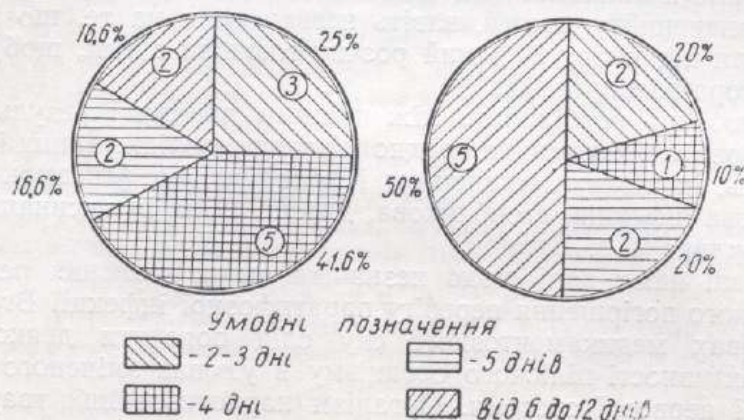


Рис. 3. Тривалість життя мишей, заражених IDIm b. Breslau. Ліворуч — тварини, яким вводили амітал натрію; праворуч — контрольні тварини.

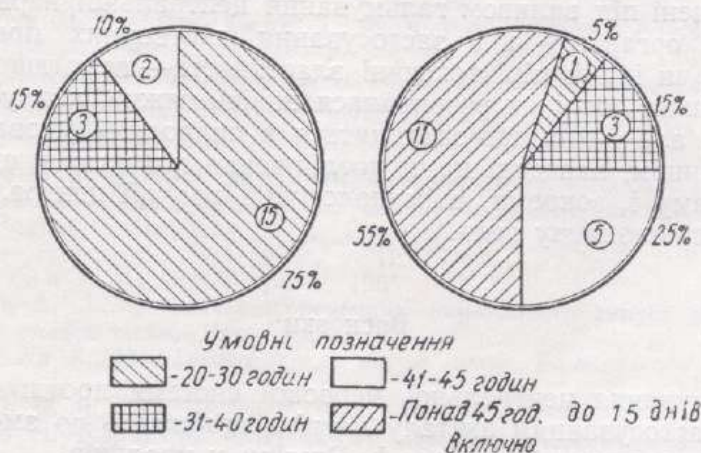


Рис. 4. Тривалість життя мишей, заражених IDIm b. Breslau. Ліворуч — тварини, яким вводили пентотал; праворуч — контрольні тварини.

) показали,
я мікробів,
ілококового
тероколіту,
фекцій.
них даних,
ратами, на
шей, дуже

дених дозах,
ного розчину.
і глибоко-
живих пали-

аміталолий
ер перебігу
гом усього
мптоми за-
риблизно в

у розвива-
нша трива-
ж дані про

оскопічних
дебільшого
і некрози і
лодих спо-

печінкових клітин, а також явища серозного запалення в печінці і селезінці усиплених мишей спостерігались частіше і були виражені значно різкіше, ніж у контрольних тварин.

У наркотизованих мишей, так само як і у контрольних, але в більш вираженій мірі відзначалися зміни в шлунково-кишковому тракті, які полягали в різкій запальній інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами і лімфоцитами підслизової і м'язової оболонок шлунка та кишечника, а також у десквамації поверхневих шарів епітелію кишечника.

В результаті бактеріологічного дослідження крові мишей обох груп ми не мали підстав твердити про затримку розмноження b. Breslau у наркотизованих тварин у порівнянні з контрольними.

Ми з'ясовували також характер перебігу інфекції Breslau у мишей під впливом іншого похідного барбітурової кислоти — пентоталу.

Було встановлено, що безперервний пентоталовий сон тривалістю

25—50 год., викликаний навіть трохи меншими дозами пентоталу, ніж у дослідях В. А. Козлова (лабораторія, керована В. С. Галкіним), не тільки не приводить до сповільнення розвитку інфекції *Breslau* (діаграма на рис. 4), але й викликає її посилення. Такий характер перебігу інфекції був відзначений у мишей, навіть незважаючи на те, що їм двічі на день вводили під шкіру 20%-ний розчин глюкози з тим, щоб виключити вплив фактора голодування.

Можливо, що розбіжність між нашими даними і результатами дослідів Козлова слід пояснити неоднотипністю досліджуваних інфекційних захворювань, їх різним механізмом і локалізацією (пневмококовий сепсис, сибіркова інфекція, стовбнякова, дизентерійна інтоксикація та інтоксикація, викликана *b. Breslau*).

Одержані нами дані щодо незначної зміни захисних реакцій організму і деякого погіршення перебігу паратифозної інфекції *Breslau* у тварин в умовах медикаментозного сну слід пояснити деякою якісною зміною реактивності цілісного організму в умовах зміненого стану його центральної нервової системи. Організм наркотизованих тварин на відміну від зимосплячих тварин реагує на введення патогенних мікробів падінням ваги і підвищенням температури тіла. Мікроби в ньому розмножуються, інфекційні процеси розвиваються, викликаючи відповідні зміни внутрішніх органів. Але оскільки захисні сили усиплених тварин дещо пригнічені під впливом гальмування центральних нервових систем і токсикозу організму від застосування снотворних препаратів, що мають в тій чи іншій мірі токсичні властивості, — паратифозна інфекція *Breslau* у наших дослідях розвивалася навіть тяжче, ніж у тварин того самого виду, але таких, що знаходяться в природних умовах існування.

Таким чином, наведені нами дослідження показують, що в реактивності організму і, зокрема, в імунологічній реакції центральна нервова система відіграє значну роль.

Висновки

1. Гальмування центральної нервової системи протягом 5—6 год., викликане застосуванням аміталу натрію, приводить до зменшення вмісту природних аглютининів щодо *b. Breslau* у кроликів.

2. Аміталовий сон тривалістю 3—3,5 год. істотно не відбивається на опсонічній силі сироватки нормальних мишей і на виробленні специфічних аглютининів щодо *b. Breslau* у кроликів при їх ревакцинації в умовах глибокого аміталового сну тривалістю щоразу 5—6 год.

3. Тривалий переривистий аміталовий сон (2—6 діб) і безперервний пентоталовий сон (20—55 год.) не тільки не справляють затримуючого впливу на перебіг інфекції *b. Breslau* у мишей, що після зараження знаходяться весь час в умовах медикаментозного сну, а, навпаки, погіршують перебіг інфекції.

ЛІТЕРАТУРА

- Алисов П. А., Механизмы патол. реакций, вып. 4, 1942.
 Богомолец А. А., Архив патологии, 1947, 3.
 Будылин Н. В., ЖМЭИ, № 9, 1953.
 Бутягин П. В., Проф. мед., № 8, 1952.
 Глузман М. П., Соловьева Ю. В., Предтеченская Л. А., Журн. микробиол. и иммунол., т. XII, в. 2, 1934.
 Голота Я. А., О роли нервной системы в инфекции и иммунитете, дисс. Киев, 1951.

- Гресъ-Эдельман Б. Е., Жук А. С. и Китченко А. В., ЖМЭИ, № 2, 1955.
- Давыдов В. П., Труды ВММА, № 52, Л., 1952.
- Деркач В. С. и Папкова А. П., Вестник АМН СССР, № 1, 1953.
- Джанполадова В. П., Бюлл. экспер. биол. и мед., № 7, 1952.
- Дяченко С. С., Волкова-Шаравська Н. М., Мізрухін І. А., Медичний журнал АН УРСР, т. XXIV, в. I, 1954.
- Желтаков М. М., Вестник венерол. и дерматол., № 1, 1952.
- Караев А. И., Гусейнов Г. Г., Качимова С. К., Изв. АН Азерб. ССР, № 3, 1953.
- Козлов В. А., Влияние длительного наркоза на инфекционный процесс в эксперименте, Автореферат дисс., ВММА, Л., 1949.
- Кругликова В. М., ЖМЭИ, № 7, 1954.
- Курашвили В. А., Труды объедин. научной сессии АМН СССР, «Грипп и острые катары верхних дыхательных путей», Изд. АМН СССР, 1953, стр. 119.
- Лауэр Н. В., Экспер. медицина, № 11, 1935.
- Мазур Б. Л. и Берлин Г. А., ЖМЭИ, № 12, 1953.
- Мисюль Н. И., Механизмы патол. реакций, № 11—15, 1949.
- Муксинова К. Н., Тезисы докл. научн. конф. Башкирского мединститута, Уфа, 1955.
- Палант Б. Л., ЖМЭИ, № 4, 1954.
- Палант Б. Л., Благодетелева В. А., Китченко А. В. и Олейникова Е. Л., ЖМЭИ, № 3, 1954.
- Пономарева О. И., XX научная сессия Саратовск. мединститута, сентябрь 1953, тезисы, авторефераты, стр. 103—104.
- Саакян С. Ш., Клин. мед., т. XXIX, № 2, 1951.
- Семенченко Г. И., Врач. дело, № 10, 1954.
- Смирнова М. Ф., Янченко Т. Ф. и Розенберг А. М., Врач. дело, № 12, 1952.
- Соколовская Я. И., Труды Ин-та эпид., микробиол. и гигиены им. Пастера и Ин-та экспер. мед. АМН СССР, т. 13, 1953.
- Соловьев В. Д. и Гайдамович С. Я., Бюлл. экспер. биол. и мед., т. 29, в. 1, 1950.
- Стригин В. А., ЖМЭИ, № 2, 1954, стр. 69—70.
- Сукнев В. В. и Савчук О. Е., Сб. научн. работ, посвящ. XXX годовщ. Великой Октябрьской революции, т. II, Естественные науки, в. I. Биология, Изд. Одесск. госуниверситета им. Мечникова, т. II, 1948.
- Сумароков А. А., ЖМЭИ, № 8, 1955.
- Тычинин В. А., О значении рецепции каротидного синуса и селезенки в иммуногенезе и анафилаксии. Дисс. Киев, 1950.
- Туктарова Х. М., Тезисы докл. научн. конф. Башкирского мединститута, Уфа, 1955.
- Учитель И. Я., ЖМЭИ, № 7, 1951.
- Учитель И. Я., Труды АМН СССР «Проблемы клинической и экспериментальной хирургии», т. 12, 1951.
- Учитель И. Я., Труды АМН СССР «Вопросы инфекционной патологии и иммунология», Медгиз, 1954.
- Фирсова П. П., Врач. дело, № 2, 1953.
- Яфаев Р. X., Механизмы патол. реакций, 1952.
- Venerato G., Florescu J. und Baciu J., Wochenschrift Schweizerische, Medizinische, 23, 513, 1946.
- Cantacuzène J., Ann. Inst. Pasteur, 12, Nr. 4, 1898.
- Demoor et Massart, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1893.
- Gheorghiewsky, Ann. de l'Inst. Pasteur, 13, Nr. 4, 1899.
- Massart et Bordet, Ann. l'Inst. Pasteur, 5, 1891.

Институт фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР,
лабораторія порівняльної і вікової фізіології.

О влиянии медикаментозного сна на иммунологическую реактивность и течение инфекции в эксперименте

Н. М. Шумицкая

Резюме

Влияние медикаментозного сна на иммунологическую реактивность организма изучалось нами на мышах и кроликах. Проведенные исследования показали, что однократное воздействие амиталнатриевого сна длительностью 5—6 часов снижает содержание естественных агглютининов по отношению к *b. Breslau* у кроликов и, вместе с тем, почти не отражается на опсонической силе сыворотки мышей и выработке специфических агглютининов у кроликов при ревакцинации последних инактивированной вакциной *b. Breslau* в условиях глубокого медикаментозного сна. Титр последних у контрольных кроликов колебался от 1:1000 до 1:3200, тогда как у подопытных животных колебания его составляли от 1:400 до 1:3200, причем титры 1:400 и 1:500 были обнаружены только у двух кроликов из 14. Наши исследования показали также, что такое незначительное ослабление выработки агглютининов в организме усыпленных кроликов не связано с голоданием животных и падением их веса.

Исследования, посвященные выяснению влияния медикаментозного сна на характер течения паратифозной инфекции *Breslau* у белых лабораторных мышей, очень чувствительных в обычных условиях существования к данной инфекции, показали, что прерывистый длительный амиталнатриевый сон (2—6 суток) не оказывает задерживающего влияния на характер течения инфекции *Breslau* у мышей, зараженных и находящихся весь период заболевания в состоянии медикаментозного сна. Первые симптомы заболевания появлялись примерно через одни и те же сроки после заражения у обеих групп мышей. У мышей в состоянии медикаментозного сна инфекция развивалась даже более тяжело, чем в контроле, о чем свидетельствовали несколько меньшая продолжительность жизни, большая потеря веса, а также данные изменения кожной температуры. Дополнением к этому служат результаты макро- и микроскопических исследований внутренних органов, которые у наркотизированных мышей в большинстве случаев были более изменены, чем у контрольных животных.

Нами были проведены также исследования, посвященные выяснению течения инфекции *Breslau* у мышей под влиянием другого производного барбитуровой кислоты — пентотала. Установлено, что непрерывный пентоталовый сон в течение 20—55 часов не только не приводит к замедлению развития инфекции, но вызывает ее отягощение даже несмотря на ежедневное двухразовое подкожное введение мышам 20 %-ного раствора глюкозы с тем, чтобы исключить фактор голодания.

Таким образом, наши исследования показывают, что в реактивности организма вообще и в иммунологической реактивности, в частности, центральная нервная система играет значительную роль.

Пр
Ан
академ
реакти
при ря
ню хво
О.
прикла
тичного
психічн
ска [3].
медици
Зав
чином ч
чука, Ю
матеріал
які осно
Зна
обхідніс
шого ви
пояснює
логії дія
нюється
Неос
разово за
у формул
В си
займають
фарб. До
вбирні вл
Мето
їх шкірок
[7, 8]. Ори
поставили
у різних
рання три
до введен
викликати
До по
численні д
про вплив