

Про роль нервової системи у механізмі впливу АЦС на вбирну здатність шкіри і судин

І. В. Савицький та І. І. Адамовська

Антиретикулярна цитотоксична сироватка (АЦС), запропонована академіком О. О. Богомольцем, є одним з ефективних засобів посилення реактивності організму. Введення цієї сироватки у невеликих кількостях при ряді захворювань ослаблює патологічний процес і сприяє видужанню хворого.

О. О. Богомольць [1, 2] у своїх численних працях наводить чимало прикладів високої ефективності АЦС як нового лікувально-профілактичного заходу. Про доцільність АЦС-терапії при деяких внутрішніх і психічних захворюваннях в літературі є висловлювання М. Д. Стражеска [3], В. П. Протопопова [4] і деяких інших представників клінічної медицини.

Завдяки дослідженням О. О. Богомольця та його школи, головним чином численним працям Р. Є. Кавецького, Н. Б. Медведєвої, П. Д. Марчука, Ю. О. Спасокукоцького й Олега О. Богомольця, зібрано великий матеріал про вплив АЦС на функції хворого і здорового організму і деякі основні ланки обміну речовин.

Значне поширення АЦС у практиці охорони здоров'я викликає необхідність продовжити експериментальні дослідження в напрямі глибшого вивчення механізму її дії. Потреба організувати такі дослідження пояснюється ще й тим, що в світлі основних положень сучасної фізіології дія різних факторів на організм вищих тварин і людини здійснюється рефлекторним шляхом.

Необхідно також підкреслити, що О. О. Богомольць [5, 6] неодноразово зазначав, що стан нервової системи відіграє найважливішу роль у формуванні властивостей і конституції організму.

В системі показників, які визначають стан організму, важливе місце займають різні шкірні проби, в тому числі проби з вбиранням вітальних фарб. Досить часто, особливо в умовах експерименту, досліджують вбирні властивості ендотелію судин щодо вітальних фарб.

Методи введення фарб, а також методи оцінки активності вбирання їх шкірою і стінкою судини ми запозичили з праць Р. Є. Кавецького [7, 8]. Організуючи наші досліді, ми, за пропозицією О. О. Богомольця, поставили перед собою завдання з'ясувати, в якій мірі введення АЦС у різних дозах і кількостях відбивається на динаміці показників вбирання трипанової сині шкірою і червоного конго ендотелієм судин, якщо до введення АЦС впорскувати піддослідним тваринам аналептики або викликати у них медикаментозний сон.

До постановки наших дослідів у літературі були вже опубліковані численні дослідження Р. Є. Кавецького та його співробітників [9, 10, 11] про вплив АЦС на вбирання фарб. Проте питання про зміни цього про-

цесу на фоні збудження і гальмування центральної нервової системи не було висвітлене.

Викладені нижче матеріали є підсумком досліджень, які ми провадили протягом 10 років. Для оцінки характеру змін вбирання трипанової сині і червоного конго ми вивчали показники коефіцієнтів шкірної проби (КД) і конгорот-індексу (КРІ) за методом, запропонованим Р. Є. Кавецьким [7].

Трипанову синь вводили в 0,25%-ному водному розчині внутрішкірно за добу перед визначенням конгорот-індексу. Для визначення останнього кролика внутрішньо вводили 1 мл однопроцентного водного розчину червоного конго. Кров для визначення вмісту фарби брали через 4 і 30 хв. після впрорскування.

Виходячи з загальновідомих міркувань, що випробування багатьох лікарських засобів найдоцільніше провадити на пошкодженому організмі, ми провадили свої досліді на тваринах, які були піддані повторним п'ятиразовим кровопусканням, загальною кількістю 2% на протязі всього досліді. Такі кровопускання, як зазначає І. П. Павлов [12], не порушують гемодинаміки.

Всього були проведені три групи дослідів, кожна з яких складалася з двох серій:

в першій групі вивчали зміну показників коефіцієнта шкірної проби і конгорот-індексу під впливом малих і великих доз АЦС;

в другій групі — зміну цих самих показників під впливом малих і великих доз АЦС на фоні введення стрихніну;

в третій групі динаміку зміни коефіцієнта шкірної проби і конгорот-індексу досліджували в умовах введення малих і великих доз сироватки на фоні медикаментозного сну.

Дослідження провадились в динаміці — до введення сироватки, двічі в період введення, після першої і третьої ін'єкції і двічі після припинення ін'єкцій АЦС — через 5 і через 10 днів.

Як малі дози ми застосовували 0,0015 мл сироватки на одну ін'єкцію, як великі дози — 0,5 мл на кролика. Сироватку вводили тричі з перервами у два дні.

Переходимо до результатів досліджень. Введення сироватки в малих дозах викликає у більшості тварин досить закономірне прискорення вбирання трипанової сині. Після першого введення сироватки, тобто на п'ятий день досліді, коефіцієнт проби збільшився у 12 тварин з 15, які були використані в досліді в середньому на 44,4%. В двох випадках цей коефіцієнт не змінився і в одному дещо знизився. Після третьої ін'єкції (одинадцятий день досліді) спостерігалася аналогічна картина. Правда, у двох кроликів коефіцієнт шкірної проби зменшився і навіть став нижчим від вихідних показників.

Після припинення ін'єкцій сироватки вбирна здатність шкіри поступово нормалізувалась. Проте у 10 тварин з 15 на двадцять перший день досліді коефіцієнт шкірної проби все ще був вищий від вихідних величин. Цікаво відзначити, що у кроликів, які були піддані анемізації, але яким не вводили АЦС, в кінці досліді спостерігалася падіння коефіцієнта шкірної проби.

При застосуванні великих доз сироватки спостерігалася значне зниження вбирної здатності шкіри. Після першої ін'єкції АЦС коефіцієнт шкірної проби в середньому знизився на 34,2%. Через 10 днів після припинення ін'єкцій цей коефіцієнт був на 20,6% нижчий у порівнянні з вихідними величинами. Слід відзначити, що у тих тварин, у яких перше введення сироватки не викликало істотного ослаблення вбирання, пригнічення настало після третього введення.

Отже, можна констатувати, що ослаблене вбирання вітальної фарби під впливом крововтрат нормалізується після введення малих доз АЦС і в багатьох випадках навіть посилюється. При введенні ж великих доз спостерігається ще більше пригнічення цієї здатності шкіри.

Введення малих доз сироватки викликає досить закономірне посилення вбирання фарби ендотелієм судин, внаслідок чого конгорот-індекс

у переважній більшості тварин знижується. В середньому в групі з 15 піддослідних кроликів після першої ін'єкції малої дози АЦС цей індекс знизився на 10,2%, а після третьої ін'єкції — на 18,5%.

Введення великих доз сироватки, як правило, викликає значне ослаблення вбирання червоного конго, що спричиняється до збільшення конгорот-індексу після першої ін'єкції на 27,9% і після третьої ін'єкції — на 34,0%. Після припинення введення сироватки конгорот-індекс у багатьох тварин залишається підвищеним до кінця спостережень. Варто відзначити, що під впливом аналогічних кровопускань, але без введення АЦС конгорот-індекс мало змінюється. Це дозволяє зробити висновок, що введення великих доз сироватки ослаблює фагоцитоз, в той час як ін'єкція малих доз посилює його.

Отже, одержані нами дані, які характеризують зміну вбирання вітальних фарб шкірою та ендотелієм судин при введенні різних кількостей АЦС, розширюють і розвивають дані, що були здобуті в школі О. О. Богомольця лабораторіями Р. Є. Кавецького, П. Д. Марчука, Ю. О. Спасокукоцького.

Дальші наші дослідження полягали у вивченні впливу зміни функціонального стану центральної нервової системи шляхом введення стрихніну та викликання у тварин медикаментозного сну за допомогою барбіамілу на характер дії АЦС на досліджувані показники. Загальний результат цих досліджень свідчить про значну зміну характеру впливу АЦС на вбирну здатність шкіри і судин в умовах зміни функціонального стану центральної нервової системи.

Переходимо до викладення цієї частини досліджень.

Стрихнін вводили в дозі 0,1 мг/кг під шкіру протягом семи днів. Всього за весь період дослідження кожному піддослідному кролику було введено 0,7 мг стрихніну на 1 кг ваги. Визначення провадились до введення стрихніну і АЦС, двічі в період цих введення і двічі (через 5 і 10 днів) після їх припинення.

Спочатку завжди вводили стрихнін, а після нього сироватку.

Введення малих доз сироватки на фоні стрихніну не викликає такого істотного підвищення вбирної здатності шкіри, як при введенні однієї тільки сироватки в таких самих дозах. В середньому коефіцієнт шкірної проби у 12 піддослідних кроликів під впливом збудження центральної нервової системи стрихніном і введення АЦС в малих дозах збільшився на 4,8% після першої ін'єкції і на 14,3% після третьої ін'єкції сироватки. А при введенні однієї тільки сироватки коефіцієнт шкірної проби збільшився після першої ін'єкції АЦС на 44,4% і після третьої — на 47,2%. Отже, сполучені ін'єкції сироватки і стрихніну значно ослаблюють процес підвищення вбирної здатності шкіри.

Після припинення введення стрихніну і малих доз сироватки в зміні показників спостерігаються дві фази: через п'ять днів після третьої ін'єкції сироватки, тобто на 16-й день досліду, вбирання фарби характеризується меншими показниками, ніж після введення однієї тільки сироватки, а через 10 днів після припинення ін'єкцій, тобто на 21-й день досліду, — значно вищими, а саме вбирна здатність шкіри була збільшена на 19%, в той час як при введенні однієї тільки антиретікулярної цитотоксичної сироватки у малих дозах вона була підвищена на 11% у порівнянні з вихідними показниками.

Ще демонстративнішим був вплив стрихніну на дію великих доз сироватки. Як уже зазначалося, введення великих доз сироватки викликало закономірне зниження коефіцієнта шкірної проби в період введення сироватки в середньому на 30—35%. Введення таких самих доз сироватки на фоні стрихніну не тільки не супроводжується зниженням коефі-

цієнта шкірної проби, але, навпаки, спостерігається навіть його збільшення після третьої ін'єкції в середньому на 20%.

Дія стрихніну відбивається на характері впливу великих доз АЦС не тільки в період ін'єкцій сироватки і стрихніну, але й протягом десяти днів після їх припинення. Якщо на 21-й день досліду, тобто через десять днів після припинення ін'єкцій, в умовах введення однієї тільки сироватки коефіцієнт шкірної проби в середньому був знижений на 20,6% у порівнянні з вихідним рівнем, то в цей самий день досліду після введення стрихніну і великих доз сироватки він був збільшений на 31,4% проти вихідного показника.

Отже, цілком очевидно, що введення стрихніну як речовини, яка переважно впливає на центральну нервову систему, в значній мірі змінює вплив великих і малих доз АЦС на процес вбирання трипанової сині шкірою. Слід також підкреслити, що вплив стрихніну є особливо виразним при застосуванні великих доз сироватки: при введенні великих доз АЦС коефіцієнт шкірної проби закономірно знижується, а при введенні таких самих доз на фоні стрихніну підвищується, причому після припинення ін'єкцій це підвищення стає особливо значним. Отже, створюється враження, що введення стрихніну зумовлює якусь нову якість у дії великих доз сироватки, наближаючи характер впливу великих доз до характеру впливу малих.

Ін'єкції стрихніну закономірно відбиваються також на динаміці вбирання червоного конго при введенні малих і великих доз сироватки. При введенні малих доз, як уже зазначалось, у більшості тварин процес вбирання посилюється, тобто зменшується конгорот-індекс. Наші дослідження показали, що у кроликів під впливом збудження центральної нервової системи стрихніном і введення АЦС у малих дозах конгорот-індекс не тільки не знижується, а в деяких випадках навіть підвищується. Через п'ять днів після припинення ін'єкцій конгорот-індекс в середньому був збільшений на 11,4% і через 10 днів — на 6,1%. Це дозволяє зробити висновок, що введення стрихніну дещо ослаблює вплив малих доз сироватки на процес вбирання червоного конго і сприяє його нормалізації.

Значно виразніше впливає введення стрихніну на дію великих доз сироватки.

Ми вже відзначали, що під впливом великих доз сироватки вбирання червоного конго ендотелієм судин знижується, що приводить до дуже виразного підвищення конгорот-індексу в період введення сироватки (в середньому на 28—34% і після припинення ін'єкцій — на 24—16%). Введення таких самих доз сироватки на фоні стрихніну, як правило, не супроводжується підвищенням конгорот-індексу, а в деяких випадках спостерігається навіть його зниження. В середньому після третьої (останньої) ін'єкції АЦС конгорот-індекс у кроликів у цих умовах досліду підвищується на 2,3%. Після припинення ін'єкцій картина загалом змінюється мало.

Отже, одержані нами експериментальні дані дають право зробити висновок, що введення стрихніну сприяє нормалізації або сталості процесу вбирання червоного конго при введенні як великих, так і малих доз сироватки. Можна сказати, що введення стрихніну як стимулятора центральної нервової системи значно змінює глибину і навіть спрямованість ефекту від застосування антиретиккулярної цитотоксичної сироватки.

Дальшим етапом у дослідженні участі нервової системи в механізмі дії АЦС з'явилося викликання у тварин медикаментозного (барбітового) сну.

Барбаміл вводили під шкіру двічі протягом доби в дозі 50—60 мг/кг ваги. Сон викликали відносно неглибокий, в усякому разі не наркотичний, тривалістю не більше 10—12 год. на добу, вісім днів підряд.

Дослідження провадилися за такою самою схемою, як і в перших групах. Відзначимо, що раніше тварини впадали в сон, а вже потім їм вводили сироватку. Визначення показників у сплячих тварин завжди провадилось на висоті сну.

Як показали проведені досліді, перебування тварин у медикаментозному сні закономірно ослаблює вплив малих доз АЦС на процес вбирання трипанової сині шкірою. В середньому коефіцієнт шкірної проби у кроликів під впливом барбамілового сну і введення малих доз АЦС виявився зниженим після першої ін'єкції сироватки на 1,8% і після третьої — на 14,3%. Після пробудження тварин настає поступова нормалізація коефіцієнта шкірної проби.

Перебування кроликів у медикаментозному сні ослаблює також і дію великих доз сироватки. Якщо під впливом великих доз АЦС у несплячих тварин на п'ятий день досліді (після першої ін'єкції сироватки) коефіцієнт шкірної проби в середньому був знижений на 34,2%, то в умовах сну це зниження становило 23,7%; на 21-й день досліді у несплячих кроликів зниження коефіцієнта шкірної проби становило 20,6%, а у тварин, що знаходяться у медикаментозному сні, — 11,9%.

Створюється враження, що медикаментозний сон захищає тварин від патогенного впливу одноразового введення великих доз цитотоксинів, але не може захистити їх від триразового введення великих доз цитотоксинів.

Під впливом крововтрат у несплячих кроликів ослаблюється вбирна здатність, найбільше виражена після першого і четвертого кровозяття. Викликання у тварин сну ще більше пригнічує вбирання, але тільки доти, поки тварини сплять. Після ж пробудження вбирна здатність шкіри у них не тільки відновлюється, а й помітно посилюється, незважаючи на повторні крововтрати.

При введенні великих доз сироватки кроликам, що перебувають у медикаментозному сні, на початку досліді (другий день сну) вбирання ослаблюється у них в такій самій мірі, як під впливом одного тільки сну, а після триразової ін'єкції сироватки (восьмий день сну) майже в такій самій мірі, як під впливом однієї тільки АЦС у несплячих кроликів. Після пробудження тварин у них швидше нормалізується вбирна здатність, ніж у кроликів, яким були введені такі самі великі дози сироватки, але без викликання сну.

Отже, спричиняючи у тварин медикаментозний сон, можна змінити ефективність дії великих і малих доз АЦС. Водночас шляхом введення АЦС можна змінювати ефективність терапії сном.

Введення стимулюючих доз АЦС кроликам, що перебувають у медикаментозному сні, не прискорює вбирання червоного конго, як це спостерігається під впливом таких самих доз сироватки у несплячих тварин. Навпаки, на п'ятий день досліді, тобто після першої ін'єкції сироватки, вбирання червоного конго ендотелієм судин в середньому зменшилось на 23%, тобто конгорот-індекс під впливом барбамілового сну і введення малих доз АЦС підвищився майже в такій самій мірі, як у сплячих тварин, яким сироватку зовсім не вводили. Однак після третьої ін'єкції сироватки у 9 кроликів з 14 вбирання фарби збільшилось, що привело до зменшення конгорот-індексу до вихідних величин.

При введенні великих доз АЦС на фоні медикаментозного сну вбирання червоного конго знижується, а конгорот-індекс відповідно підвищується. Проте ослаблення вбирання фарби в період сну було виражене більш помірними величинами, ніж у сплячих кроликів, яким сироватки не вводили, і у несплячих тварин, яким вводили великі дози сироватки.

Створюється враження, що медикаментозний сон ослаблює вплив

сироватки, але повністю не знімає його. Загалом можна сказати, що викликання у тварин медикаментозного сну дає можливість так змінити дію великих доз сироватки, щоб вони викликали ефект, характерний для малих доз.

У 1946 р. акад. О. О. Богомолець, висуваючи завдання дальшого вивчення механізму дії АЦС, говорив про необхідність дослідити роль нервової системи у здійсненні дії антиретикулярної цитотоксичної сироватки. Сам автор цього препарату О. О. Богомолець висловлював думку, що роль нервової системи у визначенні ефективності АЦС-терапії має бути істотною.

Наведені вище дані є прямим експериментальним підтвердженням цілковитої обґрунтованості положень, висловлених акад. О. О. Богомольцем.

Висновки

У відповідності з одержаними даними можна зробити такі основні висновки.

1. Введення АЦС у невеликих дозах сприяє посиленню вбирної здатності шкіри та ендотелію судин як у період ін'єкцій сироватки, так і протягом значного часу після їх припинення.

2. Введення великих доз АЦС ослаблює вбирну здатність найбільш закономірно при повторних введеннях, максимально — в період введення сироватки.

3. Введення стрихніну, як речовини, що переважно впливає на центральну нервову систему, змінює характер дії АЦС, причому в більшій мірі змінює (ослаблює) патогенний вплив великих доз цитотоксинів і в меншій мірі відбивається на дії малих доз сироватки. Введення стрихніну впливає на характер дії АЦС як в період ін'єкцій сироватки, так і після їх припинення.

4. Викликання у тварин медикаментозного сну також змінює характер впливу великих і малих доз сироватки як в період сну, так і після пробудження.

5. Шляхом введення тваринам невеликих кількостей стрихніну або інших аналептиків, а також шляхом викликання у них відносно неглибокого медикаментозного сну можна при певному поєднанні цих втручань ослабити патогенний вплив великих кількостей цитотоксинів і посилити стимулюючий ефект малих доз цитотоксичної сироватки. В цих умовах створюється також можливість посилити ефективність терапії сном і лікування аналептиками.

Усі наведені дані переконливо свідчать про те, що в механізмі дії АЦС істотну роль відіграє зміна функціонального стану нервової системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богомолець А. А., Сб. «Физиологическая система соединительной ткани», Изд-во АН УССР, 1941.
2. Богомолець А. А., Сб. «О лечебном действии АЦС», Уфа, 1942.
3. Стражеско Н. Д., Сб. «О лечебном действии антиретикулярной цитотоксической сыворотки—АЦС» под редакцией А. А. Богомольца. Изд-во АН УССР, 1942.
4. Протопопов В. П., Мед. журн. АН УРСР, т. XVI, 1947.
5. Богомолець О. О., Продовження життя, Вид-во АН УРСР, 1940.
6. Богомолець О. О., Мед. журн. АН УРСР, т. XIII, 1944.
7. Кавецкий Р. Е., Мед. журн. АН УРСР, т. XIII, 1944.
8. Кавецкий Р. Е. и Кавецкий Н. Е., Сб. «О лечебном действии АЦС», Уфа, 1942.
9. Кавецкий Р. Е., Роль активной мезенхимы в диспозиции организма к злокачественным новообразованиям, Изд-во АН УССР, 1938.

10. Кавецкий Р. Е., Дядюша Г. Ф., Мед. журн. АН УРСР, т. XIX, вып. III, 1949.
11. Кавецкий Р. Е. и Щербаков Н. М., Сб. «Физиологическая система соединительной ткани», 1941.
12. Павлов И. П., Полн. собр. трудов, т. I, стр. 184, 1940.

Институт экспериментальной биологии и патологии им. акад. О. О Богомольца
и Одесский фармацевтический институт.

О роли нервной системы в механизме влияния АЦС на поглотительную способность кожи и сосудов

И. В. Савицкий и И. И. Адамовская

Резюме

Антиретикулярная цитотоксическая сыворотка (АЦС), предложенная акад. А. А. Богомольцем, является одним из эффективных средств усиления реактивности организма. Введение этой сыворотки в небольших количествах при целом ряде заболеваний ослабляет патологический процесс и способствует выздоровлению.

Благодаря исследованиям А. А. Богомольца и его школы, главным образом работам Р. Е. Кавецкого, Н. Б. Медведевой, П. Д. Марчука, Ю. А. Спасокукоцкого и О. А. Богомольца, накоплен обширный материал о влиянии АЦС на функции больного и здорового организма и некоторые основные звенья обмена веществ.

Быстрое проникновение АЦС в практику здравоохранения вызывает необходимость дальнейшего изучения механизма ее действия в свете положений современной физиологии, согласно которым действие различных факторов на организм высших животных и человека осуществляется рефлекторным путем. Необходимо также подчеркнуть, что А. А. Богомольцем неоднократно указывал, что состояние нервной системы играет важнейшую роль в формировании свойств организма.

До постановки наших опытов в литературе уже имелись многочисленные работы Р. Е. Кавецкого и его сотрудников, характеризующие влияние АЦС на поглощение витальных красок кожей и сосудами. Однако вопрос об изменении этого процесса в условиях возбуждения и торможения центральной нервной системы не был освещен.

Нами на протяжении десяти лет проводились исследования, направленные к изучению поглощения трипановой сини кожей и красного конго эндотелием сосудов в условиях введения стрихнина и погружения животных (кроликов) в неглубокий медикаментозный сон. В наших опытах применялись как малые (0,0015 мл на одну инъекцию), так и большие (0,5 мл) дозы антиретикулярной цитотоксической сыворотки. Как те, так и другие дозы были испытаны без каких-либо дополнительных воздействий, а также на фоне введения стрихнина и в условиях медикаментозного сна.

Полученные данные позволяют сделать некоторые основные выводы.

Введение АЦС в малых дозах способствует усилению поглотительной способности кожи и эндотелия сосудов как в период инъекций, так и в течение значительного времени после их прекращения. Введение больших доз АЦС, наоборот, ослабляет поглотительную способность кожи и сосудов наиболее закономерно при повторных введениях, максимально — в период введения сыворотки.

Введение стрихнина как вещества, преимущественно стимулирующего центральную нервную систему, изменяет характер влияния АЦС, причем оно в большей степени ослабляет патогенное влияние больших доз цитотоксинов и в меньшей степени сказывается на действии малых доз сыворотки. Влияние стрихнина на характер воздействия АЦС сказывается как в период инъекций, так и после их прекращения.

Погружение животных в медикаментозный сон также изменяет влияние больших и малых доз сыворотки на поглотительную способность кожи и сосудов как в период сна, так и после пробуждения подопытных животных.

Посредством введения животным небольших количеств стрихнина или других аналептиков, а также путем погружения их в относительно неглубокий (не наркотический) медикаментозный сон при известном сочетании воздействий можно ослабить патогенное влияние больших количеств цитотоксинов и усилить эффективность малых доз цитотоксической сыворотки. В этих условиях создается также возможность усилить эффективность терапии сном и лечения аналептиками.

Приведенные в работе данные дают право прийти к заключению, что в механизме действия АЦС существенную роль играет функциональное состояние нервной системы.

О.
різ

ком
на

токс
резу
тику
хвор

свях

скар
раже
серед
реак
чать
хвори
імунс
Буре
індек

Е
стреп
ділю
фаго
шик
фаго

М
у хвор
ної ц
Р

А. І.
Р
ні. Під
ня всі
стосов
ми в
хворих