

Вплив тривалої періодичної дії адреналіну на перебіг експериментального туберкульозу

П. Т. Білосоров

Питання про вплив адреналіну на патологічні процеси привертало увагу багатьох дослідників. Так, встановлено його десенсибілізуючу дію при різних алергічних захворюваннях і реакціях (Альперн, 1938; Домонтович, 1938; Колінко, 1940, та ін.). Деякі автори описують його проти-запальні властивості (Салямон, 1952).

Значно менше вивчено вплив адреналіну на перебіг туберкульозної інфекції. За даними Е. Гут (1923), Островського (1932), Зелькіної (1949), адреналін діє як десенсибілізатор при алергічних процесах у туберкульозних хворих. Інші ж автори, навпаки, відзначають його алергізуючий вплив при туберкульозі (Берлін, 1939; Равіч-Щербо, 1948).

За даними Рудіна (1950), застосування адреналіну має сприятливо впливати на туберкульозний процес. Цьому поглядові відповідають дані про ослаблення функції симпатико-адреналової системи при туберкульозі (Модель, 1950), про зниження вмісту симпатинів (адреналіну) в крові при прогресивному розвитку процесу (Смик і Гондельман, 1950, та ін.). Є також клінічні спостереження про терапевтичну дію адреналіну у хворих на туберкульоз легень (Хенель і Хенніг, 1954).

Тимчасом експериментальні спостереження Штефко (1941), підтверджені даними Данелік (1955), показали зниження природної резистентності до туберкульозу під впливом ін'єкцій адреналіну.

Метою цієї роботи було вивчення в хронічному експерименті впливу повторних ін'єкцій адреналіну на імунобіологічні реакції при туберкульозі. Фармакологічна дія адреналіну при тривалому введенні не слабшає (Брейтбург та ін., 1937), хоч токсичність його для організму, за Мотилевим (1948), знижується.

Враховуючи симпатоміметичні властивості адреналіну, найщільніший зв'язок його обміну з утворенням і функцією симпатинів (Утевський, 1939; Кібяков, 1948), слід визнати, що у піддослідних тварин відзначаються різкі зрушення діяльності вегетативної нервової системи із збудженням симпатичного її відділу. Оскільки адреналін є порівняно нестійким агентом, найімовірніше, що це збудження має періодичний характер.

За деякими даними, введення адреналіну викликає також тривале збудження кори головного мозку (Ізергіна, 1947; Прибиткова, 1936).

Експериментальна частина

В попередніх дослідах на морських свинках було встановлено, що повторне підшкірне введення адреналіну приводить до утворення на місці ін'єкцій інфільтратів, які досить швидко некротизуються при продовженні введення адреналіну. Місцевій реакції відповідає виразне погіршення загального стану тварини.

Привертає увагу звужуючим агентом, переходить далі в цій адреналіну у тілько лась більш високою відбивають важливу туберкулінової реакції до адреналіну.

Тому ми не могли як об'єктом для дослідження

Попередні дослідження, проведені на тваринах, переносять щоденні ін'єкції ми не спостерігали ніяких ускладнень. Ці дози і методи вшурів.

Перша група тварин ділила по 0,08 мг (0,01 : 2000) адреналіну в 10 мл розчину хлориду натрію.

Друга група тварин щоденно вводили спочатку 19-го дня — по 0,2 мг, а потім по 0,4 мг (0,01 : 1000).

Обидві групи піддавали культурою *Vaccinia* першої групи вводили по 0,1 мг, другої групи — по 0,2 мг.

З десяти піддослідних тварин 103 дні, решта — чергові.

З п'яти піддослідних тварин 67 днів після зараження.

Контрольних щурів тварини.

В перші два місяці групи, яким вводили адреналін, чутливість тканин туберкуліну, крововиливи, трати, повторних ін'єкцій. Адреналін першої групи і був ці зміни на місцях ін'єкцій.

На протязі двох місяців, яким вводили адреналін, особливо погано були прискорені, утримували тварин краще. Експерименту не можна було вивчити збудливість, тварин другої групи і тварини загинули під ваги було відзначено

Привертає увагу схожість пошкоджень, викликаних цим судинозвужуючим агентом, і туберкулінових реакцій (зона значної анемії, що переходить далі в запальну папулу, тощо). Чутливість тканин щодо ін'єкцій адреналіну у туберкульозних і БЦЖ-ованих морських свинок виявилась більш високою, ніж у контрольних тварин. Ці особливості, очевидно, відбивають важливу роль судинозвужуючого фактора в патогенезі туберкулінової реакції, можливо, з участю зміненої чутливості тканин до адреналіну.

Тому ми не мали можливості користуватися морськими свинками як об'єктом для розв'язання поставленого завдання і змушені були провадити дослідження на щурах і кроликах.

Експерименти на щурах

Попередні досліди на 8 щурах (що пізніше ввійшли в першу групу), проведені на протязі 25—35 днів, показали, що ці тварини добре переносять щоденні підшкірні ін'єкції адреналіну в дозі до 0,1—0,2 мг: ми не спостерігали погіршення загального стану, падіння ваги або лейкопенії. Ці дози і були застосовані в наших дослідах на двох групах щурів.

Перша група. Десяти щурам щоденно від дня зараження вводили по 0,08 мг (0,2 мл—1:2500), а з 19-го дня — по 0,1 мг (0,2 мл—1:2000) адреналіну. П'яти контрольним щурам вводили по 0,2 мл 0,3%-ного розчину хлоретону (розчинник ампульного адреналіну).

Друга група. П'яти піддослідним щурам від дня зараження щоденно вводили спочатку по 0,16 мг адреналіну (0,4 мл—1:2500) і з 19-го дня — по 0,2 мг (0,4 мл—1:2000). П'яти контрольним тваринам вводили по 0,4 мл 0,3%-ного розчину хлоретону.

Обидві групи піддослідних і контрольних до них тварин були заражені культурою Vallée, яку вводили у вену хвоста. Кожному щуру першої групи вводили по 0,5 мл культури розведення 1:1000, щурам другої групи — по 0,8 мл культури того ж розведення.

З десяти піддослідних щурів першої групи два були вбиті через 103 дні, решта — через 115 днів після зараження.

З п'яти піддослідних щурів другої групи три загинули через 29, 61, 67 днів після зараження, два були вбиті через 111 днів після зараження.

Контрольних щурів убивали в день секції відповідної піддослідної тварини.

В перші два місяці після зараження, здебільшого у щурів другої групи, яким вводили велику дозу адреналіну, відзначалася підвищена чутливість тканин туберкульозних тварин до адреналіну: тверді інфільтрати, крововиливи, поверхневі або глибокі некротичні зміни на місці повторних ін'єкцій. Аналогічні явища спостерігалися лише у окремих щурів першої групи і були в них значно менше виражені. Через три місяці ці зміни на місцях ін'єкцій у більшості щурів майже повністю зникли.

На протязі двох-трьох тижнів після зараження загальний стан щурів, яким вводили адреналін, був значно гірший, ніж у контрольних тварин. Особливо поганий стан був у щурів другої групи: у них відзначались прискорене, утруднене дихання, в'ялість. Поступово стан більшості тварин кращав. Все ж зовнішній вигляд і поведінку піддослідних щурів не можна було визнати нормальними: у них спостерігалась підвищена збудливість, шерсть втратила гладкість, густоту і блиск. У всіх тварин другої групи відзначалось падіння ваги на 20—50%, більш виражене у щурів із тяжкими змінами на місці введення адреналіну (ці тварини загинули під час досліду). В першій групі істотне зниження ваги було відзначене лише у трьох піддослідних тварин.

Макроскопічні патологоанатомічні зміни у піддослідних і контрольних тварин були в основному однаковими і проявлялися лише в легенях дифузною міліарною або субміліарною дисемінацією.

Порівняльне гістологічне дослідження легень і селезінки піддослідних і контрольних тварин не виявило істотної різниці в ступені ураження їх туберкульозом: у п'яти піддослідних шурів гістологічні зміни були дещо більше виражені, а у семи — трохи менше, ніж у відповідних контрольних тварин.

Дані бактеріоскопії становлять важливий показник інтенсивності туберкульозного захворювання у шурів: в органах (головним чином, у легенях) у шести піддослідних шурів з 14 обслідуваних було виявлено значно більшу кількість туберкульозних паличок, ніж у відповідних контрольних тварин. Особливо значна була ця різниця у чотирьох пар тварин. Чиста культура в мазках з органів піддослідних тварин була виявлена шість разів, у контрольних — лише один раз. Тварини з пошкодженнями на місцях ін'єкцій або значним падінням ваги не відзначались більшим вмістом туберкульозних паличок в органах (табл. 1).

Таблиця 1

Дані бактеріоскопії органів піддослідних і контрольних шурів, яким вводили адреналін

№ шурів	Кількість БК в полі зору			Умовні позначення наявності БК		
	Легені	Печінка	Селезінка	Легені	Печінка	Селезінка
A-1	20—100	20—30	Не визначали	3+	2+	
K-1	до 5	до 5	»	+	+	
A-2	8—30	1—3 не в кожному полі зору	2—3 подекуди	2+	1/4+	1/8+
K-2	1—20	1—2 подекуди	0	2+	1/8+	0
A-3	Чиста культура	30—40	Поодинокі	5+	2+	1/2+
K-3	10—15	5—10	Поодинокі не в кожному полі зору	1,5+	1,5+	1/4+
A-5	15—100	1—10	1—5	3+	1,5+	1/2+
K-5	10—15	1—2	Поодинокі не в кожному полі зору	1,5+	1/4+	1/4+
A-6	20—150	20—10	5—20	3+	2+	2+
A-7	25—100	20—10	15—40	3+	2+	2+
K-6	10—120	0—20	15—40	3+	2+	2+
A-8	40—150	30—60	20—40	3,5+	2,5+	2+
A-9	100—200	0—1	5—10	4+	1/4+	+
K-7	15—25	8—25	4—20	2+	2+	2+
A-10	15—60	25—50	Не визначали	2,5+	2,5+	
A-11	Чиста культура	Чиста культура	30—60	5+	5+	2,5+
K-8	100—300	8—25	15—30	4+	2+	2+
A-12	30—40	20—30	15—60	2+	2+	2,5+
A-13	8—60	6—25	1—8	2,5+	2+	+
K-9	5—60	Подекуди	2—3	2,5+	1/8+	1,2+
A-14	20—100	1—15	2—5	3+	1,5+	+
A-15	Чиста культура	Чиста культура	Чиста культура	5+	5+	5+
K-10	4—50	1—25	»	2,5+	2+	5+

Наведені в табл. 1 дані свідчать про деяке зниження резистентності до туберкульозу шурів, яким провадили ін'єкції адреналіну.

Експерименти на кроликах

Для дослідів було взято 10 кроликів. П'яти з них починаючи з дня зараження щодня провадили ін'єкції адреналіну: трьом (№ 346,

348, 379) — у д

денного 1:2). Доза тязі перших 30 днів незначно зменшувалася за Брей-тестом наших попередніх дослідів. Контрольним кроликам вводили відповідні дози (0,5-1,0).

Кролики до зараження вважалися здоровими. Лише в одного кролика утворився підшкірний абсцес на лівій ланці шкіри по череву через чотири-п'ять днів після зараження (№ 348) чисті на спині з явищами цієї майже.

За зовнішніми ознаками відставали у розвитку гладкості.

З метою вивчення ліній реакції після зараження виведенні 1:10.

Результати

Результати

Дата	Піддослідні	
	346	348
2.VI	±	—
28.VI	—	4+
17.VII	3+	2+

Примітка. Дані

Таким чином, доз адреналіну і перебіг у них невеликому і непомітним кроликів.

Піддослідні після зараження виявились у інших органах.

Результати м

них і контрольних. Наведені дані сильніше уражені. Особливо на

348, 379) — у дозі 0,5 мг підшкірно (1 мл стандартного розчину, розве-

деного 1:2). Двом кроликам (№ 342 і 372) адреналін вводили на протязі перших 30 днів у дозі 0,25 мг і в наступні дні в дозі 0,5 мг. Доза ця незначно перевищує «цілком нешкідливу», на думку Корі-Корі (цитовано за Брейтманом), і не викликала лейкопенії і падіння ваги в наших попередніх дослідах на двох з цих кроликів (№ 342 і 372). П'яти контрольним кроликам, однакової з піддослідними ваги, щоденно з дня зараження вводили 3%-ний хлоретон або фізіологічний розчин у відповідній дозі (0,5—1,0 мл).

Кролики досить добре переносили підшкірні ін'єкції адреналіну. Лише в одного з них на протязі перших трьох тижнів на місці ін'єкцій утворився підшкірний інфільтрат з наступним вкриттям відповідної ділянки шкіри поверхневими виразками. Виразки загоїлись під струпом через чотири-п'ять тижнів після зараження. У другого дослідного кролика (№ 348) через два-три тижні виявилось часткове випадіння шерсті на спині з утворенням невеликих поверхневих струпів; за 1,5 місяща ці майже повністю зникли.

За зовнішнім виглядом кролики, яким вводили адреналін, незначно відставали у рості і вазі від контрольних, шерсть у них втратила звичайну гладкість.

З метою виявлення впливу ін'єкцій адреналіну на шкірні туберкулінові реакції піддослідним і контрольним кроликам через 31, 56 і 75 днів після зараження провадили реакцію Манту туберкуліном у розведенні 1:10.

Результати реакції Манту наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Результати реакції Манту у піддослідних і контрольних кроликів

Дата	Піддослідні тварини та їх номери					Контрольні тварини та їх номери				
	346	348	342	372	379	398	396	347	374	375
2.VI	±	—	+	+	3+	±	2+	2+	3+	4+
28.VI	—	4+	—	2+	2+	—	3+	3+	—	—
17.VII	3+	2+	3+	+	2+	+	+	4+	4+	4+

Примітка. Дата зараження кроликів—3.V 1952 р.

Діаметр папули 5—10 мм +;
 » » 10—15 » 2+;
 » » 15—20 » 3+;
 » » більше 20 » 4+.

Таким чином, в наших дослідах щоденні ін'єкції порівняно великих доз адреналіну туберкульозним кроликам мало впливали на розвиток і перебіг у них шкірної туберкулінової реакції; цей вплив проявився у невеликому і непостійному ослабленні реакції Манту у деяких піддослідних кроликів.

Піддослідні і контрольні кролики були вбиті через 113—115 днів після зараження. При макроскопічному дослідженні туберкульозні зміни виявились у більшості кроликів тільки в легенях, видимих уражень в інших органах не було.

Результати мікро- і макроскопічного дослідження органів піддослідних і контрольних тварин наведені в табл. 3.

Наведені дані свідчать про те, що легені піддослідних кроликів були сильніше уражені туберкульозом, ніж у контрольних тварин.

Особливо наочно проявляються ці відмінності в уражених туберку-

их і контроль-
ніше в легенях

нки піддослід-
упені уражен-
чні зміни були
у відповідних

інтенсивності
вним чином, у
було виявлено
дповідних кон-
ирьох пар тва-
рин була вияв-
з пошкоджен-
е відзначались
1).

Таблиця 1
вводили адреналін

ні позначення
явності БК

Печінка Селезінка

2+	
+	
1/4+	1/8+
1/8+	0
2+	1/2+
1,5+	1/4+
1,5+	1/2+
1/4+	1/4+
2+	2+
2+	2+
2+	2+
2,5+	2+
1/4+	+
2+	2+
2,5+	
5+	2,5+
2+	2+
2+	2,5+
2+	+
1/8+	1,2+
1,5+	+
5+	5+
2+	5+

ення резистент-
адреналіну.

починаючи з дня
трьом (№ 346,

Таблиця 3

Результати дослідження легень піддослідних і контрольних кроликів

Піддослідні					
№ кроликів	379	342	348	372	346
Ураження легень туберкульозом	2+	2+	2+	2+	+
Контрольні					
№ кроликів	398	375	396	374	347
Ураження легень туберкульозом	+	+	2+	+	—

льозом піддослідних і контрольних тварин при зіставленні гістотопограм легень (див. рис. 1—4).

Обговорення результатів досліджень

В дослідях на кроликах ми відзначали збереження майже в повному об'ємі алергічної реактивності шкіри до туберкуліну у тварин, яким на протязі тривалого часу провадили повторні ін'єкції порівняно великих доз адреналіну.

Більш міцна дія адреналіну при бронхіальній астмі та інших алергічних захворюваннях і реакціях відповідає даним наших попередніх досліджень і літературним даним про специфіку туберкульозної алергії, про її відмінність від інших видів алергії.

Результати наших досліджень свідчать про зниження резистентності щурів і кроликів до туберкульозу під впливом тривалої дії порівняно великих доз адреналіну. Повністю відповідаючи даним І. Я. Гольденберга (1941), Штефко (1941) і Данеліка (1955), наші матеріали суперечать спостереженням деяких інших авторів. Так, Хенель і Хенніг (1954) і недавно М. Г. Іванова та К. В. Шмалій відзначили сприятливий вплив адреналіну на туберкульозний процес. Але Іванова і Шмалій застосовували в своїх дослідях дози адреналіну в 10—15 разів менші, ніж у наших експериментах (наприклад, кількість адреналіну, введеного за місяць кожному піддослідному кролику, становила в їх дослідях 2—3 мл, в наших—30 мл). Ще менші дози адреналіну застосовували Хенель і Хенніг (кожному хворому вводили приблизно 0,0066—0,0025 мл адреналіну на 1 кг ваги за місяць).

Отже, виявлене протиріччя можна пояснити різним дозуванням препарату. Малі дози адреналіну, які стимулюють імунобіологічні реакції (Гордієнко, 1949; Голодець, 1941; Пучков, 1945, та ін.), сприятливо впливають на перебіг туберкульозу; великі ж дози гормону, що пригнічують реактивність організму (Голодець, Пучков, Буяновська та ін.), знижують опірність тварин щодо туберкульозу.

З наведених даних видно, що мозкова частина надниркових залоз робить певний регулюючий вплив на реактивність організму до туберкульозної інфекції.

Під час дослідів нами були встановлені два факти, які заслуговують на увагу: 1) значна чутливість до адреналіну тканин морських свинок, особливо їх шкіри; 2) збільшення чутливості організму тварин до адреналіну під впливом туберкульозної інфекції. Останній факт відбиває зміну загальної реактивності при туберкульозі і відповідає даним Барієті і співробітників про більшу сприйнятливості туберкульозних кроликів до розвитку, експериментального адреналінового набряку легень.

Таблиця 3
кроликів

72	346
2+	+
374	347
+	—

енні гістотопо-

майже в пов-
тіну у тварин,
кції порівняно

та інших алер-
гій попередніх
туберкульозної алергії,

ння резистент-
ривалої дії по-
ідаючи даним
(1955), наші ма-
в. Так, Хенель
лій відзначили
с. Але Іванова
чу в 10—15 ра-
кість адреналі-
су, становила в
реналіну засто-
близно 0,0066—

им дозуванням
нобіологічні ре-
(ін.), сприятли-
рмона, що при-
новська та ін.),

диркових залоз
нізму до тубер-

кі заслуговують
орських свинок,
тварин до адре-
факт відбиває
відає даним Ба-
кульозних кроли-
ряку легень.

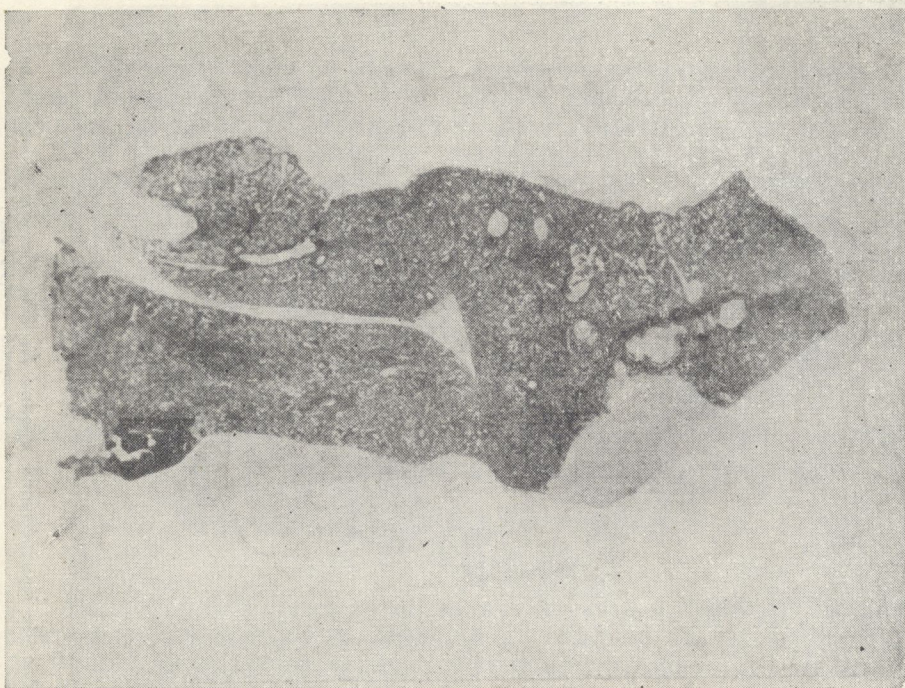


Рис. 2. Контрольний кролик № 375. Площа туберкульозних
бугорків — 0,6 см².

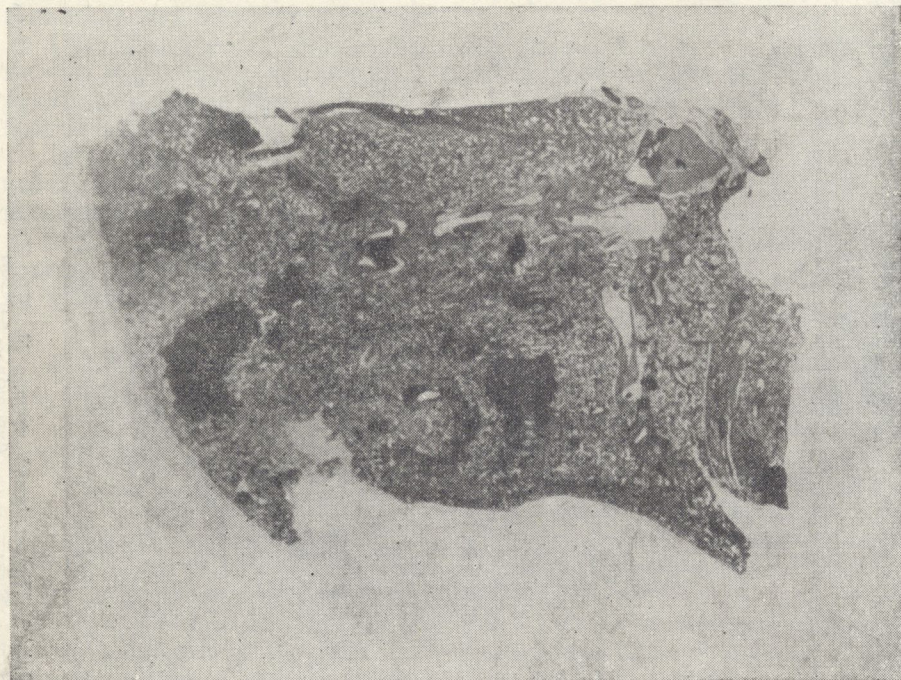


Рис. 1. Підослідний кролик № 342. Площа туберкульозних
бугорків — 5,9 см².

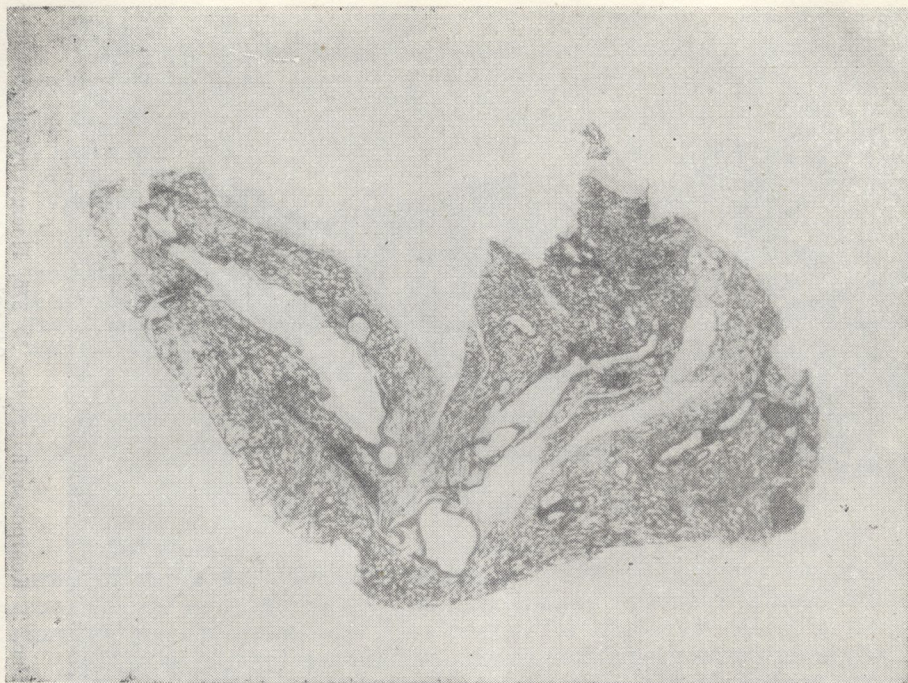


Рис. 4. Контрольний кролик № 398. Площа туберкульозних бугорків — 0,12 см².



Рис. 3. Піддослідний кролик № 379. Площа туберкульозних бугорків — 5,9 см².

1. Повторн
умовах хронічн
привели до зни
2. В дослід
вплинуло на пр
у окремих твар
3. З наведе
здійснює певни
беркульозної ін

Український н
т

Влияние длит на т

Мы постави
менте влияние п
за. Вопрос этот в

В предварит
тельность ткане
инъекциям адре
крысах и кролик

Исследовани
вание сделать по

Повторные е
налина в услови
ликах и крысах
беркулезу.

В опытах на
небольшое влиян
интенсивность ко

Приведенные
почечников оказь
ма к туберкулез

Effect o on the

The author stu
jections of adrenali
inadequately treat

Preliminary ex
tissues, particularly
periments were, the

Investigations
for the following c

Рис. 4. Контрольний кролик № 398. Площа туберкульозних бугорків — 0,12 см².

Рис. 3. Підослідний кролик № 379. Площа туберкульозних бугорків — 5,9 см².

Висновки

1. Повторні щоденні ін'єкції порівняно великих доз адреналіну в умовах хронічних дослідів (до чотирьох місяців) на кроликах і щурах привели до зниження їх природної резистентності до туберкульозу.
2. В дослідах на кроликах тривале застосування адреналіну слабо вплинуло на прояв шкірних туберкульозних реакцій, інтенсивність яких у окремих тварин трохи знизилася.
3. З наведених даних видно, що мозкова частина надниркових залоз здійснює певний регулюючий вплив на реактивність організму до туберкульозної інфекції.

Український науково-дослідний інститут
туберкульозу

Надійшла до редакції
29. VIII 1955 р.

Влияние длительного периодического воздействия адреналина на течение экспериментального туберкулеза

П. Т. Белозоров

Резюме

Мы поставили перед собой задачу изучить в хроническом эксперименте влияние повторных инъекций адреналина на течение туберкулеза. Вопрос этот в литературе освещен недостаточно.

В предварительных опытах была установлена повышенная чувствительность тканей морских свинок, особенно их кожи, к повторным инъекциям адреналина. В связи с этим эксперименты проводились на крысах и кроликах.

Исследования, проведенные на 25 крысах и 10 кроликах, дали основание сделать некоторые выводы.

Повторные ежедневные инъекции сравнительно больших доз адреналина в условиях хронических опытов (до четырех месяцев) на кроликах и крысах привели к снижению естественной резистентности к туберкулезу.

В опытах на кроликах длительное применение адреналина оказало небольшое влияние на выраженность кожных туберкулиновых реакций, интенсивность которых у отдельных животных несколько снизилась.

Приведенные данные позволяют заключить, что мозговая часть надпочечников оказывает регулирующее влияние на реактивность организма к туберкулезной инфекции.

Effect of Prolonged Periodic Adrenalin Action on the Course of Experimental Tuberculosis

P. T. Byelozorov

Summary

The author studied in a chronic experiment the effect of repeated injections of adrenalin on the course of tuberculosis. This question has been inadequately treated in the literature.

Preliminary experiments established a raised sensitivity of guinea pig tissues, particularly the skin, to repeated injections of adrenalin. The experiments were, therefore, conducted on rats and rabbits.

Investigations carried out on 25 rats and 10 rabbits furnish grounds for the following conclusions.

1. Repeated daily injections of relatively large doses of adrenalin under chronic experiment conditions (up to 4 months) led to a lowering of natural resistance to tuberculosis in the rats and rabbits.

2. A prolonged application of adrenalin in the experiments on rabbits exercised a slight effect on the tuberculin test reactions, the intensity of which was somewhat lowered in some animals.

3. The data obtained permit the inference that the adrenal medulla has a regulating effect on the reactivity of the organism to tuberculosis injections.

Вплив різної на кров

При вивченні велику увагу прив мента, як кобальт.

Було встановл ріст і процеси кр із співроб., 1953, 1 1949). Войнар (19 утворення еритроц вих сторін біологіч

В зв'язку з цим ступили до цієї роб них кількостей коб з харчовими продук

Дію харчових творну функцію тв кроликів по три тв

Виходячи з по дження:

- 1) підрахування
- 2) визначення

Крім того, під і в кінці.

Піддослідних т мували на різних р раціоні, до якого на суху речовину. Д ціоні, до якого д Третя група кроликів (28,98 γ% кобальту) до якого додавали к

При аналізі од в крові піддослідн кількість еритроцит 5,8—6,3 млн.; тобто початком досліду д лась до 70—73% (з

У кроликів четв картоплю, що місті тів і гемоглобіну ма

Крім описаних