

Необензиол як дійовий засіб неспецифічної десенсибілізації

Г. Х. Лааді

З того часу, як понад 40 років тому англійці Ноон і Фрейман повідомили про результати проведеної ними активної імунізуючої (десенсибілізуючої) терапії хворих на сінову астму, чутливих до рослинних протеїнів (за Ескухеном), для лікування алергічних захворювань взагалі і бронхіальної астми, зокрема, дедалі частіше стали вдаватися до застосування засобів десенсибілізації.

Застосування методу специфічної десенсибілізації, як показала практика, може призвести до невдач. Тому був запропонований метод неспецифічної десенсибілізації.

Серед численних засобів неспецифічної десенсибілізуючої терапії, які здебільшого себе не виправдали, лише деякі дають порівняно підбадьоруючий ефект: тканинна терапія (позитивний ефект у 50—55%: за Глузбаргом і Балабановським, 1951; Євдотьєвою, 1951; Бржозовським, 1953, та ін.), аероіонотерапія (припинення приступів у 50% випадків: за Васильєвим, 1939; Булатовим, 1954, та ін.).

В останні роки проф. І. І. Кайрюкштіс (1955) запропонував для лікування такого алергічного захворювання, як бронхіальна астма, новий препарат неспецифічної терапії — необензиол. Цей препарат являє собою стерильну суміш певної групи рідких насичених вуглеводів аліфатичного ряду в прованській олії.

Терапевтична доза препарата при лікуванні бронхіальної астми в середньому становить 0,8 мл. Препарат вводять тільки внутрим'язово.

За літературними даними (Кайрюкштіс, 1955; Петрова, 1953; Зава'ялова, 1954; Ісмаїлова і Турсунходжаєва, 1954, та ін.), необензиолотерапія бронхіальної астми приводить до припинення приступів у 73—78% випадків, до поліпшення стану хворого — в 12—17% випадків. Приблизно в 9—10% випадків необензиолотерапія бронхіальної астми ефекту не дає.

Під нашим наглядом в умовах клініки були 118 хворих на бронхіальну астму, яких лікували необензиолом.

В результаті необензиолотерапії припинення приступів спостерігалось у 92 хворих із 118 (77,97%), поліпшення настало у 12 хворих (10,16%). У 14 хворих (11,87%) терапевтичного ефекту не було.

Отже, наші дані, так само як і літературні, свідчать про те, що необензиол є досить ефективним засобом терапії бронхіальної астми.

Під час випробування препарата, вже переконавшись в його терапевтичній ефективності, ми з метою уточнення механізму його дії приступили до експериментальних досліджень на морських свинках і

кроликах. Більшість дослідів була поставлена на морських свинках—експериментальних тваринах, що найбільш підходять для сенсibiliзації і відтворення анафілактичного шоку. Менша частина дослідів провадилась на кроликах, серед яких нерідкі випадки рефрактерності до сенсibiliзації.

Нижче ми коротко викладаємо перебіг експериментальних досліджень та їх результати в дослідях над морськими свинками і кроликами.

Досліди над морськими свинками

Було використано 56 морських свинок, над якими проведені три серії дослідів.

Перша серія. У цій серії дослідів ми сенсibiliзували 10 морських свинок (№ 9—18) вагою 340—430 г. Ця група свинок була у нас контрольною. Як сенсibiliзатор (алерген) була застосована свіжа нормальна неконсервована кінська сироватка. Сенсibiliзуючу дозу сироватки (0,05 мл) вводили під шкіру. Вирішальну дозу цієї самої сироватки (0,2—1,0 мл) вводили у вушну вену через 20—23 дні.

У всіх 10 свинок через 25—90 сек. після введення вирішальної дози розвинулись явища тяжкого анафілактичного шоку і через 40 сек.—2,5 хв. наставала смерть. Явища анафілактичного шоку розвивались в такому порядку: негайно після введення вирішальної дози дихання значно частішало, тварина починала тремтіти, почісувала лапкою мордочку, чхала, потім починала бігати по столу, кружляти. Дуже скоро дихання ставало утрудненим, судорожним, тварина вже не рухалась, хапала повітря відкритим ротом, потім падала на бік, з'являлись сильні судороги кінцівок, наставало мимовільне виділення сечі і калу, і тварина гинула.

У другій серії дослідів нами в результаті введення внутрим'язово 15 морським свинкам (№ 19—33) різних доз необензинолу була визначена доза препарата, здатна викликати у цих тварин місцеву і загальну реакції.

Як початкову дозу необензинолу ми ввели 0,02 мл, а потім стали поступово її збільшувати.

Виявилось, що така доза і навіть дози до 0,1 мл необензинолу не викликають у морських свинок будь-якої місцевої або загальної реакції. Дози 0,1—1,0 мл викликали лише слабку місцеву реакцію, а дози 1,5—3,5 мл—добре виражену місцеву реакцію (на місці ін'єкції—в товщі стегнових м'язів). При цьому були відсутні будь-які прояви загальної реакції, і тварини нарівні з іншими бігали, їли, пили тощо.

Дози необензинолу 4,0—5,5 мл, залежно від ваги свинок, викликали виразну місцеву і помітну загальну реакцію: інфільтрат на місці ін'єкції був виражений дуже чітко. Температура підвищувалась до 40—40,5° (в нормі температура морської свинки, за К. Л. Ковалевським, коливається в межах 37,8—39,5°). Такий стан тривав протягом трьох-чотирьох днів. Місцева реакція слабшала значно повільніше, й інфільтрат можна було виявити ще на восьмий і навіть десятий день. У жодному випадку на місці інфільтрату не розвивалось нагноєння.

Отже, доза необензинолу, здатна викликати місцеву і загальну реакції, становить для морських свинок (залежно від їх ваги) 4,0—5,5 мл, тоді як людині в середньому вводять 0,8 мл.

Третя серія дослідів. Встановивши, таким чином, дозу необензинолу, здатну викликати місцеву і загальну реакції, ми приступили до сенсibiliзації ще 23 морських свинок (№ 34—56) вагою 250—500 г. Сенсibiliзацію провадили під-

шкірним введенням 0,05 мл тієї самої кінської сироватки. На 20—21-й день внутрішньозовню у товщу стегна вводили необензиол у зазначеній вище дозі (4,0—5,5 мл).

У всіх морських свинок через добу або на другу добу розвивались виражена місцева і помітна загальна реакція.

Потім у різні строки після ін'єкції необензиолу (через 2, 3, 5 і 7 діб) різним групам морських свинок вводили у вену вуха вирішальну дозу сироватки в кількості 1 мл (22 свинки), а одній свинці — 0,7 мл.

Введення вирішальної дози сироватки через дві доби після ін'єкції необензиолу було проведене п'яти тваринам (№ 39—43). У всіх п'яти свинок розвинулись тяжкі явища анафілактичного шоку, які привели їх до смерті, так само як і тварин контрольної групи.

Другій групі з п'яти морських свинок (№ 34—38) вирішальна доза сироватки була введена через три доби після ін'єкції необензиолу. У трьох з них розвинувся смертельний анафілактичний шок. У четвертій свинці спостерігались ледве помітні ознаки шоку (невелике тремтіння, почастищення дихання), які пройшли безслідно через 1,5—2 хв. У п'ятій свинки ніяких проявів анафілактичного шоку не було.

Третій групі з п'яти морських свинок (№ 44—48) вирішальна доза сироватки була введена через п'ять діб після ін'єкції необензиолу. У двох свинок розвинувся анафілактичний шок із смертельним закінченням, у двох спостерігалось ледве помітне почастищення дихання, яке нормалізувалось через 2—4,5 хв., а в одній свинці явищ шоку зовсім не було.

Четвертій групі з восьми морських свинок (№ 49—56) внутрішнє введення вирішальної дози сироватки було зроблене через сім діб після ін'єкції необензиолу. У семи свинок цієї групи зовсім не було проявів анафілактичного шоку; в одній тварині спостерігалось незначне, ледве помітне тремтіння, яке припинилось через 1—1,5 хв.

Досліди над кроликами

Над 21 кроликом були проведені три серії дослідів.

У першій серії дослідів контрольну групу з шести кроликів (№ 1—6) сенсibiliзували нормальною неконсервованою кінською сироваткою, яку вводили під шкіру з розрахунку 2 мл на 1 кг ваги кролика п'ять разів з перервою між ін'єкціями у дві доби. Через 30 днів після останньої сенсibiliзуючої ін'єкції у внутрішню вену вводили вирішальну дозу (10 мл) сироватки. У всіх шести кроликів розвинулась бурхлива картина анафілактичного шоку, який, проте, виявився смертельним тільки для трьох тварин (№ 1, 3 і 6). Решта ж кроликів через 35—50 хв. вийшла із стану шоку.

Явища анафілактичного шоку полягали у виникненні дуже частого дихання, загального неспокою; незабаром після цього розвивався параліч задніх кінцівок, спостерігалось мимовільне виділення сечі і калу. Смерть настала у одного кролика через 3,5 хв., у другого — через 12 хв. і у третього — через 15 хв.

При розтині спостерігалась описана в літературі (Гордієнко, 1954; Альперн, 1954; Коган, 1950, та ін.) характерна для кроликів картина анафілактичного шоку: різке розширення правого серця. У кроликів № 1 і 3, у яких смерть настала пізніше (через 12 і 15 хв.), відзначалося значне кровонаповнення і набухання печінки.

В другій серії дослідів нами в результаті введення різних доз необензиолу восьми кроликам (№ 7—14) була визначена його доза, необхідна для викликання місцевої і загальної реакцій. Така доза для кролика коливалась в межах 3,0—4,5 мл (тобто майже 2 мл необензиолу на 1 кг ваги кролика).

Місцева і загальна реакції у них розвивались у першу ж добу після ін'єкції.

Отже, кролики виявились порівняно чутливішими (якщо судити за вагою) до необензинолу, ніж морські свинки.

У третій серії дослідів семи попередньо десенсибілізованим кроликам (№ 15—21) через 30 днів після останньої десенсибілізуючої ін'єкції сироватки вводили внутрим'язово у товщу стегна необензинол у відповідних дозах і потім, через різні проміжки часу — 2, 3 і 5 діб — вводили у вену вуха вирішальну дозу сироватки.

Двом кроликам (№ 15 і 16) вирішальна доза сироватки була введена через дві доби після ін'єкції необензинолу.

У одного з них через 2 хв. розвинулись виражені явища анафілактичного шоку, які, поступово зменшуючись, зовсім зникли через 8—10 хв. У другого кролика помірно виражені явища шоку припинились через 6—7 хв.

Двом іншим кроликам (№ 17 і 18) вирішальна доза сироватки була введена через три доби. Проявів шоку у одного зовсім не було, а у другого кролика спостерігалось ледве помітне поштішення дихання, яке через 2 хв. минуло.

Третій групі з трьох кроликів (№ 19—21) вирішальна доза сироватки була введена через п'ять діб після ін'єкції необензинолу. У всіх трьох кроликів ніяких ознак анафілактичного шоку не було.

Висновки

1. Необензинол є дійовим засобом неспецифічної десенсибілізації.
2. Місцева і загальна реакції у відповідь на ін'єкцію необензинолу у кролика настають раніше (у першу добу), ніж у морської свинки (через добу або на другу добу).

3. Процес десенсибілізації у кроликів починається раніше і наприкінці другої доби його розвиток досягає ступеня, достатнього для попередження смертельного і навіть вираженого анафілактичного шоку. Ступеня, необхідного для повного попередження усіх проявів анафілактичного шоку, десенсибілізація досягає через чотири-п'ять діб.

4. У морських свинок процес десенсибілізації починає розвиватись лише на третю добу і через шість-сім днів досягає ступеня, в усіх випадках достатнього для попередження смертельного анафілактичного шоку. Більш високого ступеня розвитку, достатнього для повного попередження будь-яких проявів анафілактичного шоку, десенсибілізація досягає у морських свинок, очевидно, через тиждень після ін'єкції необензинолу і пізніше.

5. Наведені нами судження і висновки про механізм дії необензинолу аж ніяк не означають, що явища, які спостерігались у морських свинок і кроликів будуть повністю повторюватися і у людини. Результати досліджень дозволяють лише зробити висновок про десенсибілізуючу дію необензинолу. Щодо механізму процесу десенсибілізації, то нам здається ймовірним, що крім затяжної дії самого необензинолу (він затримується в організмі до двох-трьох тижнів і більше), в розвитку її деяке значення мають білки організму, які, змінюючись під впливом препарату, видимо, також діють як десенсибілізатори.

ЛІТЕРАТУРА

- Альперн Д. Е., Патологическая физиология, М., 1954.
Бржозовский А. Г., Об источнике и механизме целебного действия тканевой терапии, «Сов. мед.», № 8, 1953, с. 14.
Булатов П. К., Современные методы лечения бронхиальной астмы. Медгиз, 1954.

- Васильев Л. Л., К вопросу о действии аэроионов на вегетативную нервную систему, Труды Ин-та по изучению мозга им. В. М. Бехтерева, т. VIII, 1939, с. 60.
- Глузбарг Б. Е. и Балабановский Г. Л., Отканевой терапии язвенной болезни и бронхиальной астмы, Сов. мед., вып. 7, 1951, с. 11.
- Гордиенко А. Н., Руководство по патологической физиологии, 1954.
- Евдотьева М. Я., Вопр. педиатрии и охраны материнства и детства, вып. 6, 1951.
- Es kuchen K., Die desensibilisierende Behandlung der Pollenüberempfindlichkeit («Heufieber»), Klin. Wchschr., № 9, 1923.
- Завьялова И. А., К конференции новаторов здравоохранения, Саратов, 1954.
- Исмаилова Н. И. и Турсунходжаева М. С., Вопросы краевой патологии, вып. 5, 1954, с. 137.
- Kairiukstis Jonas, Ueber Benzin- und Kohlenwasserstofftherapie des Asthma bronchiale, Münch. Wchschr., 11, 1933, S. 1401.
- Кайрюкшис И. И., Сов. мед., вып. 2, 1955, с. 65.
- Ковалевский К. Л., Лабораторное животноводство, М., 1951.
- Коган Б. Б., Бронхиальная астма, 1950.
- Петрова Е. Я., «Сов. мед.», вып. 3, 1953, с. 27.
- Телятников С. И., К вопросу о патогенезе бронхиальной астмы, Врач. дело, вып. 5, 1925; вып. 6, 1926.

Український науково-дослідний інститут
клінічної медицини ім. акад. М. Д. Стражеска

Надійшла до редакції
10. I 1957 р.

Необензиол как действенное средство неспецифической десенсибилизации

Г. Х. Лазиди

Резюме

Данное экспериментальное исследование было поставлено с целью выяснения механизма терапевтического действия препарата необензиола, оказавшегося, по данным клинических наблюдений, сравнительно эффективным средством терапии бронхиальной астмы.

В опытах было использовано 56 морских свинок и 26 кроликов.

10 морских свинок и 6 кроликов контрольных групп были сенсibilизованы нормальной лошадиной сывороткой, а затем первым через три недели, а вторым через четыре недели внутривенно вводилась разрешающая доза той же сыворотки. Все 10 морских свинок и 3 кролика погибли от развившегося при этом бурного анафилактического шока. Остальные 3 кролика вышли из состояния шока.

Далее, подопытной группе сенсibilизированных морских свинок и кроликов через три недели внутримышечно вводили необензиол, а затем через разные сроки внутривенно — разрешающую дозу сыворотки (через 2, 3, 5 и 7 суток). У морских свинок на седьмые сутки после инъекции необензиола введение разрешающей дозы сыворотки уже не вызвало никаких явлений анафилактического шока, а у кроликов — на четвертые-пятые сутки.

Таким образом, инъекции необензиола сенсibilизованным животным предупреждали развитие анафилактического шока, что позволяет заключить, что необензиол обладает выраженным десенсибилизирующим действием.

Neobenzinol as an Effective Means of Unspecific Desensitization

G. Kh. Lazidi

Summary

The present experimental investigation was conducted with the aim of ascertaining the therapeutic action of neobenzinol, which, according to the data of clinical observations, is a comparatively effective means for treating bronchial asthma.

The experiments were conducted on 56 guinea pigs and 26 rabbits.

Ten guinea pigs and six rabbits of the control group were sensitized by normal equine serum. Then the guinea pigs received an intravenous reacting injection of this serum after three weeks; and the rabbits, after four weeks. All ten guinea pigs and three rabbits died from the severe anaphylactic shock which developed. Three rabbits recovered from a state of severe shock.

The experimental group of sensitized guinea pigs and rabbits received an intravenous injection of neobenzinol three weeks after sensitization, and then a reacting dose was administered intravenously at various times after neobenzinol injection. In guinea pigs a reacting dose administered on the 7th day after neobenzinol injection already failed to induce any manifestations of anaphylactic shock; in rabbits, on the 4th — 5th day.

Thus, neobenzinol injections administered to sensitized animals prevented the development of anaphylactic shock, which indicates that neobenzinol has a pronounced desensitizing effect.

В
інших
тоду о
ної кри
або змі
чить пр
За
діаметр
пружен
За
точност
лена в
них з н
ків, сот
Су
типу «З
тографу
метри я
або кіл
Пр
(наприк
для під
З
тів на я
запропо
точної л
Що
кількара
ділятьс
реходим
Зв
ступені
на фотог
ній діам
обраному
ступені з

1. Б
2. К

с. Кра