

Функціональні зміни організму під впливом застосування антиваріальної та антитестикулярної цитотоксичних сироваток у віковому розрізі

Ю. О. Спасокукоцький

Лабораторія по вивченню дії біологічно активних речовин Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР, Київ

Питання про можливість цілеспрямовано впливати на життєдіяльність клітин і на функції організму з вичерпною чіткістю поставив І. І. Мечников, висунувши його як цілком реальну і перспективну наукову проблему. «Це таке ж наукове питання, — писав він, — як і багато інших». При цьому Мечников підкреслював, що розв'язання цього завдання полегшується відкриттям сироваток, які впливають специфічно на різні елементи і системи організму. Концепція про можливість активно й ефективно впливати на життєві функції організму була розвинута в працях О. О. Богомольця та О. В. Нагорного.

В світлі сказаного набуває особливого значення вивчення властивостей і дії біологічно активних речовин, які дозволяють впливати на життєдіяльність організму і в ряді випадків викликати в ньому спрямовані зміни.

До групи біологічно активних речовин, цілеспрямовано застосовуваних в експерименті і в клінічній практиці для впливу на реактивність і функції організму на молекулярному, клітинному і системному рівні, належать речовини органічного (біологічного) походження, що являють собою субстрати тваринної або рослинної природи.

До числа специфічно діючих біологічно активних речовин належать імунні цитотоксичні сироватки, які спрямовано впливають на стан і функції відповідних тканин і органів.

Протягом багатьох років (1937—1963) автор разом із співробітниками нашої лабораторії вивчав фізіологічну дію біологічно активних речовин (ізогенна кров, кровозамінники, антиретикулярна цитотоксична сироватка — АЦС). Дослідження провадились у віковому розрізі в експерименті і в клініці. За цей час був нагромаджений та узагальнений великий матеріал про вплив зазначених подразників на реактивність і функції організму. Одержані нові дані про механізм дії цих подразників і розроблені найбільш раціональні методи їх застосування розділено і в поєднанні одного з одним. Так було встановлено, що у віковому розрізі в умовах норми застосування біологічно активних речовин з метою стимуляції реактивності і життєздатності організму найбільш показано в похилому і старечому віці. На ранніх етапах постембріонального розвитку відсутність стимулюючого ефекту зумовлюється недостатньою диференціацією реагуючих систем. В молодому ж і зрілому віці в нормі, при наявності високої реактивності даліше

її підвищення шляхом застосування стимулюючих засобів досягається важко і, що особливо важливо, часто спостерігається протилежний ефект пригнічення відповідних функціональних систем внаслідок їх надмірного подразнення і наступного виснаження.

Ці дані вказують на те, що в тих випадках, коли спрямоване використання біологічно активних речовин обирається як метод продовження життя, їх треба застосовувати з моменту початку зниження активності функціональних систем в результаті вікових змін. Для людини таким періодом може бути вік у 45—50—55 років. Починаючи з цього періоду систематичне, ритмічне і строго дозоване застосування біологічно активних речовин у поєднанні з іншими засобами і має служити методом активної профілактики передчасного старіння і віддалення природної — фізіологічної старості. Водночас одержані нами дані цілком переконливо свідчать про те, що і у людей віком 80—90 років функціональні системи зберігають здатність позитивно реагувати на дію різних біологічно активних речовин.

Здатність давати досить адекватні виражені реакції під впливом відповідних стимулюючих речовин ми спостерігали й у осіб віком 90—100 років. Це переконливо вказує на те, що й у такому віці при фізіологічній старості життєві сили ще не вичерпані в повній мірі. Це відкриває нові перспективи для успішної боротьби за довголіття. В усякому разі це свідчить про те, що біологічно активні речовини можна і треба застосовувати не тільки з метою профілактики старіння, а й для підвищення життєстійкості організму при старості, яка вже настала.

Наш досвід вивчення і застосування антиретиккулярної цитотоксичної сироватки (АЦС) показав, що підвищення функцій системи сполучної тканини під впливом специфічної дії малих доз цієї сироватки веде до поліпшення функціонального стану інших систем і життєдіяльності всього організму. Зокрема, в старечому віці поліпшувалися функція системи кровотворення, вища нервова діяльність, спостерігалися сприятливі зрушення в основному обміні і білкових фракцій сироватки крові в напрямі їх «змолодження». Не підлягає сумніву, що ці сприятливі зрушення були зумовлені покращанням трофічної, пластичної і захисної функцій системи сполучної тканини, що опосередковувалось на рівні всього організму завдяки функціональному зв'язку між усіма його системами.

Проте все це ні в якій мірі не виключає можливості впливати більш ефективно на функцію різних фізіологічних систем і органів шляхом безпосереднього впливу на них відповідними специфічними цитотоксичними сироватками.

Виходячи з цих міркувань, ми вирішили включити до нашого комплексу спрямованого впливу цитотоксичними сироватками на функції організму та його життєдіяльність — сироватки, які впливають на функції ендокринної системи. При цьому, урахуовуючи роль статевих залоз у розвитку організму та в його старінні, ми насамперед приступили до вивчення дії антиоваріальної та антиестигулярної цитотоксичних сироваток (АОЦС і АТЦС). Основним нашим завданням при цьому було розширення діапазону впливів на функціональні системи організму, тим більше, що нами був уже нагромаджений досвід сполученого застосування біологічно активних речовин.

Експериментальне вивчення цього питання було здійснене шляхом комплексних досліджень із застосуванням фізіологічних і гістологічних методів, а також методу культур тканин. Всі досліді були проведені у віковому розрізі. Піддослідними тваринами служили білі щури віком від 6 до 30 місяців. У контрольних дослідіах в строго тотожних умовах за допомогою однакових методів вивчали відповідні показ-

ники в умовах застосування нормальної (не цитотоксичної) сироватки кроликів, імунізацією яких одержували досліджувані цитотоксичні сироватки. Крім того, як основний контроль в аналогічних дослідах вивчали дію антиретиккулярної цитотоксичної сироватки (АЦС), одержану шляхом імунізації кроликів антигеном із селезінки та кісткового мозку білих щурів.

Застосовані методи дослідження дозволили нам при розв'язанні одного питання — про спрямовані зміни в організмі під впливом цитосироваток — одержати дані на різних рівнях: на рівні клітин, тканин і органів, на рівні життєвих функцій всього організму в цілому.

Вивчення структурних і функціональних змін на різних рівнях, відповідні контролю і ведення досліджень у віковому аспекті давали можливість виявити наявність органоспецифічної дії АОЦС і АТЦС, простежити за інтенсивністю змін, що настали, і кінцевий результат складної біологічної реакції всього організму у відповідь на ці зміни.

В наших дослідах ми вважали необхідним впливати на всі структурні компоненти статевих залоз і тим самим на їх функціональний стан в цілому. В зв'язку з цим АОЦС і АТЦС (так само, як і АЦС) одержували імунізацією тварин (кроликів) шляхом внутрішньовенних ін'єкцій водних суспензій тканин усього статевого органа білих щурів.

Проте в процесі наших досліджень ми прийшли до необхідності застосувати для одержання цитотоксичних сироваток новий метод імунізації. Відомо, що для одержання цитотоксичних сироваток звичайним методом застосовуються повторні парентеральні введення антигену, які проводять в наростаючих дозах з чотирьох до семи і більше разів в три- та чотириденним інтервалами між ін'єкціями. Підставою для застосування такої схеми служить уявлення про недостатню активність тканинних антигенів, що викликає необхідність повторних їх введень з вказаними інтервалами, що забезпечує оптимальні умови для здійснення антигенного подразнення. Водночас досвід показав, що при такому методі імунізації після четвертої і навіть третьої ін'єкції антигену часто розвивається анафілактичний шок, який нерідко закінчується загибеллю тварини, яку піддають імунізації. Ми вже давно мали можливість в цьому переконатись. Крім того, тоді ж нами було встановлено, що коли тварина після розвитку шоку і залишилась в живих, то в неї падає титр утворених цитотоксинів одночасно з падінням комплементарного титру. При цьому виявилось, що можуть розвинутиись приховані шоки, які не проявляються клінічно, але також призводять до падіння титру цитотоксинів*. Остання обставина звичайно не враховується при імунізації, метою якої є одержання цитотоксичних сироваток. Далі виявилось, що в цих випадках наступні введення антигену, також супроводжуючись прихованими шоками і падінням титру цитотоксинів, часто поєднуються з стійким функціональним пригніченням елементів системи сполучної тканини, які є продуцентами антитіл, тобто цитотоксинів. В результаті дана тварина надовго втрачає здатність виробляти антитіла і на тривалий час вибуває з ладу як донор для одержання цитотоксичних сироваток.

Отже, з'ясувалось, що при повторних введеннях антигену процеси анафілактизації та імунізації розвиваються одночасно, що зумовлює складний комплекс взаємовідношень між цими явищами, облік яких необхідний при одержанні цитотоксичних сироваток.

В дальшому, вивчаючи прояв так званого неінфекційного імунитету, ми переконалися, що при одномоментному введенні відповідних тканинних антигенів або інших біологічно активних речовин (ізоген-

* Ю. О. Спасокукоцький, Функціональні зміни ФССТ при алергії та їх роль у патогенезі алергічних процесів. Дисерт., 1942.

ної крові, кровозамінників) можна домогтися чітко вираженої (часто більш інтенсивної) стимуляції функцій системи сполучної тканини, навіть якщо цьому передують короточасна фаза пригнічення.

Встановивши, що одномоментне, без тривалих інтервалів, введення тканинних гетерогенних субстратів веде до підвищення функціонального стану системи сполучної тканини, ми прийшли до висновку, що цей процес має сприяти і виробленню цитотоксинів.

Ці дані та міркування і з'явилися відповідним пунктом при виробленні нового методу імунізації, названого нами «експресним», не анафілактичним методом одержання цитотоксичних сироваток.

В основу цього методу ми поклали одномоментне парентеральне введення антигену, тобто введення відповідних тканин на протязі одного періоду часу (моменту) без тривалих інтервалів, а саме роблять три внутрішні ін'єкції водносолевой витяжки (центрифугату) відповідної тканини — антигену. Ці ін'єкції провадяться з інтервалами в один день між ними. Отже, весь цикл імунізації триває п'ять днів. В результаті остання (третья) імунізуюча ін'єкція провадиться через період (чотири дні), під час якого ще не встигають утворитись антитіла і виникнути стан сенсibiliзації. Ось чому ця третя ін'єкція не може виконати дію розривальної ін'єкції і призвести до виникнення анафілактичного шоку.

Наш досвід показав, що такої одномоментної імунізації — на протязі п'яти днів — виявляється досить, щоб зумовити виражене імуногенне подразнення і утворення (через певний період після третьої ін'єкції антигену) цитотоксинів необхідного титру. Більш того, при цьому, крім того, що усувається можливість загибелі тварин від анафілактичного шоку, ще створюються умови для одержання цитотоксинів більш високого титру, ніж при звичайному методі, при якому при найстисліших строках (три ін'єкції через три дні) процес імунізації триває дев'ять днів — час, достатній для виникнення сенсibiliзації. Всім, хто виготовляє цитотоксичні сироватки, відомо, що цього часу звичайно виявляється досить, щоб після третьої ін'єкції розвинулась анафілактична реакція, часто у вигляді гострого анафілактичного шоку. Але відомо також і те, що найбільш ефективним режимом імунізації повторними введеннями антигену для одержання цитотоксичних сироваток є введення антигену не менше чотирьох-п'яти разів. А це при триденних інтервалах становить уже 13—14 днів. Згідно же з принципом забезпечення найбільшого імуногенного подразнення, при такій схемі імунізації інтервали між ін'єкціями мають становити не менше трьох днів, причому чотириденний інтервал, у відповідності з цим принципом, вважається більш ефективним.

Що ж до дозування антигену, то спочатку, застосовуючи новий метод, ми користувались тією самою дозировкою, як і при звичайному методі, тобто при першій ін'єкції брали одну частину антигену, при другій — півтори і при третій — дві частини.

У ваговому відношенні в наших дослідах при одержанні АЦС, АОЦС, АТЦС це становило: на першу ін'єкцію тканини — 0,2—1,0 г, на другу — 0,3—1,5 г, на третю — 0,4—2,0 г (при звичайному методі на четверту і наступні ін'єкції — 0,3—1,0—0,4—1,5 г).

В дальшому, порівнявши ефективність кількох варіантів одномоментної імунізації, ми переконались у тому, що додержання одностороннього інтервалу між ін'єкціями і наростаючі дози антигену при кожному новому його введенні, не забезпечує кращих результатів. Ураховавши і в цьому випадку наш досвід застосування біологічно активних речовин (згідно з яким при повторних введеннях більш виражений

стимулюючий ефект настає при дії подразника в низхідних дозах) і значення фактора одномоментного введення, ми, застосовуючи «експресний» метод імунізації, додержуємось тепер такої схеми: три ін'єкції антигену щодня в низхідних дозах, тобто при першій ін'єкції вводять дві частини антигену, при другій — півтори частини і при третій — одну частину. Пробне визначення титру сироватки провадиться через вісім-дев'ять днів.

Таблиця 1

Титри цитотоксичних сироваток (АТЦС, АОЦС, АЦС), одержаних звичайним і експресним методом імунізації кроликів відповідних органів білих щурів

Сироватка	Звичайний метод		Експресний метод з висхідними дозами		Експресний метод з низхідними дозами	
	№ дослі-ду	Титр сироватки	№ дослі-ду	Титр сироватки	№ дослі-ду	Титр сироватки
АТЦС	1	1 : 160	11	1 : 800	21	1 : 1200
»	2	1 : 320	12	1 : 400	22	1 : 400
»	3	1 : 160	13	1 : 320	23	1 : 400
»	4	1 : 800	14	1 : 320*	24	1 : 640
»	5	1 : 640	15	1 : 640*	25	1 : 320
»	6	1 : 320	16	1 : 200	26	1 : 640
»	7	1 : 200	17	1 : 400	27	1 : 800
»	8	1 : 400	18	1 : 160	28	1 : 640
»	9	1 : 640	19	1 : 400**	29	1 : 800
»	10	1 : 320	20	1 : 320	30	1 : 320
АОЦС	1	1 : 200	11	1 : 640	—	—
»	2	1 : 400	12	1 : 320	—	—
»	3	1 : 400	13	1 : 200	—	—
»	4	1 : 320	14	1 : 400	—	—
»	5	1 : 200	15	1 : 400	—	—
»	6	1 : 320	16	1 : 320	—	—
»	7	1 : 160	17	1 : 160	—	—
»	8	1 : 200	18	1 : 160	—	—
»	9	1 : 320	19	1 : 400	—	—
»	10	1 : 400	20	1 : 200	—	—
АЦС	1	1 : 320	11	1 : 800	—	—
»	2	1 : 160	12	1 : 800	—	—
»	3	1 : 320	13	1 : 400	—	—
»	4	1 : 320	14	1 : 160	—	—
»	5	1 : 800	15	1 : 320**	—	—
»	6	1 : 400	16	1 : 200	—	—
»	7	1 : 160	17	1 : 160	—	—
»	8	1 : 320	18	1 : 640	—	—
»	9	1 : 200	19	1 : 320	—	—
»	10	1 : 400	20	1 : 400	—	—

*Всі три імунізуючі ін'єкції антигену провадили під глибоким ефірним наркозом.

**Імунізуючі ін'єкції антигену провадили щодня, без одноденного інтервалу.

Порівняльні результати одержання цитотоксичних сироваток (АЦС, АОЦС і АТЦС) звичайним і «експресним» методами наведені в табл. 1. З таблиці видно, що при низхідних дозах антигену і нижня, і верхня межі титру одержаних сироваток дещо вищі, ніж при висхідних дозах антигену при звичайному та «експресному» методах.

Органну специфічність одержаних нами сироваток визначали серологічно і шляхом біологічних проб в організмі. При титруванні си-

роваток з тканинами органів, використаних як антигени для їх одержання і з тканинами гетерологічних для них органів, були одержані переконливі дані, які свідчать про наявність органної специфічності цих сироваток. Перевірені були і титри сироваток в процесі їх зберігання при температурі $+5^{\circ}\text{C}$. Встановлено, що початковий титр може не змінюватись протягом чотирьох і навіть дев'яти місяців.

Специфічну дію одержаних цитосироваток АОЦС і АТЦС в живому організмі вивчали у фізіологічному експерименті (біологічні проби) шляхом визначення показників життєдіяльності організму, найбільш характерних для змін функцій статевих залоз. При цьому передусім було досліджено вплив великих доз сироваток, які дають найбільш виражені зрушення.

Були проведені досліди з введенням статевозрілим (6—8 місяців) щурам-самкам великих доз антиоваріальної цитотоксичної сироватки (АОЦС) з урахуванням змін тіркової проби та здатності до запліднення і дітородіння. Дослід був проведений на 82 статевозрілих щурах-самках. Спостереження над тірковою пробою провадили протягом місяця до введення АОЦС, на протязі всього курсу і протягом кількох днів після його закінчення. Потім провадили пробу на запліднення, після чого дослідження тіркової проби продовжували. Із 82 щурів-самок 64 тваринам були проведені два п'ятиденних курси внутрішньовенних ін'єкцій цільної АОЦС в дозі 0,5—0,75 мл з інтервалом між курсами від п'яти днів до двох тижнів (у чотирьох щурів був проведений ще третій курс, що складався з двох ін'єкцій сироватки по 0,75 мл). У всіх щурів цієї групи спостерігалось різке порушення регулярності статевого циклу — насамперед стійке подовження інтервалів між тічками з випадінням від однієї до чотирьох тічок. Проведені в цей період проби на здатність до запліднення і дітородіння виявились негативними у 38 тварин з 64. Отже, у цих тварин сталася функціональна кастрація.

Через два-три місяці статевий цикл у ряду тварин нормалізувався, відновилась також здатність до запліднення. У чотирьох самок, яким були проведені три курси введення сироватки по 0,75 мл, порушення статевого циклу і здатності до запліднення спостерігались протягом дев'яти місяців. Органи частини цих тварин були піддані гістологічному дослідженню.

У 48 самок був проведений лише один курс семиденних ін'єкцій АОЦС по 0,5 мл. У всіх цих тварин було відзначено тимчасове, нерізка виражене порушення статевого циклу, прояви функціональної кастрації не розвинулись — усі проби на здатність до запліднення і народження потомства були позитивними.

У відповідних контрольних дослідах в аналогічних умовах була досліджена дія великих доз АЦС (15 самок) і нормальної кролячої сироватки — НКС (10 тварин). У всіх цих тварин були відзначені лише нерізка виражені без особливих закономірностей відхилення у статевому циклі. В жодному випадку не було встановлено функціональної кастрації — усі проби на здатність до запліднення і дітородіння були позитивними. Третій контрольній групі самок (10 тварин) сироватки зовсім не вводили і до них підсаджували самців на такий самий час, як і в досліді. У всіх тварин не було будь-яких порушень статевого циклу і настала вагітність.

Результати цих дослідів свідчать про те, що тіркова проба і проба на запліднення без введення АОЦС та інших сироваток незмінно виявляються позитивними. Результати досліджень із застосуванням великих доз АОЦС наведені в табл. 2.

Біологічна проба на специфічну дію в живому організмі антитес-

Таблиця 2

Результати застосування великих доз цитотоксичних сироваток у статевозрілих білих щурів віком 6—8 місяців

№ серії дослідів	Кількість тварин (самок)	Найменування сироватки та її титр	Схема введення і доза цільної сироватки	Одержані результати
	4	АОЦС 1:400	Два п'ятиденні курси ін'єкцій з інтервалом в дев'ять днів по 0,5 мл. Третій курс—дві ін'єкції по 0,75 мл.	У трьох самок різке стійке порушення статевого циклу на протязі дев'яти місяців з подовженням періоду передтічки і випадінням стадії тічки. Іноді повне припинення статевих циклів. На протязі цих дев'яти місяців відсутність вагітності при всіх пробах на запліднення (явище функціональної кастрації).
2	25	АОЦС 1:400	Два п'ятиденні курси ін'єкцій з двотижневими інтервалами по 0,75 мл.	У 22 самок явища функціональної кастрації, відсутність вагітності і потомства на протязі трьох місяців.
3	18	АОЦС 1:320	Один курс семиденних ін'єкцій через день по 0,5 мл.	У 18 самок нерізде тимчасове порушення статевого циклу. Відсутність функціональної кастрації. Всі проби на дітородіння позитивні.
4	20	АОЦС 1:320	Два п'ятиденні курси ін'єкцій з інтервалами у п'ять днів в дозі 0,5 мл.	У 6 самок явища функціональної кастрації на протязі двох місяців.
5	10	АОЦС 1:400	Два п'ятиденні курси ін'єкцій з інтервалом у сім днів в дозі 0,5 мл.	У 4 самок явища функціональної кастрації на протязі 12 місяців.
6	5	АОЦС	Два п'ятиденні курси ін'єкцій з двотижневим інтервалом в дозі 0,5—0,75 мл	У 3 самок на протязі 1,5 місяця явища функціональної кастрації.

Контрольні серії дослідів

7.	15	АЦС 1:640	Два п'ятиденні курси ін'єкцій з двотижневим інтервалом в дозі 0,5—0,75 мл.	Тимчасове (без особливих закономірностей) порушення статевого циклу з нормалізацією через десять днів. При всіх пробах на запліднення всі самки завагітніли і принесли повноцінне потомство.
8	10	НКС (нормальна кроляча сироватка)	Два п'ятиденні курси з двотижневим інтервалом в дозі 0,5—0,75 мл.	Тимчасове (без особливих закономірностей) порушення статевого циклу з нормалізацією через десять днів. При всіх пробах на запліднення всі самки принесли повноцінне потомство.
9	10		Сироватку не вводили.	Відсутність порушень у статевому циклі. При всіх пробах на запліднення всі самки завагітніли і принесли повноцінне потомство.

тикулярної цитотоксичної сироватки (АТЦС) була проведена на статевозрілих самцях (віком 6—8 місяців) в трьох серіях. У першій серії 25 самцям було проведено п'ять внутрішніх ін'єкцій щодня по 0,5 мл цільної АТЦС. У всіх цих самців на протязі одного місяця були констатовані явища функціональної кастрації. Водночас у контрольній групі (20 тварин) внутрішні ін'єкції АЦС за тією ж схемою в такій самій дозі в жодному випадку не викликали функціональної кастрації, навіть короткочасної.

В дослідах другої серії з більш жорстким впливом АТЦС, яку вводили десяти самцям внутрівено і внутрітестикулярно в тій самій дозі, розвинулись більш тривалі прояви функціональної кастрації — на протязі двох місяців. У відповідних контрольних дослідах з введенням десяти тваринам АЦС усі проби на здатність до запліднення знову незмінно були позитивними.

В третій серії дослідів у 22 самців, яким АТЦС вводили лише внутрітестикулярно, — в обидва сім'яники два дні підряд по 0,25 мл здатність до запліднення виявилась втраченою лише у дев'яти на протязі двох місяців. Тимчасом у контролі до даної серії дослідів таких явищ не було відзначено в жодному випадку.

Отже, біологічні проби із застосуванням великих доз АОЦС і АТЦС переконливо показали їх органну специфічність. При цьому було встановлено, що застосування цих сироваток може спрямовано викликати різкі порушення статевої функції аж до повного її згасання на певний час.

Ми вже згадували, що крім цих досліджень, були ще проведені гістологічні дослідження, присвячені вивченню морфологічних змін в яєчниках самок-щурів під впливом великих доз АТЦС. В основному були одержані чіткі і переконливі дані (Т. М. Зеленська), які свідчать про наявність вираженої органоспецифічної дії АОЦС і АТЦС і показують особливості їх спрямованого впливу, ступінь і характер структурних і функціональних уражень яєчників і сім'яників.

Спеціальний розділ наших комплексних досліджень був присвячений вивченню дії цих самих сироваток в культурах тканин. Цей метод дозволяє безпосередньо спостерігати зміни, що настають у тканинах в результаті прямого контакту з вводжуваними в оточуюче ці тканини середовище сироватками.

Провадилось вивчення дії АОЦС і АТЦС на культури тканин яєчника та яєчка щура. Цитотоксичні сироватки додавали в поживне середовище культур і тому дозування сироватки визначали в процентах від загальної кількості поживного середовища у флаконі. Пригнічуючий ефект давала доза в 5—20%, а стимулюючий — доза в 0,05—0,01% від кількості поживного середовища. Дослідження показали, що під впливом великих доз відповідних цитотоксичних сироваток в усіх без винятку випадках ріст досліджуваних культур пригнічується. Пригнічення росту було досить значним, становлячи в окремих випадках тільки 12—15% від росту культур в контролі. Малі дози цитотоксичних сироваток закономірно викликали стимуляцію росту відповідних тканинних культур. В окремих випадках ріст досліджуваних культур був на 66—80% більшим, ніж ріст контрольних. Введення АЦС ні у великих, ані в малих дозах не викликало в контрольних дослідах подібних змін. Ці дані, одержані на новій методичній основі, також вказують на можливість одержати спрямовану зміну відповідних біологічних субстратів і функцій в результаті специфічної дії цитотоксичних сироваток. Основні результати цих дослідів, виконаних Л. І. Барченко, детально висвітлені нею в окремому повідомленні.

Одержані у викладених вище дослідженнях результати дозволили нам перейти до вивчення впливу малих, стимулюючих доз антитестикулярної цитотоксичної сироватки (АТЦС).

Цитотоксична стимуляція функцій відповідних органів і систем показана лише при зниженні їх активності. Це зниження може статися або під впливом патологічного процесу, або в результаті вікових змін. При зниженні функції з віком застосування стимулюючих впливів має бути найбільш ефективним на початку цього процесу, коли ще не

відбулися необоротні зміни. Однак на першому етапі наших досліджень було вирішено провести досліді таким чином, щоб їх результати можна було пояснити тільки фізіологічною дією застосованої цитоток-

Таблиця 3

Результати застосування малих (стимулюючих) та збільшених доз антитестикулярної цитотоксичної сироватки (АТЦС) у старих щурів-самців віком 27—25 місяців

Вихідні дані			Методика застосування АТЦС		Результати застосування АТЦС		
№ досліді	№ тварин	Статева активність і здатність до запліднення	Доза цільної АТЦС	Схема введення АТЦС	Статева активність	Здатність до запліднення	Потомство
1	1	Відсутня	0,001 мл 1 : 800	Три ін'єкції через чотири дні на п'ятий день	Не відновилась	Не відновилась	Нема
2	2	Відсутня	0,001 мл 1 : 800	Три ін'єкції через чотири дні на п'ятий день	Відновилась	Відновилась	Повноцінне потомство
3	3	Відсутня	0,001 мл 0 : 800	Три ін'єкції через чотири дні на п'ятий	Відновилась	Не відновилась	Нема
4	4	Відсутня	0,001 мл 1 : 800	Три ін'єкції через чотири дні на п'ятий	Відновилась	Відновилась	Повноцінне потомство
5	9	Відсутня	0,001 мл 1 : 400	П'ять ін'єкцій щодня	Відновилась	Відновилась	Повноцінне потомство
6	10	Відсутня	0,001 мл 1 : 400	Чотири ін'єкції через три дні на четвертий день	Відновилась	Відновилась	Повноцінне потомство
7	11	Відсутня	0,001 мл 1 : 400	Три ін'єкції через три дні на четвертий день	Відновилась	Відновилась	Повноцінне потомство
8	12	Відсутня	0,001 мл 1 : 400	Три ін'єкції через три дні	Відновилась	Відновилась	Повноцінне потомство
9	13	Відсутня	0,001 мл 1 : 400	Три ін'єкції через три дні	Відновилась	Відновилась	Повноцінне потомство
10	14	Відсутня	0,001 мл 1 : 400	Чотири ін'єкції через три дні	Відновилась	Не відновилась	Нема

Результати застосування збільшення доз АТЦС

11	5	Відсутня	0,005 мл 1 : 800	Дві ін'єкції протягом двох днів	Відновилась	Відновилась	Повноцінне потомство
12	6	Відсутня	0,005 мл 1 : 800	Дві ін'єкції протягом двох днів	Відновилась	Не відновилась	Нема
13	7	Відсутня	0,005 мл 1 : 800	Дві ін'єкції протягом двох днів	Відновилась	Не відновилась	Нема
14	8	Відсутня	0,005 мл 1 : 800	Дві ін'єкції протягом двох днів	Відновилась	Не відновилась	Нема

сичної сироватки, а не процесів, що спонтанно відбуваються в організмі. Тому цитотоксичну стимуляцію статевої функції ми застосували у старих тварин, у яких відповідними пробами була встановлена втрата здатності до статевої діяльності та запліднення. Ці досліді були проведені на старих самцях білих щурів віком від 25 до 27 місяців. На цьому етапі дослідження ми вирішили провести експерименти саме на самцях, оскільки, за нашими даними, в сім'янику самців і в глибокій старості зберігається достатня кількість мало змінених структурних елементів, які можуть служити точкою застосування відповідних специфічних стимуляторів.

Проведені дослідження показали, що застосування малих (стимулюючих) доз АТЦС відновлює втрачену статеву активність і здатність до запліднення у старих самців (див. табл. 3). Такий ефект не був одержаний у контрольних дослідах при застосуванні в таких самих дозах АЦС і сироватки нормального кролика.

Зіставлення результатів цих дослідів з раніше одержаними даними дозволяє вважати доцільним комплексне застосування цитотоксичної стимуляції статевих залоз у поєднанні із застосуванням антиретрикулярної цитотоксичної сироватки з метою підвищення ослаблених функцій організму в похилому віці і на різних етапах старіння. Показано також поєднання цитотоксичної стимуляції з іншими біологічно активними речовинами (ізогенна кров і кровозамінники).

В цілому наведені нами результати є одним з експериментальних обґрунтувань можливості активної профілактики передчасного старіння, віддалення природної старості і підвищення життєстійкості організму при старості, яка вже настала.

Функциональные изменения организма под влиянием применения антиовариальной и антитестикулярной цитотоксических сывороток в возрастном разрезе

Ю. А. Спасокукоцкий

Лаборатория по изучению действия биологически активных веществ
Института физиологии им. А. А. Богомольца Академии наук УССР, Киев

Резюме

Экспериментальный анализ этого вопроса был осуществлен путем комплексных исследований с применением физиологических и гистологических методов, а также метода культур тканей. Все опыты проводились в возрастном разрезе на белых крысах 6—30 месяцев.

Изучение структурных и функциональных изменений на различных методических уровнях, соответствующие контроли и возрастной аспект дали возможность выявить интенсивность и направленность наступивших изменений под влиянием АОЦС и АТЦС и результат сложной биологической реакции всего организма в ответ на эти изменения.

Направленное действие полученных цитосывороток в живом организме изучалось в физиологическом эксперименте (биологические пробы) путем определения показателей жизнедеятельности организма, наиболее характерных для изменений функции половых желез. При этом в первую очередь было изучено действие больших доз сывороток, дающих наиболее выраженные сдвиги, а затем были проведены опыты с применением малых стимулирующих доз у старых самцов.

Были произведены опыты с введением половозрелым (6—8 мес.) крысам-самкам больших доз антиовариальной цитотоксической сыворотки (АОЦС) с учетом изменений течковой пробы и способности к оплодотворению и деторождению. В этих опытах у 60% самок наступила временная, но достаточно стойкая функциональная кастрация. Через два-три месяца половой цикл у ряда подопытных самок нормализовался и восстановилась способность к оплодотворению. У некоторых животных нормализации полового цикла не произошло.

Биологическая проба с применением больших доз АТЦС также четко выявила наличие органной специфичности. При этом было установлено, что применение этой сыворотки может направленно вызывать резкие нарушения половой функции, вплоть до полного ее угасания, на протяжении определенного срока.

Полученные результаты позволили нам перейти к опытам по изучению действия малых, стимулирующих доз антителикулярной цитотоксической сыворотки (АТЦС).

Хотя применение стимулирующих воздействий должно быть наиболее эффективным в начале процесса старения, когда еще не наступили необратимые изменения, мы сначала применили цитотоксическую стимуляцию половой функции у старых животных, у которых эта функция была утрачена. Эти опыты были проведены на старых самцах белых крыс в возрасте от 25 до 27 месяцев.

Проведенные исследования показали, что внутривенное применение малых (стимулирующих) доз АТЦС восстанавливает утраченную половую активность и способность к оплодотворению у старых самцов.

Сопоставление результатов этих опытов с ранее полученными данными позволяет считать целесообразным комплексное применение цитотоксической стимуляции половых желез в сочетании с применением антиретикулярной цитотоксической сыворотки для повышения ослабленных функций и тем самым жизнедеятельности всего организма в пожилом возрасте и на различных этапах старения.

В целом приведенные нами результаты являются одним из экспериментальных обоснований возможностей активной профилактики преждевременного старения, отдаления естественной старости и повышения жизнестойкости организма при уже наступившей старости.

Functional Changes in the Organism under the Effect of Directed Application of Antiovarial and Antitesticular Cytotoxic Serum with Age Considered

Y. A. Spasokukotsky

Laboratory for the study of the effect of biologically active substances
of the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology of the Academy of Sciences
of the Ukrainian SSR, Kiev

Summary

The directed action of cytosera in the living organism was studied in a physiological experiment (biological tests) by determining the viability criteria of the organism that are most typical of functional changes in the sex glands.

The investigations showed that the use of small (stimulating) doses of ATCS restores lost sexual activity and the capacity for fecundation in old males. A comparison of the result of these experiments with earlier obtained data indicates that it is expedient to apply complex cytotoxic stimulation of the glands in conjunction with the use of antireticular cytotoxic serum for raising weakened functions and, consequently, the vital activity of the entire organism in old age and at various stages of senescence. These results are experimental proof of the possibility of active preventive measures against premature senility, for postponing natural old age and raising the vital resistance of the organism when senility has already set in.