

Неврогенні механізми сенсibiliзації

С. М. Павленко

Кафедра патофізіології 1-го Московського ордена Леніна
медичного інституту ім. І. М. Сеченова

Проблема реактивності, над якою в різних аспектах так багато працювали О. О. Богомолец та інші вітчизняні патофізіологи, досі залишається однією з найбільш актуальних і недосить ще вивчених проблем медицини і біології. Особливо незадовільно розроблена перша фаза імуногенезу — стадія сенсibiliзації.

Недостатня вивченість суті і механізмів сенсibiliзації пояснюється в основному величезними труднощами, що виникають в зв'язку з винятковою складністю, багатоманітністю і мінливістю цього явища. Відомо, що сенсibiliзація пов'язана з дуже тонкими і динамічними зрушеннями життєдіяльності організму, виявлення яких звичайно сполучене із значними методичними труднощами. Тривалість і ступінь вираженості сенсibiliзації дуже варіабельна, що залежить від поєднання принаймні трьох фактів:

- 1) вихідного стану організму, який піддають сенсibiliзації;
- 2) якісних особливостей і сили застосовуваного антигенного подразника;
- 3) умов, в яких перебуває організм в процесі становлення і розвитку сенсibiliзації (наприклад, харчовий раціон, температурний фактор, вплив лікарських речовин тощо).

Проблема ускладнюється ще й тим, що антигенні подразники, спричиняючи імуногенну перебудову організму, змінюють його реактивність і щодо ряду неантигенних факторів (наприклад, деяких лікарських і харчових речовин, променевої енергії, зміни температури і т. ін.).

Сказане, звичайно, далеко не вичерпує усієї складності даної проблеми.

В останні роки в нашій лабораторії проводяться дослідження, мета яких полягає у з'ясуванні механізмів сенсibiliзації з позицій павловського нервізму. Велику увагу ми приділяємо вивченню впливу на організм антигену, який ми розглядаємо як своєрідний «код», здатний викликати у реципієнта складну перебудову у відповідності з біологічними особливостями даного організму та з закладеною в «коді» (антигені) «кількістю інформації».

Виходячи з основних положень кібернетики про зв'язок, управління і контроль будь-якої саморегульованої системи, до якої належить і тваринний організм, явище сенсibiliзації можна собі уявити як процес інформації, що виходить від кодованого сигналу, який надійшов в організм, тобто від специфічного антигену.

Є підстава припустити, що у відповідності з «теорією інформації»

К. Шеннона кодове значення антигену передається у дискретній формі у вигляді тих чи інших двоїчних знаків. При цьому основними каналами кібернетичного зв'язку є нервові шляхи з їх незмірно більш високою лабільністю у порівнянні з іншими структурами і середовищами організму.

Ця робоча гіпотеза дала нам підставу припустити, що введення антигену в організм уже найближчим часом викликає такі нервово-трофічні зрушення, які можна вловити у вигляді електродинамічних змін, у нервових структурах різних рівнів.

Для перевірки цієї гіпотези наш співробітник В. Г. Філімонов провів осцилографічні дослідження електричної активності кори головного мозку, гіпоталамічної ділянки і лівого шийного вагуса у кроликів в умовах хронічного досліду.

Біоструми кори головного мозку (ЕКоГ) знімали з лівої премоторної зони за допомогою біполярних електродів (нержавіюча сталь і АҚР-7), накладених на тверду мозкову оболонку. Біоструми гіпоталамічної ділянки (ЕГГ) знімали з лівого ядра заглибними біполярними електродами (з константану і полістиролу). Біоструми вагуса (ЕНГ) знімали за розробленим В. Г. Філімоновим методом за допомогою біполярних електродів з платини, нейлону і поліетилену, вживлених у лівий стовбур шийного вагуса трохи нижче від гортані. Одночасно у піддослідних тварин знімали електрокардіограми (ЕКГ) — в другому відведенні.

Вивченню електричної активності різних рівнів нервової системи при імунотропному процесі присвячено чимало праць. Такого роду дослідження в різних варіантах провадили Л. Є. Хозак (1953), П. А. Байдаков (1958), П. В. Глазиріна (1957), В. І. Кисельова (1956—1958), В. С. Мац-Росинська (1957), К. А. Єлізарова (1954), Д. Д. Шапіро (1958), Сантиваньї і Філіпп (1958), Фрік (1957) та ін. Проте значна більшість цих досліджень була проведена в умовах гострого досліду. Автори, як правило, вивчали електричну динаміку будь-якого одного рівня нервової системи, найчастіше кори або підкорки. Такого ж роду комплексного дослідження одночасно трьох рівнів нервової системи в хронічному досліді, яке провів В. Г. Філімонов, у літературі нам знайти не вдалося.

Експериментальні тварини (25 кроликів, вагою близько 2,5 кг) в дослідях В. Г. Філімонова були сенсibilізовані триразовим введенням нормальної кінської сироватки по 0,2 мл на 1 кг ваги з інтервалом у два дні. ЕКоГ і ЕГГ вивчали в умовах впливу на тварин мерехтливого світла наростаючої інтенсивності за методом М. Н. Ліванова. Перед сенсibilізацією у всіх тварин протягом 1—1,5 міс. вивчали фон, який для кожної тварини, як правило, був сталим.

В процесі сенсibilізації під впливом кожного введення антигену в електричній динаміці досліджуваних відділів нервової системи спостерігались істотні фазові зміни. Так, уже буквально через 20 хв. сенсibilізуюча доза антигену викликає значну зміну ЕКоГ, ЕГГ і ЕНГ. Ці зрушення поступово наростають і досягають найбільшої інтенсивності через 2—2,5 год.

В наступні дні зазначені зміни зменшуються, але введення чергової дози антигену знову посилює їх в ще більш різкій мірі.

При порівнянні інтенсивності реакцій в різних відділах нервової системи можна констатувати, що спочатку найбільш сильними змінами у відповідь на введення сенсibilізуючих доз антигену реагує електрична активність кори головного мозку. Це знаходить вираз у підвищенні порога збудливості, збільшенні інтенсивності реакції за рахунок десинхронізації з появою низькочастотних коливань типу α - і Δ -хвиль, у по-

довженні тривалості реакції, зміні ступеня і зменшенні тривалості післядії. До часу введення чергової сенсibilізуючої дози всі ці зміни значно зменшуються. Після введення третьої дози антигену зазначені зрушення електричної активності ЕКоГ тривають значно довше, інтенсивність їх поступово зменшується лише через п'ять-шість днів. В дальшому протягом усього періоду сенсibilізації вони мало чим відрізняються від фону.

Динаміка ЕГГ має іншу характеристику. Після другої і третьої ін'єкції антигену максимум електричної активності гіпоталамуса припадає на перші години і на другий день. В наступні дні ці зрушення трохи зменшуються, але все ж залишаються чітко вираженими, не наближаючись до фонових протягом тривалого періоду сенсibilізації — до 60 днів і більше.

Наявність сенсibilізації у піддослідних тварин в дальшому перевіряли введенням їм розв'язувальної дози антигену, яка викликала у кроликів більш або менш виражену анафілактичну реакцію.

Слід відзначити дуже важливу обставину — у окремих сенсibilізованих тварин електрична активність гіпоталамуса була виражена слабо і поверталась до вихідних показників уже на перший-другий день після введення третьої дози антигену. Розв'язувальна ін'єкція антигену не викликала у таких кроликів помітних проявів анафілактичного шоку.

Цей факт, на нашу думку, заслуговує великої уваги і потребує додаткового дослідження.

Необхідно також підкреслити, що зміни амплітуди реакції в гіпоталамусі в основному відбуваються в зв'язку з появою повільних коливань типу Δ -хвиль, частотою 3 і менше герц, які свідчать про зниження функціональної рухомості нервової тканини і, на думку ряду авторів (С. А. Чугунов, 1956; В. С. Русинов, 1958), відбивають електричну діяльність альтерованого мозку.

Наведені факти дають підставу припустити, що в гіпоталамусі протягом усього періоду сенсibilізації має місце змінена функціональна активність, яка відповідно позначається на ЕГГ.

Кора головного мозку відповідає на введення антигену більш раніми і спочатку більш вираженими змінами електричної активності, ніж гіпоталамус. Проте ці зрушення ЕКоГ не стійкі, вони швидко згасають і незабаром наближаються до показників фону. Якщо зіставити строки і динаміку розвитку ЕКоГ і ЕГГ, напрошується припущення, що електрична активність кори головного мозку, яка швидко і в інтенсивній формі розвивається після введення в організм антигену, здійснює виразний ініціальний вплив на формування і розвиток електричної динаміки гіпоталамуса. Зникнення змін в ЕКоГ незабаром після введення третьої дози антигену дає підставу зробити висновок, що головна роль у підтриманні динамічних зрушень, характерних для стану сенсibilізації організму, з цього часу переходить до гіпоталамуса.

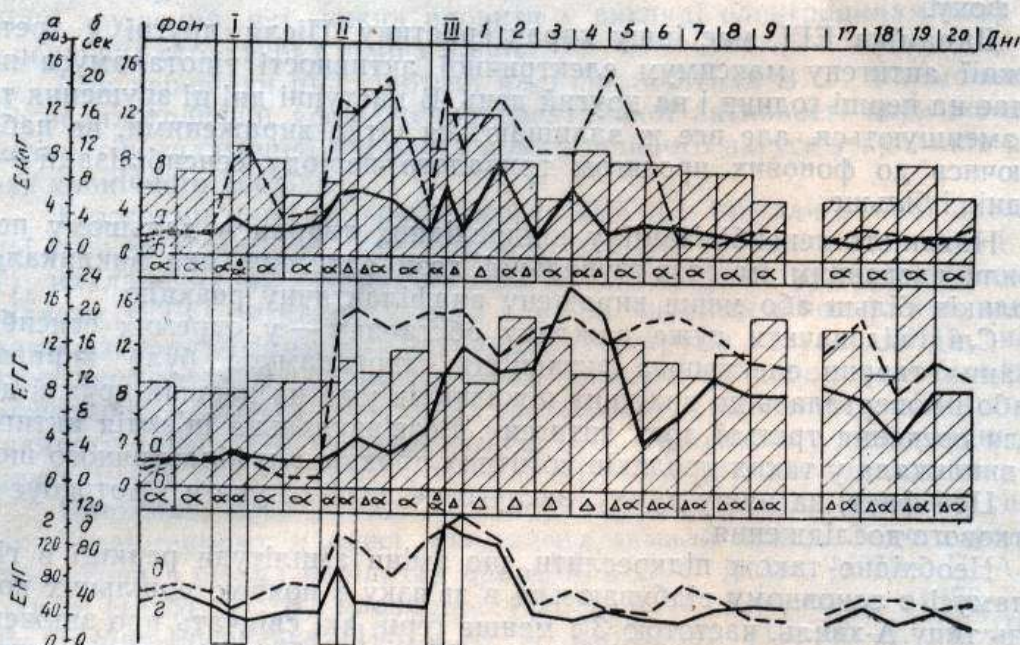
Вивчення біострумів лівого шийного стовбура вагуса показує, що в ЕНГ спостерігаються значні відхилення від фону тільки в найближчий час (один-два дні) після введення чергової сенсibilізуючої дози антигену. Ці зміни знаходять вираз у збільшенні амплітуди і частішанні імпульсації на ЕНГ. Вони нарастають від дози до дози вводжуваного антигену і є показниками збільшення інтенсивності двобічної інформації між рецепторним апаратом блукаючого нерва і центральними нервовими утвореннями. Через два-три дні після третьої ін'єкції антигену електрична активність нерва повертається до вихідного фону (див. графік).

З наведених даних В. Г. Філімонова можна зробити висновок, що

у формуванні процесу сенсibiliзації активну участь беруть різні рівні нервової системи.

Проте роль кори головного мозку, гіпоталамуса і блукаючого нерва в розвитку цього процесу не рівнозначна.

Ми вважаємо, що викладені факти підтверджують висловлене нами припущення про вплив антигену на функціональну рухомість збуд-



Зміни електрограми кори головного мозку ЕКоГ електрогіпоталамограми ЕГГ й електроенцефалограми ЕНГ в період сенсibiliзації (криві побудовані за середніми показниками, одержаними в дослідах на 18 кроликів).

На ЕКоГ і ЕГГ показані інтенсивність (а), тривалість (б) і поріг (в) реакції і частота, умовно позначена як α - 4-8 гц, Δ - менше 3 гц. На ЕНГ показані середня амплітуда (г) і середня частота (д) повторення імпульсів. Верхня горизонтальна шкала проградуїрована в днях, дні сенсibiliзації показані римськими цифрами.

ливих систем організму, яка може бути проаналізована у відповідності з правилами кібернетики.

Антиген, що надходить в організм і містить певну кількість інформації у вигляді комбінації детермінантних груп, передає свій код у канали зв'язку через периферичні сприймаючі нервові апарати, які, як відомо, характеризуються значно більш високою лабільністю, ніж клітини центральної нервової системи. Тут на вході дія подразника трансформується у нервові імпульси, які несуть інформацію про антиген і проявляються, зокрема, у формі ЕНГ. В центральних нервових утвореннях відбувається трансформація вторинного порядку. Вона пов'язана з нагромадженням («запам'ятовуванням») інформації, одержаної з периферії. Це проявляється у змінах ЕКоГ і ЕГГ. Під впливом цих змін встановлюється зворотний зв'язок центральних утворень з периферичними виконавчими органами, управління і контроль за якими здійснюють кора і гіпоталамус.

Отже, дані Філімонова дозволяють висловити припущення, що основну роль в процесі зберігання, передачі і перероблення інформації відіграє у фазі сенсibiliзації гіпоталамічна ділянка, де, як відомо, зосереджені найважливіші центри вегетативного життя і різноманітних трофічних функцій організму.

Локалізацію описаних зрушень у функції гіпоталамуса ми тепер уточнюємо.

В стадії сенсibilізації, так само як і в інші фази імунотенного процесу, всі специфічні і неспецифічні зрушення, що відбуваються в організмі, перебувають у тісному взаємозв'язку і взаємозалежності. Це неодноразово висловлюване нами положення підтверджується численними дослідженнями наших співробітників і, зокрема, даними А. Н. Меделяновського, який вивчав електричну динаміку серця у сенсibilізованих кроликів і морських свинок в різні строки двотижневого періоду сенсibilізації. Література з цього питання дуже обмежена. Можна, зокрема, вказати на дослідження Д. Н. Лазаревої (1954), яка відзначила зміну реакції серця на введення морфіну сенсibilізованим тваринам, і праці П. В. Глазиріної (1957—1959), яка встановила деякі зміни рефлекторної регуляції діяльності серця у сенсibilізованих тварин. А. Н. Меделяновський, починаючи з 1954 р., зібрав за останній час значний матеріал, який показує, що введення антигену морським свинкам і кроликам викликає у піддослідних тварин певні зміни електричної активності серця.

Найважливіші результати цих досліджень зводяться ось до чого: у кроликів, сенсibilізованих одноразовим введенням 0,1—0,3 мл кінської сироватки, спостерігається вкорочення періоду внутрішлункового проведення. Інтервал *QRS* вкорочується уже наступного дня після введення антигену. Це вкорочення залишається у більшості тварин протягом усього періоду сенсibilізації. У сенсibilізованих кроликів, як правило, відзначається збільшення амплітуди *QRS* з вираженим переважанням глибини зубця *S*. У більшості тварин, у яких згодом стався неглибокий анафілактичний шок, спостерігалось виразне зміщення осі *QRS* праворуч. У кроликів же, які згодом гинули від важкого анафілактичного шоку, спостерігалось зміщення в період сенсibilізації осі *QRS* ліворуч. Майже в усіх сенсibilізованих тварин спочатку спостерігалось нетривале збільшення амплітуди зубця *T*, а потім протягом усього наступного періоду сенсibilізації — зменшення цього показника.

Тривалість передсердно-шлуночкового проведення *PQ* на протязі періоду сенсibilізації також зазнавала значних коливань — переважно в напрямку подовження. Крім того, іноді виникали повільні періодичні коливання ізолінії ЕКГ.

Такого ж характеру зміни з незначними варіаціями спостерігались у показниках ЕКГ також у морських свинок, сенсibilізованих одноразовим введенням 0,05 мл антигену.

Слід відзначити виражену фазовість цих змін, причому найбільш яскраві зрушення у всіх показниках ЕКГ спостерігаються у кроликів.

Отже, дані А. Н. Меделяновського підтверджують висловлене нами положення: по-перше, про тісний зв'язок імунотенних зрушень з іншими змінами так званої неспецифічної реактивності, які одночасно виникають в організмі під впливом антигенного подразника; по-друге, про важливу участь нервових апаратів у різноманітних перебудовах реактивних властивостей організму.

Про серйозні зміни «неспецифічного» характеру в діяльності різних органів і систем, що виникають в організмі в стадії сенсibilізації, свідчать також дані і інших наших співробітників.

На лєнінградському пленумі Всесоюзного товариства патофізіологів (1958) я вже повідомляв про деякі результати досліджень асистента нашої кафедри І. А. Ніколаєвича. Він встановив, що сироваткова сенсibilізація собак супроводжується динамічними змінами водного діурезу,

який знижується на сьомий день, нормалізується до 14-го дня і підвищується до 21-го дня.

Спеціальні дослідження Ніколаєвича показали, що зниження водного діурезу на початку сенсibiliзації зумовлене підвищенням реабсорбції води в каналцях. Збільшення ж водного діурезу зв'язане з нормалізацією реабсорбції води й одночасним посиленням клубочкової фільтрації. В стадії сенсibiliзації значно змінюється реабсорбція іонів калію. На сьомий день після введення антигену вона знижується, а на 14-й і 21-й день підвищується. Менш значні зрушення спостерігаються в реабсорбції іонів натрію. Але й тут все ж можна відзначити деяке посилення реабсорбційного процесу на сьомий і 14-й день сенсibiliзації. Секреторна активність ниркових каналців в період сенсibiliзації на сьомий день зменшується, на 14-й день нормалізується і до 21-го дня підвищується. У переважній більшості випадків ефективний плазмострумін в період сенсibiliзації у піддослідних собак сповільнюється, вміст же фільтраційної фракції, як правило, збільшується.

Наведені дані дозволяють зробити висновок, що при сироватковій сенсibiliзації у собак спостерігаються значні зміни різних сторін діяльності нирок, які вказують на посилення пресорних реакцій ниркових судин і на фазовий характер зрушень у реабсорбційній і секреторній активності каналців.

Цікаві дані з цього питання були також одержані нашим аспірантом В. С. Гігаурі спільно з студенткою Є. П. Сомовою. За допомогою гістохімічних методів вони вивчали вміст і розподіл фракцій білка і глікогену в печінці морських свинок при сенсibiliзації та анафілактичному шоку.

Це питання висвітлене в літературі недостатньо. В. Єлін (1930, 1938), вивчаючи вміст глікогену в печінці недосконалим методом Бреста, відзначив збільшення кількості глікогену в печінці при сироватковій сенсibiliзації і зменшення його вмісту при шоку.

Аналогічні результати одержав і Елбед. Д. О. Альперн і З. Н. Пошелюжна (1935) показали, що при сенсibiliзації вміст глікогену в печінці послідовно зменшується, а при шоку його падіння виражене ще сильніше. М. М. Сиротинін, Єлін, а потім О'Нейль і Монвар показали, що вміст глікогену в печінці при шоку значно зменшується уже через 15—30 хв. Але С. Г. Генес і Е. Л. Ліпкінд на підставі своїх даних прийшли до висновку, що анафілактичний шок ніяк не впливає на вміст глікогену в печінці.

Отже, наявні нечисленні літературні дані з цього питання дуже суперечливі, що, очевидно, пояснюється різними методами і неоднаковою постановкою експериментів, проведених різними авторами.

В. С. Гігаурі та Є. П. Сомова сенсibiliзували морських свинок одноразовим введенням кінської сироватки з розрахунку 0,0015 на 1 кг ваги. Через 14 днів у тварин викликали анафілактичний шок внутрішньою ін'єкцією тієї самої сироватки в дозі 0,003 мл на 1 кг ваги тварини. Різні кусочки, взяті з печінки даної тварини, були досліджені на білки, що містять триптофан, гістидин і тирозин (за методом Данієллі) і на глікоген (за методом Шабадаша).

Гігаурі і Сомова встановили, що вже через дві доби після введення антигену спостерігається зменшення кількості брилок досліджуваного білка в цитоплазмі печінкових клітин і явне зниження інтенсивності гістохімічної реакції. На восьму добу сенсibiliзації досліджувані білки розміщуються ближче до оболонки клітин, причому відзначається перерозподіл. У пізніші строки розвитку сенсibiliзації спостерігається дальше зменшення кількості брилок. При смертельному анафілактичному

шоку кількість білкових брилок у печінкових клітинах зменшується ще більше, хоч інтенсивність гістохімічної реакції при цьому практично не змінюється.

Ці ж автори встановили, що в перші дні після введення морським свинкам сенсibilізуючої дози антигену кількість глікогену в печінці помітно зменшується. В міру розвитку сенсibilізації інтенсивність гістохімічної реакції продовжує прогресивно знижуватись. На 14-й день після введення сенсibilізуючої дози антигену глікоген виявляється далеко не в усіх печінкових клітинах. Нарешті, при анафілактичному шоку кількість глікогену ще більше зменшується, при цьому відзначаються цілі ділянки печінки, зовсім вільні від глікогену.

Узагальнюючи усе викладене вище, можна зробити висновок, що стадія сенсibilізації є наслідком глибоких змін функціональної рухомості різних збудливих систем організму. Ці зміни розвиваються в основному рефлекторним шляхом і характеризують складну перебудову реактивності організму на основі глибоких нервово-трофічних зрушень.

ЛІТЕРАТУРА

- Байдаков П. А., Труды Воронеж. мед. ин-та, 30, 1958, с. 85.
Глазырина П. В., Сб. трудов Челябин. мед. ин-та, 1957, с. 31; Автореф. канд. дисс., 1958.
Елизарова К. А., Тезисы докл. и рефер. XIV сессии Одесс. научно-исслед. психоневрол. ин-та, 1955, с. 52.
Елин В., Журн. микробиол. т. 10, в. 2, 1930, с. 194; Физиол. журн. СССР, т. 24, в. 5, 1938.
Киселева В. И., Труды отчетн. научн. конфер. Ростов н/Д мед. ин-та, 1957, с. 45; Матер. 2-го Пленума Сибир. фил. Всесоюзного об-ва патофизиологов, Чита, 1958, с. 54.
Лазарева Д. Н., Журн. фармакол. и токсикол., 17, 2, 1954, с. 3.
Меделяновский А. Н., Тезисы докл. 2-й Всесоюзной конфер. патофизиол., Киев, 1956, с. 250; Клини. мед., 34, 1, 1957, с. 12; Докл. I научн. конфер. аспирантов и ординаторов I Москов. мед. ин-та, М., 1957, с. 46.
Мац-Россинская В. С., Канд. дисс. Харьков, 1957.
Русинов В. С., 3-я объедин. конфер. Ин-та неврологии АМН СССР и Ин-та мозга, М., 1958.
Сиротинин Н. Н., К вопросу о механизме аллергии, Киев, 1938, с. 80.
Хозак Л. Е., Журн. высшей нервн. деят. им. И. П. Павлова, т. III, в. I, с. 144.
Чугунов С. А., Клини. электроэнцефалография, Медгиз, М., 1956.
Frick E., Dtsch. med. Wochenschr., 82, N 52, 1957, S. 2229.

Неврогенные механизмы сенсibilизации

С. М. Павленко

Кафедра патофизиологии I Московского медицинского института
им. И. П. Сеченова

Резюме

В статье изложены материалы по изучению первой фазы иммуногенеза — стадии сенсibilизации. Автор рассматривает иммуногенную реактивность с позиций павловского нервизма, причем высказывает предположение, что иммуногенные сдвиги происходят в неразрывной связи и взаимодействии с другими формами реактивности организма.

Антиген, по мнению автора, является своеобразным «кодом», несущим в себе определенные «количества информации», которая реализуется в организме в соответствии с правилами кибернетики, в основном по каналам нервных связей. В подтверждение этого положения автор приводит экспериментальные материалы о влиянии антигена на изменение электрической активности различных участков нервной системы.