

Морфологічні зміни центральної та периферичної нервової системи під впливом аміназину в залежності від віку

Є. І. Чайка, Ю. С. Козачук

Кафедра патологічної анатомії Київського медичного інституту
ім. акад. О. О. Богомольця

Лікування аміназином широко застосовується в медичній практиці. Аміназин та його аналоги спочатку використовували як наркотичні засоби, що посилюють гіпотермію (Лобарі, Хюгенар). Вони виявились речовинами, під впливом яких стан так званої «штучної зимової сплячки» виникає вже при порівняно незначному зниженні температури (до $31-28^{\circ}$). Таке охолодження дозволяє запобігти тим негативним ускладненням, які виникають при глибокому охолодженні організму. Введення в практику такого виду наркозу спочатку було зустрінuto з великим інтересом, і хірурги почали широко використовувати аміназин з метою зменшення ступеня гіпотермії. Але Бігелов дуже скоро після введення в практику аміназину підкреслював, що аміназин викликає не «штучну зимову сплячку», а є нейротропною отрутою. Бігелов вважає, що зменшення температури до 28° навряд чи може само по собі викликати зміни, характерні для гіпотермії.

В своїх раніше опублікованих дослідженнях з гіпотермії і порівняльної оцінки впливу нейроплегіків і гангліоблокаторів ми встановили, що зміни обміну речовин внутрішніх органів, характерні для гіпотермії, при застосуванні різних, навіть токсичних доз цих речовин, не помічаються. Нема ні патологічного ожиріння, ані порушення обміну глікогену, які так характерні для вираженої гіпотермії.

Дослідження різних авторів по-різному трактували вплив аміназину. Одні дослідники (Курвуазьє) вважали аміназин синергістом барбітуратів, які пригнічують нервову систему (нейроплегічна дія). Веезе вважає, що крім літичної дії на ганглії цей препарат здійснює гальмуючий вплив на центральну нервову систему. С. Я. Арбузов, П. К. Дяченко і Ю. М. Шанін, які визнають нейроплегічну і гангліоблокуючу дію аміназину, водночас підкреслювали його антигістамінну дію. Отже, на основі фізіологічних досліджень слід вважати аміназин мультілокатором. Але до цього часу у фармакологів нема єдиної думки з питання про місце прикладання дії аміназину. Х'юдорбо заперечує нейроплегічну дію аміназину і вважає, що він гальмує передачу подразнень у гангліях і закінченнях симпатичної нервової системи на ефектори. Малорні (1954), М. Д. Машковський і С. С. Ліberman, А. І. Полежаева (1955) вважають, що аміназин в основному має гангліоблокуючу і симпатиколітичну дію.

Прагнучи з'ясувати питання про дію аміназину морфологічним шляхом, ми провели дослідження центральної та периферичної нервової системи і внутрішніх органів у тварин, яким були введені токсичні дози

аміназину, ведені в д. Піддослід. баки.

В резу. переносити проти твер. мову спля. Н. В. Лау. ніж дорос. морфологі. водного і. у нервовій. інтоксикац. Вивчаючи. ми не мог. дає в око. ляються у. більш-мен. різний сту. гали ураж. залежності. рактризув. менш легк. появою гр.

Для ві. вчали ган. нах мали в. вій системі. одних твар. вої системі. спостерігал. Закономірн. сплетення. також не.

Щоб г. щенятах ві. чи простеж. три серії. 2,5 мг/кг. Д. вчення його. стосовується. спастичний. торних ве. гангліях, п. порушення.

У пер. що здійсн. використан. сьомий, де. назину. Не. рин минул. ні для токс. ведених до. Вони харав.

аміназину, починаючи з 10 мг на 1 кг ваги і менше. Досліди були проведені в лабораторії М. М. Сиротиніна під керівництвом Н. В. Лауер. Піддослідними тваринами були щенята віком до 1,5 міс. і дорослі собаки.

В результаті досліджень було встановлено, що щенята значно гірше переносять введення аміназину, ніж дорослі собаки. Все це свідчить проти твердження, що аміназин є засобом, який спричиняє штучну зимову сплячку. В своїх раніше проведених працях М. М. Сиротинін і Н. В. Лауер довели, що щенята переносять гіпотермію значно краще, ніж дорослі собаки. Другим доказом цього положення є відсутність морфологічних ознак порушення обмінних процесів (жирового, вуглеводного і частково білкового), які характерні для гіпотермії. Крім змін у нервовій системі, у тварин як загиблих, так і вбитих в стані тяжкої інтоксикації, закономірних змін внутрішніх органів не спостерігається. Вивчаючи топічно морфологічні зміни в центральній нервовій системі, ми не могли відзначити будь-якої чіткої закономірності. Але все ж впадає в око, що ці зміни мають вогнищевий характер. Іноді вони проявляються у вигляді дрібних осередків у центральній нервовій системі більш-менш однаковим ураженням усіх клітин, часто ж можна бачити різний ступінь ураження окремих клітин. Значно частіше ми спостерігали ураження клітин Пуркіньє. Морфологічні зміни варіювали в залежності від ступеня інтоксикації. При тяжких отруєннях вони характеризувались цитолізом і набряканням нервових клітин, при більш-менш легких формах отруєння — тигролізом, частіше центральним і появою грубої зернистості Ніссля.

Для вивчення гангліозних клітин у периферичних гангліях ми вивчали *gangl. nodosum* і сонячне сплетення. Зміни в гангліозних клітинах мали в цих вузлах такий самий характер, як і в центральній нервовій системі, причому привертає до себе увагу, що при тій самій дозі у одних тварин більше були уражені нервові клітини центральної нервової системи, у інших — ганглії. На відростках нервових клітин часто спостерігались набряки нейроплазми з виникненням кугель-феномена. Закономірних відмінностей у зміні клітин *gangl. nodosum* і сонячного сплетення нам встановити не вдалось. Ураження рецепторних апаратів також не виявлене.

Щоб глибше вивчити вплив аміназину, ми поставили досліди на 15 щенятах віком від 12 днів до 1,5 міс. і на 10 дорослих собаках. Прагнучи простежити за динамікою розвитку морфологічних змін, ми провели три серії дослідів. Доза введенного аміназину варіювала від 10 до 2,5 мг/кг. Деяким тваринам ми повторно вводили аміназин з метою вивчення його пролонгованої дії. Як відомо, аміназин в малих дозах застосовується в психіатричній, а також у педіатричній практиці як антиспастичний засіб. Цими дослідями ми прагнули встановити вплив повторних введень аміназину, а також характер регенераторних змін у гангліях, припускаючи можливість гіперплазії дендритів з наступним порушенням міжнейронних зв'язків.

У першій серії дослідів ми застосовували дозу 10 мг/кг як високу, що здійснює різкий токсичний вплив на організм тварин. Нами були використані троє щенят віком 12, 24 і 36 днів. Щенята були вбиті на сьомий, дев'ятий і дванадцятий день після одноразового введення аміназину. Незважаючи на те, що між введенням аміназину і смертю тварин минуло багато часу, ми все ж виявили дуже різкі зміни, характерні для токсичних доз (до 30 мг/кг), застосованих нами в раніше проведених дослідях при вивченні впливу аміназину на дорослих собак. Вони характеризувались тільки дещо меншою інтенсивністю і поширен-

ням. Так само, як і в попередніх дослідах, значних змін внутрішніх органів не помічалось. Лише у одного щеняти можна було відзначити часткову дистрофію печінки і нирок. В центральній нервовій системі всіх трьох щенят були виявлені більш різкі зміни, ніж у периферичних гангліях. Одному щеняті віком 36 днів аміназин був введений повторно в

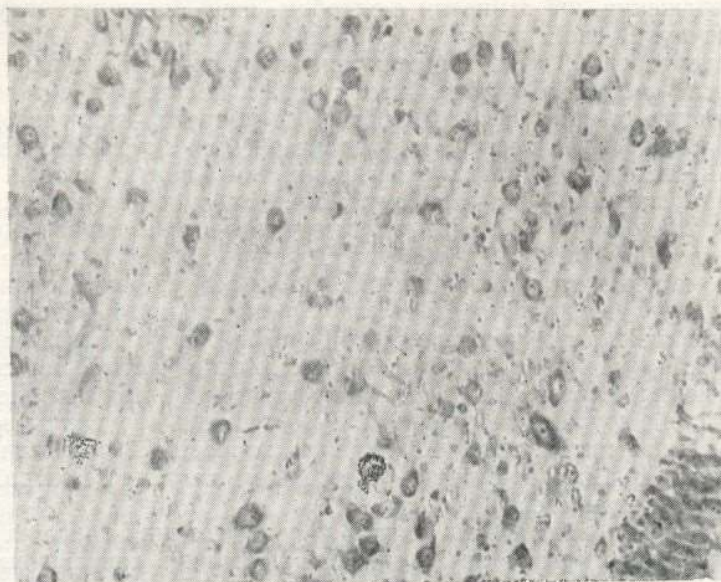


Рис. 1. Щеня № 6. Вік 12 днів. Повторне введення аміназину в дозі 10 мг/кг. Вбите через 12 днів. Пікноз і хроматоз у нервових клітинах мозочка.

Мікрофото. Об. 40, ок. 10.

дозі 10 мг/кг (двічі з перервою в дев'ять днів). Щеня було вбите на 20-й день після повторного введення. Ураження центральної нервової системи у цього щеняти було виражене більш різко і мало більшу поширеність, ніж у тварин, яким аміназин був введений одноразово. Якщо у перших двох переважали зміни, що нагадували функціональне подразнення гангліозних клітин кори і полягали в укрупненні субстанції Ніссля, перинуклеарному, а іноді і тотальному тигролізі, і лише окремі клітини були в стані різкого набряку і цитолізу, то у третього щеняти явища цитолізу з появою клітин-тіней мали більш поширений і виражений характер. У всіх трьох щенят відзначались різкі зміни клітин Пуркінє. В гангліозних клітинах сонячного сплетення ми спостерігали лише нерівномірний розподіл зернистості Ніссля і явища тигролізу. Впадає в око, що незважаючи на різко виражену дистрофію клітин кори головного мозку і клітин Пуркінє, реакції від глії, навіть при значному подовженні часу від першого введення аміназину до закінчення досліджу, нам встановити не вдалося.

В наступній серії дослідів було використано 10 щенят, з них троє віком 12 днів і решта — віком 36 днів. Аміназин вводили в дозі 5 мг/кг; для вивчення впливу повторного введення аміназину в двох випадках препарат був введений двічі. З трьох щенят 12-денного віку два загинули через дві доби після впорскування. Решта були вбиті в різні строки з метою вивчення динаміки впливу аміназину на нервову

систему. Вира не спостерігал аміназину, б ральній нерво явити будь-я

Рис. 2
ну вер

нервів нам в випадках бу дані. В ганг виражений т клітин в корі сті такого ос виявили. В п виражений п значались рі нервових клі і кугель-фен ких різких З цього мож аміназином, слідах, очер аміназину. В системі мали її поширення пінь ураженн феричних ган гангліях бул мі. В ганглія зміни відрос

систему. Вираженої дистрофії внутрішніх органів у жодного щеняти ми не спостерігали. У двох щенят, які загинули незабаром після введення аміназину, були знайдені різко виражені патологічні зміни як у центральній нервовій системі, так і в периферичних гангліях, причому виявити будь-які відміни в ураженні вузлів блукаючого і симпатичного

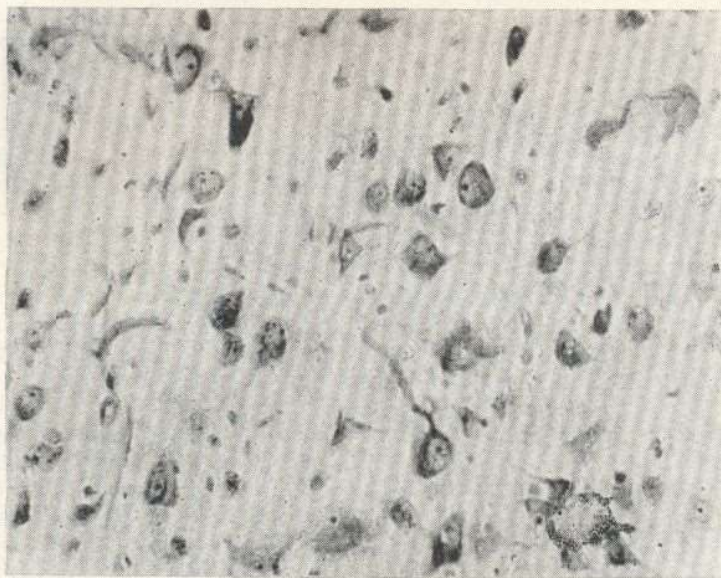


Рис. 2. Щеня № 30. Вік 1,5 міс. Повторне введення аміназину в яремну вену в дозі 5 мг/кг. Вбите через одну добу. Пікноз і укрупнення ніссльовської субстанції. Осередковий цитоліз.

Мікрофото. Об. 40, ок. 10.

нервів нам не вдалося. Оскільки патологоанатомічна картина в обох випадках була загалом однакова, ми дозволимо собі навести сумарні дані. В гангліозних клітинах центральної нервової системи був різко виражений тигроліз. Виявлені значні островці дистрофії гангліозних клітин в корі головного мозку і клітин Пуркінє. Топічної закономірності такого осередкового ураження центральної нервової системи ми не виявили. В цих островцях була значна кількість «клітин-тіней» і чітко виражений цитоліз, зрідка з наявністю нейронофагії. В гангліях відзначались різко виражена дисхромія нейронів, тигроліз і вакуолізація нервових клітин, цитоліз, розпад синапсів, поява напливів нейроплазми і кугель-феноменів. Але в проведених нами інших серіях дослідів ми таких різких змін клітин і їх відростків у жодного щеняти не помічали. З цього можна зробити висновок, що щенята гинули внаслідок отруєння аміназином, а не від випадкової причини. Тяжкі зміни в цих двох дослідках, очевидно, залежать від індивідуальної чутливості до аміназину. В решті дослідів цієї серії зміни в центральній нервовій системі мали такий самий характер, як і в попередній серії, але ступінь її поширення і вираженості був менший. Впадає в око неоднаковий ступінь ураження в кожному досліді центральної нервової системи і периферичних гангліїв. Так в семи випадках з десяти зміни в периферичних гангліях були більш різко виражені, ніж у центральній нервовій системі. В гангліях поряд з ураженням нейронів майже завжди відзначались зміни відростків, починаючи від появи напливів нейроплазми і до їх

док цих експериментів ми могли констатувати, що зміни в центральній і периферичній нервовій системі, хоч в цілому і відповідають закономірностям, характерним для щенят, але значно слабше виражені. В основному доводилось спостерігати зміни стану субстанції Ніссля від грубої зернистості до перинуклеарного, рідше повного тигролізу. Більш глибоких змін ми не виявили. При застосуванні менших доз морфологічних змін у трьох собак ми не встановили.

Висновки

1. При введенні аміназину щенятам і дорослим собакам відзначаються зміни в гангліозних клітинах кори головного мозку, клітинах Пуркінє і периферичних нервових вузлах.
2. Щенята віком від 12 днів до 1,5 міс. гірше переносять введення аміназину, ніж дорослі собаки, хоч в основному локалізація уражень має той самий характер.
3. Зміни в гангліозних клітинах мають вогнищевий характер з нерівномірним ураженням окремих клітин.
4. Інтенсивність ураження нервових клітин наростає від змін субстанції Ніссля, близьких до звичайних фізіологічних змін, і до глибокого ураження клітин, яке межує з їх некробіозом.
5. При одноразовому введенні щенятам аміназину в дозах 10 і 5 мг/кг часто протягом 10—15 днів спостерігаються слідові реакції.
6. Повторні введення щенятам аміназину в дозі 5 мг/кг викликають тяжчі зміни, ніж одноразове введення.

ЛІТЕРАТУРА

- Арбузов С. Я., Дяченко П. К., Шанин Ю. Н., Вестник хирургии им. И. И. Грекова, № 7, 1955.
 Машковский М. Д., Либерман С. С., Полежаева А. И., Фармакология и токсикология, 18, 1, 1955.
 Biegelow W. J., Ann. Surg., v. 132, N 2, 1950; Am. J. Physiol., v. 160, 1950.
 Courvoisier S., Arch. int. Pharmacodyn. 92, 1953, 305.
 Huidobro F., Arch. internat. Pharmacodyn., 98, N 3, 1954, 306.
 Laborit H., Huguenard P., Pratique de L'hibernotherapie en chirurgie et en medicine, Paris, 1954; Presse med., 61, N 49, 1953, 1029; Гибнація в мед. практиці (пер. с франц.) Медгиз, 1956.
 Laborit H., Arch. exp. Pathol. und Pharm., 222, N 1—2, 1954, 41.
 Malorny J., Arch. exp. Pathol. u. Pharm., 222, 1954, 73.

Надійшла до редакції
1.X 1960 р.

Морфологические изменения центральной и периферической нервной системы под влиянием аминазина в зависимости от возраста

Е. И. Чайка, Ю. С. Козачук

Кафедра патологической анатомии Киевского медицинского института
им. акад. А. А. Богомольца

Резюме

В своих прошлых работах нам удалось установить широкий диапазон действия аминазина как нейроплегика и ганглиоблокатора. Эта работа предпринята с целью уточнения влияния аминазина на обменные процессы при так называемой «искусственной спячке».

Работами Н. В. Лауэр, Н. Н. Сиротинина установлено, что щенки лучше переносят гипотермию, чем взрослые собаки. Мы поставили опыты в целях изучения влияния аминазина на щенков и взрослых собак. Как и в прошлых работах, кроме внутренних органов, мы исследовали периферическую и центральную нервную системы. Щенки были взяты в возрасте от 12 дней до 1,5 мес., взрослые собаки служили контролем. Мы заведомо применяли высокие дозы аминазина, чтобы получить более выраженные морфологические изменения.

Всего в опыте было использовано 15 щенков и 10 взрослых собак. Доза вводимого аминазина в различных сериях варьировала от 10 до 2,5 мг/кг. С целью продления действия препарата некоторым собакам аминазин вводили повторно. В первой серии три щенка получили 10 мг/кг аминазина. Эти животные были убиты в разные сроки — от 7 до 12 дней. Даже в поздние сроки были обнаружены резкие дегенеративные изменения как в клетках центральной нервной системы, так и в периферических ганглиях. Изменения соответствовали тем, которые в прошлых работах мы находили у взрослых собак, получавших аминазин в дозе 20 мг/кг. Во внутренних органах изменений, характерных для гипотермии (исчезновение гликогена, ожирение печени), мы не находили.

В опытах второй серии было использовано 10 щенков, которым вводили по 5 мг/кг аминазина. Из трех щенков 12-дневного возраста двое погибли после введения аминазина. Остальные животные были убиты в различные сроки. И в этой серии опытов мы часто наблюдали деструктивные изменения нервных клеток вплоть до очагового цитолиза. Применение еще меньших доз (2,5 мг/кг) вызывало только дисхромиию. Морфологические изменения нервных клеток у взрослых собак даже при введении 20 мг/кг аминазина были выражены очень слабо. Щенки переносят введение аминазина более тяжело, чем взрослые собаки, в то время как гипотермию значительно лучше. Вряд ли введение нейроплегических средств можно называть «искусственной зимней спячкой».

Morphological Changes in the Central and Peripheral Nervous System under the Effect of Aminazine, Depending on Age

E. I. Chaika and Y. S. Kazachuk

Department of pathological anatomy of the A. A. Bogomoletz Medical Institute of Kiev

Summary

On administering aminazine to puppies and adult dogs acute morphological changes are noted in the ganglionic cells of the cerebral cortex, the Purkinje cells and the peripheral nerve ganglia. Puppies at the age of 12 days to 1.5 months are less tolerant to aminazine administration than adult dogs. Administering 5 mg/kg of aminazine to puppies induces the same changes as 20 mg/kg to an adult dog. The morphological changes of the nerve cells have a wide range — from changes of Nissle's substance to focal cytolysis of the nerve cells. Even with a single administration of aminazine in doses of 5—10 mg/kg after-reactions may be observed in the course of 10—15 days.

До питання

Кафедра

Питання про часу ще лишаються. Велику увагу ним нервів з м. О. О. Богомолец будові і фізіологичному організмі. кових залоз встановлено.

Питання про розв'язане і лише.

Джерела інформації надниркових залоз: дженню іннервації (1953). Аферентні ссавців, за даними Леску (1957), здатні спинного мозку (1956—1957, кової та мозкових надниркові залози структури містять мікроанглії, які ричелюлярними русла. Були такі у піддослідних тварин нервових і діафрагмою, а також. Встановлено, що блукаючими нервами.

Прагнучи деталізувати препарати препаратування під контролем дегенерації при тій поперековій у 8 собак, а також при вадилась у рівній кількості. Експериментальні різань. Вивчали при