

231

**До 85-річчя
з дня народження О. О. Богомольця**

**Спрямоване застосування біологічно активних речовин
як засобів активної профілактики
передчасного старіння та підвищення життестійкості
при фізіологічному старінні**

Ю. О. Спасокукоцький

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР, Київ

Загальновизнано, що найкращим методом подовження життя є мистецтво не скорочувати його. Тому необхідно вивчити причини і механізми, які сприяють розвитку передчасного старіння, для усунення їх та виявити фактори довголіття для максимального впровадження їх в наше життя. Отже, головним напрямком у боротьбі за довголіття має бути профілактичний принцип.

Проте біологія, з'ясовуючи закони і прояви життя, фізіологія, вивчаючи функції організму, і медицина, завдання якої полягає в ліквідації явищ, які порушують нормальний перебіг життєвих процесів, завжди шукали активних методів подовження життя. А це, природно, висуває положення, за яким при відповідній ситуації в організмі слід не обмежуватися аналізом явищ, а активно в них втручатися.

Питання про можливість впливати в необхідному напрямку на життєдіяльність клітин і функцій організму з повною чіткістю поставив І. І. Мечников, висунувши його як реальну і перспективну проблему. «Це таке саме наукове питання,— писав він,— як і багато інших». Він підкреслював, що завдання це посунулось вперед відкриттям сироваток, які діють специфічно на різні елементи і системи в організмі. Концепція про можливість активно впливати на життєві функції організму була розвинута в працях О. О. Богомольця і О. В. Нагорного.

О. О. Богомольць на конференції, організованій за його ініціативою, висунув положення, що в боротьбі проти передчасного старіння організму особливого значення набувають фізіологічні фактори оновлення клітинних функцій організму. Розвиваючи цю думку і стосуючись завдань, які стоять перед сучасною медициною,— він писав, що її задачею є вишукування засобів, які, пробуджуючи у клітинах їх енергію біохімічного відродження, мобілізують власні сили організму. При цьому він вважав, що дозоване застосування таких засобів як переливання крові і різних цитотоксичних сироваток має підвищувати реактивність організму, сприяти правильному перебігу обмінних процесів та активації функцій фізіологічних систем, не виснажуючи їх. Наукове обґрунтування цієї ідеї було розвинуто в його концепції про феномен колоїдоклазії, викликаной перелитою кров'ю, та у вченні про механізм дії АЦС. Ці концепції тепер дістали дальшого розвитку як в експерименті, так і в клініці. Сама ж ідея застосування направлених впливів на організм у боротьбі за здоров'я і довголіття людини стала тепер однією з центральних задач, поставлених перед біологічною і медичною науками.

© Сп. Створено, К. АН УРСР, 1980.

На цій же конференції з проблеми генеза старості і профілактики передчасного старіння О. В. Нагорний відзначив, що «боротьба за довголіття не обмежується лише боротьбою з факторами, які вкорочують життя. Є підстави гадати,—твердив він,—що шляхом експериментальних впливів тривалість індивідуального життєвого циклу може бути значно подовжена»*.

Під терміном реактивність організму ми розуміємо такий стан організму, який зумовлює його здатність дати відповідь на вплив факторів навколишнього середовища (реактивна готовність) та властивості самої відповіді — реакції. Реактивна готовність і реакції організму визначаються станом внутрішнього середовища організму та функцією його фізіологічних систем, органів і тканин. Ці властивості реактивності організму визначаються інтегруючою функцією центральної нервової системи і нервової системи в цілому. Реактивні здатності усього організму, об'єднані інтегруючою функцією нервової системи, слід трактувати як загальну реактивність організму. Водночас у цій загальній реактивності велике значення має реактивність окремих фізіологічних систем — місцева реактивність. Навіть у рамках однієї фізіологічної системи можливі різні стани реактивності окремих її розділів. Наприклад підвищена канцеролітична активність при одночасно зниженій вбирній здатності системи сполучної тканини.

Проте слід пам'ятати, що спеціалізовані функції органів та фізіологічних систем не завжди зумовлюють і характеризують відповідну реактивну готовність і реакцію на шкідливість. Водночас зібраний за багато років фактичний матеріал свідчить про те, що в організмі є фізіологічна система, яка виконує дуже важливі «робочі функції» (О. О. Богомолець), які в аспекті спеціалізації фізіологічних систем можна назвати функціями реактивності організму. Це макрофагічна система І. І. Мечникова, ретикуло-ендотеліальна система Ашофа і Ландау та в більш широкому об'ємі — фізіологічна система сполучної тканини О. О. Богомольця (ФССТ), яка включає поняття про дві перші системи. Ось чому, коли йдеться про дослідження реактивності організму, то при цьому, як раніше, так і тепер, по суті мають на увазі дослідження таких функцій системи сполучної тканини, як її захисна функція, вбирна і трофічна, функція гематопаренхіматозного бар'єру і, нарешті, пластична функція, яка відіграє важливу роль у процесах кровотворення і регенерації тканин в умовах норми і патології.

У світлі викладеного особливого значення набуває вивчення властивостей і впливу біологічно активних речовин. Вивчення властивостей і впливу на організм біологічно активних речовин, як самостійна галузь науки,—це актуальний і перспективний напрямок сучасної біології і медицини. Важливість досліджень у даному напрямку дедалі привертає все більшу увагу.

До групи біологічно активних речовин, які направлено застосовують для впливу на функцію органів і систем, належать речовини органічного (біогенного) походження, які є субстратом тваринної або рослинної природи, здатні вступати у взаємодію із тканинами організму, зумовлюючи певні біологічні зрушення, і впливати таким чином на його фізіологічні процеси. Ці особливості і властивості біологічно активних речовин дозволяють впливати на життєдіяльність організму в цілому і викликати в ньому, в ряді випадків, спрямовані зміни.

Біологічно активні речовини можуть бути гетерогенної та ізогенної природи, що певним чином зумовлює характер біологічного впливу.

* Сб.: Старість, К., АН УССР, 1940.

Проте механізми дії одних біологічно активних речовин (як гетерогенної, так і ізогенної природи) можуть бути результатом загальнобіологічного впливу, властивого багатьом біологічним подразникам, тоді як інші механізми можуть зумовлюватися лише певною речовиною за рахунок притаманної лише йому властивості.

Інакше кажучи, одні біологічно активні речовини діють неспецифічно (наприклад, перелита кров, кровозамінники тощо), інші — специфічно (наприклад, антигени, імунні сироватки, гормони, вітаміни тощо).

До особливостей біологічного впливу гетерогенних біологічно активних речовин належать їх антигенна активність, яка зумовлює як імуногенні, так і анафілактогенні їх властивості. Зміни реактивності організму під впливом антигенних властивостей біологічно активних речовин належать до явищ, які об'єднуються під терміном «алергія» і підпорядкованим цьому терміну поняттям — імунітет і анафілаксія.

Комплекс питань, підпорядкованих поняттю алергії, настільки складний і має таке спеціальне теоретичне і практичне значення, що він виділений у самостійний розділ біологічної і медичної наук. У самостійний розділ науки виділений також інфекційний імунітет, в рамках якого вивчають вплив таких біологічно активних речовин, як токсини і протидіючі їм антибіотики.

Гормони також належать до компетенції самостійної науки — ендокринології і підпорядкованої їй функції гормонотерапії. Те саме стосується і вітамінів.

Таким чином коло вивчення і застосування біологічно активних речовин поза межами згаданих спеціальних розділів науки все більше обмежується. Проте широкий фронт досліджень, присвячених вивченню змін реактивності організму і направлених змін на неї, виявив ряд явищ і факторів, що мають самостійне значення і не укладаються в рамки інфекційного імунітету та анафілаксії. Ці явища і фактори об'єднуються тепер у понятті неінфекційного або ще ширше — неспецифічного імунітету, що має на увазі наявність реактивних здатностей організму, його метаболізму і резистентності, не пов'язаних з впливом антигенного та інфекційного начал (первинна реактивність за М. М. Сиротиніним). А це у свою чергу теоретично обумовлює вивчення впливу і застосування біологічно активних речовин неінфекційної природи, які впливають на реактивність організму, на його фізіологічні системи та фізіологічні процеси поза межами специфічної алергії та інфекційного імунітету.

До таких біологічно активних речовин, застосовуваних для спрямованого впливу на організм у рамках неінфекційного імунітету, належать ізогенна кров, кровозамінники та імунні цитотоксичні сироватки. Механізм дії перелитої крові та кровозамінників визначається їх неспецифічним впливом на кров, яка є внутрішнім середовищем організму, а також на метаболізм і функціональний стан тканин і органів, тоді як в основі впливу цитотоксичних сироваток лежать каталітичні процеси як результат специфічної взаємодії між цитотоксинами і відповідними клітинними елементами. Це дає можливість специфічно впливати на органи і фізіологічні системи, застосовуючи комплекси цитотоксинів (які містяться в одній сироватці), що впливають на відповідні комплекси клітинних елементів, і викликати таким чином спрямовані зміни у необхідному напрямку.

Практично такі біологічно активні речовини, як ізогенна кров, кровозамінники і цитотоксичні сироватки застосовуються по трьох основних напрямках, чим визначаються основні показання до їх призначення:

1. Застосування для підвищення реактивних здатностей організму, його життєдіяльності та життєстійкості в умовах практичної норми організму. Показанням до застосування такого роду біологічно активних речовин без вираженої патології служить зниження реактивності і життєдіяльності організму в результаті вікових змін. У певних випадках ці впливи можна трактувати як активну профілактику передчасної старості і методи, що сприяють підвищенню життєдіяльності та життєздатності при фізіологічній старості.

2. Застосування для боротьби з наслідками гострих патологічних процесів, які приводять до різкого порушення фізіологічної рівноваги і життєдіяльності організму, що саме по суті стає причинним моментом, викликаючи тяжкі ураження або смерть (гостра крововтрата, шоки різного походження, променеві ураження тощо). Такого роду впливи можна трактувати як причинно-патогенетичне лікування.

3. Застосування для підвищення реактивних здатностей організму, знижених в результаті патологічного процесу, який не супроводжується катастрофічним порушенням фізіологічної рівноваги: застосування у порядку патогенетичного лікування, зокрема і при передчасній (патологічній) старості.

Отже, ми бачимо, що згадані нами біологічно активні речовини мають дістати широке застосування в геріатрії. Ми гадаємо, що основним завданням геріатрії має бути боротьба за нормалізацію обмінних та інших фізіологічних процесів, боротьба за нормальний індивідуальний розвиток на заключних його етапах. Геріатричні засоби — це засоби, які впливають не на збудника хвороби або патологічний субстрат, а на біологічний субстрат на різному рівні його організації у живому організмі: на молекулярному і клітинному рівні, на рівні тканин, органів і функціональних систем. Завдяки інтегруючій діяльності нервової системи та внутрішніх середовищ, зрушення, що настають під впливом біологічно активних речовин (БАР) проявляються і на рівні цілого організму, змінюючи його реактивність та життєдіяльність.

Ось чому прикладом істинно геріатричних впливів слід вважати переливання крові та кровозамінників, що діють на молекулярному рівні, поліпшуючи функціональний стан біологічних як у рідких середовищах організму (внутрішнє середовище), так і в його клітинних елементах та органах. До істинно геріатричних засобів належать також направлене застосування специфічних цитотоксичних сироваток, біогенних стимуляторів за Філатовим та інших тканинних препаратів, гормонів і вітамінів та інших агентів (наприклад, O_2), спроможних підвищити життєздатність та життєстійкість організму у похилому і старечому віці. Сюди ж слід віднести і фізичні впливи (зокрема і оперативні), що сприяють виникненню в організмі біологічно активних речовин і поліпшенню його функцій.

Встановлено, що специфічна дія таких біологічно активних речовин, як АЦС, викликає безпосередню реакцію нервової системи, що у великих дозах (навіть при одноразовому введенні) приводить до розвитку цитотоксичного шоку (Ю. О. Спасокукоцький). Зміни, одержані під впливом відповідної цитосироватки в одному ендокринному органі, супроводжуються функціональними змінами в іншому.

Так, останнім часом в нашій лабораторії Н. І. Панченко (1964) виявила певні зміни функції кори надниркових залоз у статевозрілих і старих тварин під впливом антикортико-супраренальної цитосироватки (АКСРЦС). Цікаво, що під впливом на сім'яники шляхом ін'єкцій великих доз антитестиккулярної цитотоксичної сироватки (АТЦС) були одержані функціональні зміни кори надниркових залоз. Проте гормо-

нальні зрушення, що настали при цьому, були протилежного характеру: стимулюючий ефект замість пригнічуючого. Вплив же АТЦС на рівні цілого організму проявлявся у змінах функції запліднення і дітородіння (Спасокукоцький з співавторами, 1963—1964). Ці дані були одержані при вивченні змін, що настають у відповідних клітинах і органах, гістологічним методом (Т. М. Зеленська) та методом тканинних культур (Л. І. Барченко), а також у фізіологічному експерименті на цілому організмі. При цьому у старих самців, які втратили статеву активність і здатність до запліднення, ця здатність була відновлена, і від них у статевозрілих самок було одержано повноцінне потомство*.

Ми гадаємо, що аналогічні результати (стимуляцію реактивних здатностей організму) можна одержати і при спрямованому застосуванні біогенних стимуляторів (за Філатовим) та інших тканинних препаратів, хоч механізм біологічної дії тут і не тотожний (відсутність дії протиклітинних імунних антитіл — цитотоксинів).

Щодо внутрішньо введених біологічно активних рідин (розчинів), таких як ізогенна кров, плазма, білкові кровозамінники, то механізм їх дії має свої особливості. Тут з одного боку відбувається безпосередня дія введеної колоїдної системи на біоколоїди фізіологічних рідин і всіх тканин рециєнта (автоматичний вплив за І. П. Павловим), а з другого — виникають рефлекторні впливи, які викликають зміни в органах в зв'язку з імпульсами, спрямованими по аферентних і еферентних шляхах. Ще О. О. Богомолець з співробітниками показали, що комплекс цих процесів веде до вивільнення клітинної плазми від інертних малолабільних міцел, що поряд з виникаючими впливами стимулюючого характеру підвищує життєздатність організму на всіх рівнях його організації. Ці ефекти мають особливе значення при ослабленні функцій в зв'язку з старінням і тому їм слід приділити особливу увагу в аспекті геріатрії.

Автор цієї статті разом з співробітниками керованої ним лабораторії (1945—1963) вивчав фізіологічний вплив біологічно активних речовин (ізогенна кров, кровозамінники, антиретиккулярна цитотоксична сироватка — АЦС та інші цитотоксичні сироватки). Дослідження проводились у віковому аспекті, в експерименті та в клініці.

В результаті досліджень встановлено ряд закономірностей і ефектів впливу, що характеризують зміни реактивності системи сполучної тканини під впливом АЦС, ізогенної крові, білкових кровозамінників. Цими дослідженнями була встановлена спостережувана в умовах нормального організму двофазна дія згаданих біологічних подразників, застосовуваних у середніх та великих дозах. Ця двофазна дія характеризується початковою фазою пригнічення, яка через кілька днів змінюється фазою стимуляції реактивних здатностей організму. Отже, було встановлено, що після застосування ізогенної крові, її замінників та АЦС у середніх і великих дозах стимулюючий ефект проявляється не відразу, а через певний період часу. Це має велике не лише теоретичне, а й практичне значення, тому що вказує на необхідність зробити відповідний інтервал між двома застосуваннями даних речовин, — якщо було необхідно їх вводити у середніх або великих дозах. У протилежному разі може виникнути стійке пригнічення. У дальшому особливості дії цих біологічно активних речовин на фізіологічну систему сполучної тканини вивчали у віковому аспекті.

Проведені нами з співробітниками експериментальні дослідження у віковому розрізі показали, що реактивність системи сполучної

* Ю. О. Спасокукоцький — Фізіол. журн. АН УРСР, 1964, 6.

тканини безпосередньо після народження та у ранньому дитячому віці перебуває майже на тому ж рівні, що і у старому віці (рис. 1).

Потім було встановлено, що у віковому аспекті в умовах норми застосування біологічно активних речовин (ізогенної крові, АЦС та інших цитосироваток) для стимуляції реактивності і життєздатності організму найбільш показане у похилому і старечому віці. Ці дані бу-

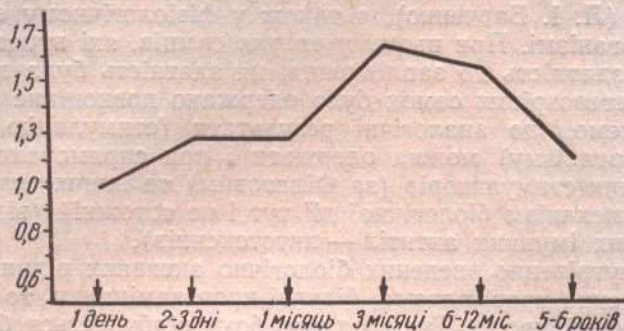


Рис. 1. Канцеролітична активність сироватки крові у кроликів на різних етапах індивідуального розвитку.

По вертикалі показники канцеролітичного коефіцієнта.

ли ще одним підтвердженням необхідності застосовувати АЦС (та інші БАР) під контролем відповідних тестів та доцільності зменшення доз при кожній новій ін'єкції.

Аналіз одержаних при цьому даних показує, що у ранньому дитячому віці відсутність стимулюючого ефекту від застосування біоло-

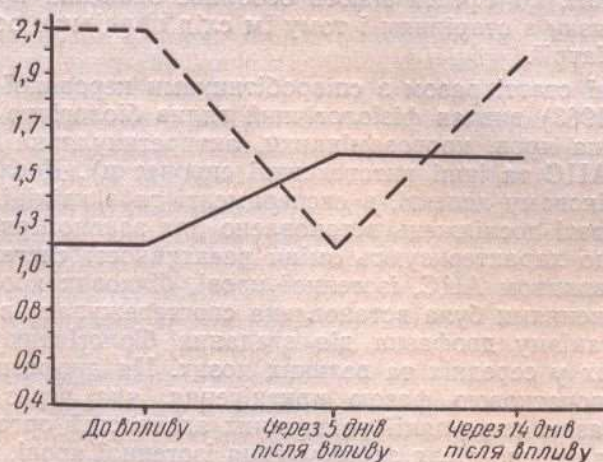


Рис. 2. Динаміка QL у молодих і старих кроликів після переливання крові.

Суцільна лінія — кролики 4—5 місяців, штрихова — 6—12 років.

гічно активних речовин зумовлена відсутністю або слабким розвитком відповідних механізмів (які надалі розвиваються в міру росту організму). У молодому та зрілому віці у нормі, при наявності високої реактивності, дальше її підвищення шляхом застосування стимулюючих засобів досягається дуже важко і, що особливо важливо, часто спостерігається протилежний ефект — функціональне пригнічення біологічних та утворюваних ними функціональних систем внаслідок їх переподразнення і дальшого виснаження (рис. 2).

Ці дані свідчать про те, що там, де направлене застосування біологічно активних речовин обирається як метод подовження життя (в умовах практичної норми), їх слід застосовувати з моменту початку зниження активності біологічних та функціональних систем в результаті вікових змін. Для людини таким періодом може бути вік 45—50—55 років. Починаючи з цього віку, періодичне, строго дозоване застосування біологічно активних речовин в поєднанні з іншими засобами має служити методом активної профілактики передчасного старіння і віддалення природної старості.

Вивчення і застосування антиретиккулярної цитотоксичної сироватки (АЦС) показало, що підвищення функцій системи сполучної тканини під впливом специфічної дії малих доз цієї сироватки веде до поліпшення функціонального стану інших систем та життєдіяльності усього організму. Зокрема, у похилому віці поліпшувалась функція системи кровотворення, вищої нервової діяльності, спостерігались сприятливі впливи з боку основного обміну та білкових фракцій сироватки крові у бік їх «омолодження». Безсумнівно, ці сприятливі зрушення були зумовлені поліпшенням трофічної, пластичної та захисної функцій системи сполучної тканини, що давало сприятливі результати на рівні усього організму завдяки функціональному зв'язку між усіма системами.

Було вивчено вплив повторних ін'єкцій АЦС і трансфузій ізогенної крові на функціональний стан системи сполучної тканини та загальну реактивність організму, в тому числі і реактивність нервової системи. Загальноклінічне дослідження обслідуваних здійснювалось співробітниками клінік під керівництвом академіка Б. М. Маньковського і професора Ф. Я. Примака.

Курс АЦС складався з трьох підшкірних ін'єкцій з чотириденними інтервалами, АЦС застосовували у розведенні 1 : 10 (у фізіологічному розчині) у зменшуваних дозах: 0,75 мл, 0,5 мл, 0,3 мл. Ізогенну консервовану кров переливали в дозі від 25 мл до 100 мл, частіше дворазово, найчастіше з чотириденними інтервалами. Між курсом АЦС і переливанням крові витримували інтервал від двох до трьох тижнів. Застосування згаданих біологічних подразників поєднувалось з вдиханням повітря, збагаченого киснем (утилізація якого після проведених курсів посилювалась) і застосуванням відповідних (по показанням) вітамінів.

В результаті було встановлено, що старечий організм при фізіологічній старості, навіть у віці від 75—100 р. і більше зберігає здатність реагувати на вплив біологічно активних речовин. При оптимальних умовах (правильне дозування і методика застосування БАР під контролем функціональних проб з урахуванням вихідного стану пацієнта) показники реактивних здатностей організму підвищуються до нижньої границі норми, властивій людині середнього віку. Так підвищувались показники природних, зокрема і гетерофільних антитіл, опсонічної, фагоцитарної і канцеролітичної активності сироватки крові, вбирної здатності елементів сполучної тканини, а також такі показники, як кількість моноцитів і лімфоцитів та моноцитарний індекс. Поліпшувалось самопочуття, сон (зникнення старечого безсоння), апетит, м'язова сила. Стійкість ефекту коливалась від двох тижнів до двох років.

Проте сприятливі результати впливу АЦС для всього організму ні в якій мірі не виключають можливості впливати більш ефективно на функцію різних фізіологічних систем і органів шляхом безпосереднього впливу на них іншими відповідними специфічними цитотоксичними сироватками. Беручи до уваги роль статевих залоз у розвитку організму

та в його старінні, ми передусім приступили до вивчення впливу антиваріальної цитотоксичної сироватки (АОЦС). Водночас вивчали вплив антитестикулярної цитотоксичної сироватки (АТЦС).

Ми гадаємо, що нема потреби пояснити, що підвищення статевої функції, тим більше при старості, не є самоціллю цих дослідів. Їх мета, — впливаючи на одну з найважливіших ланок ендокринної регуляції, підвищити (в рамках фізіологічної норми для даного віку) життєздатність усього організму. Проведені дослідження показали, що застосування великих доз АОЦС і АТЦС викликає ураження відповідних клітинних елементів і органів, тоді як введення малих (стимулюючих) доз АТЦС відновлює втрачену статеву активність і здатність до запліднення. Цей ефект не було одержано в контрольних дослідах при застосуванні в тих же дозах АТЦС і сироватки нормальної тварини. Зіставлення результатів цих дослідів з раніше одержаними даними ставить питання про доцільність комплексного застосування цитотоксичної стимуляції статевих залоз в поєднанні із застосуванням антиретикулярної цитотоксичної сироватки для підвищення ослаблених функцій організму у похилому віці та на різних етапах старіння.

Особливу увагу слід приділити принципам застосування біологічно активних речовин. Як уже було відзначено, показанням до застосування біологічно активної речовини має бути наявність зниженого функціонального стану реагуючих систем, на який даний агент впливає. Нормальний вихідний стан робить його призначення недоцільним. Якщо у процесі застосування настає нормалізація функціонального стану, то даліше введення (з метою стимуляції) відміняється, тому що воно, як правило, дає протилежний ефект — пригнічення внаслідок переподразнення і далшого виснаження реагуючого біологічного субстрату. Вирішальне значення має дозування речовини при повторному її введенні. Слід брати до уваги явище внутрішнього дозування подразника, за яким даліше введення біологічно активного агента спричиняє більш сильний вплив, ніж попереднє його застосування у тій самій дозі. Справа в тому, що перше введення агента у малій дозі підвищує чутливість відповідних біологічних елементів до повторного його введення. Тому введення біологічно активних речовин з метою стимуляції слід здійснювати у низхідних (а не збільшуваних) дозах. Наприклад, у клініці АЦС у розведенні 1:10 дорослим людям найдоцільніше вводити в дозах 0,75 мл, 0,5 мл, 0,3 мл, а старим людям найдоцільніше — 0,5 мл, 0,3 мл, 0,2 мл. Можна збільшити кількість ін'єкцій до чотирьох-п'яти, але при цьому відповідно зменшити дози.

Отже, ми бачимо, що основним завданням, яке стоїть перед геріатрією є відшукування засобів, які, пробуджуючи у клітинах їх енергію біохімічного відродження, активуючи їх здатність до регенерації і самовідродження, мобілізують власні сили організму в цілому. Згадані властивості біологічно активних речовин дають ці можливості. Але їх застосування має ґрунтуватися на даних вікової фізіології про біологічні і фізіологічні особливості природного старіння і механізми передчасної старості.

Застосуванню цих засобів мають передувати дослідження, які дозволяють судити про стан функціональних систем і вихідної реактивності даного індивідуума. Саме ж застосування біологічно активних речовин слід здійснювати під контролем функціональних проб (тестів).

Все сказане диктувало і диктує необхідність розгорнутого вивчення в експерименті механізму дії біологічно активних речовин, питань дозування і принципів їх застосування і, нарешті, аналізу результатів, одержаних у клініці.

До питання про патогенез і клініку уражень гіпоталамуса

О. Ф. Макаrenchенко, Г. Д. Динабург, Б. А. Ройтуб, М. Л. Горбач,
А. Д. Лауга, Л. Б. Клебанова

Відділ нейрофізіології і неврології

Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР, Київ

Складністю і багатогранністю функціональної діяльності гіпоталамуса зумовлюється різноманітність його патологічного стану і клінічного прояву цієї патології, всебічно охопленої в класифікації, запропонованій М. І. Гращенковим [6, 7].

Проте патогенез клінічної симптоматики при ураженні гіпоталамуса не досить з'ясований. Пристосованість процесу до тієї чи іншої локалізації не завжди розкриває особливості клінічного прояву захворювання та своєрідного затяжного його перебігу з ремісіями та загостреннями за типом алергічних процесів.

Ураховуючи антигенні властивості білків, ми звернули відповідну увагу на вивчення у хворих з різними дієнцефальними синдромами тих макромолекулярних зрушень білків крові, які не впливають на їх основний амінокислотний склад, а стосуються лише змін функціональних реактивних груп у білкових молекулах периферичної крові.

Ці зміни пов'язані з порушенням макроструктури білкової молекули, тобто просторової конфігурації поліпептидних ланцюгів, які входять до її складу. Функціональні групи, розташовані на поверхні білкової молекули, формують активні центри ферментів, білкових гормонів, визначаючи чутливість макромолекули до різних впливів, варіабельність і оборотність її змін, впливаючи, таким чином, на перебіг основних процесів обміну речовин і трофіку органів і тканин. Кожній білковій молекулі властива певна макроструктура, яка характеризується високою чутливістю до різних впливів. Стан макроструктури білкової молекули перебуває під регулюючим впливом центральної нервової системи.

В експериментальних дослідженнях, проведених багатьма авторами [1, 9, 11, 15, 20, 21, 25], дістала відображення зміна макроструктури білків тканини мозку в залежності від функціонального стану кори мозку.

В периферичній крові дослідження макроструктури білків проводили О. Ф. Макаrenchенко і співробітники [14] в експерименті на собаках при збудженні коркової діяльності введенням кофеїну та у людей при грипозних дієнцефалітах [13].

Зважаючи на високу реактивність функціональних груп білків, ми поставили перед собою завдання дослідити їх у хворих з дієнцефальною патологією, оформленою у вигляді синдромів вегетативно-судинного, нейроендокринного та епілептиформного.

При дослідженні вмісту загального білка і білкових фракцій у хворих наведених груп не було виявлено виражених змін. Стан макроструктури білків крові у них визначали за такими показниками: 1) рівень вмісту сульфгідрильних груп за модифікацією О. В. Лобачевської, розробленою на основі методу Колтгофа, Анастасі і Тана [23], 2) зв'язування білків сироватки крові з барвником — метилоранжем — за методом В. О. Беліцера і Т. В. Варецької [2], 3) розчинність білків, визначувана за інтенсивністю світлорозсіяння в зоні рН 3,5 і зв'язуванням з адреналіном за методом, запропонованим одним з нас (Б. А. Ройтуб), 4) вміст гістаміну, діаміноксидази та визначення гістамінопектичного ефекту.

Хворих досліджували до і після підшкірного введення адреналіну (0,3 мл — 0,1%-ного розчину). Кількість обслідуваних хворих за кожним показником коливалась від 12 до 28. Аналогічні дослідження для контролю були проведені у 12 практично здорових людей.

Результати проведених досліджень у хворих на дієнцефальні синдроми показали зниження вмісту сульфгідрильних груп у сироватці крові до $21,0 \text{ мкМ}/100 \pm 3,3 \text{ мл}$ проти $41,5 \text{ мкМ}/100 \pm 3,4 \text{ мл}$ в нормі ($p < 0,001$), яке істотно не змінювалось при введенні в організм адреналіну або при прогріванні сироватки крові, тимчасом як у здорових людей ці фактори призводять до зниження вмісту сульфгідрильних груп крові.

У хворих на дієнцефальні синдроми відзначалось також підвищення зв'язуючої здатності нативної і прогрітої сироватки крові щодо барвника метилоранжу, показником чого була менша інтенсивність забарвлення сироватки у порівнянні з нормою. Середня величина світлопропускання в нативній сироватці становила 50,7% проти 32,4% в нормі ($p < 0,001$), в прогрітій сироватці — 50,6% проти 37,2% в нормі ($p < 0,01$). Наведені дані свідчать про структурні зміни органічних молекул [5], зокрема, макроструктури білкової молекули [3, 4].

Показником порушення макроструктури білків крові було також зниження їх розчинності при концентрації водневих іонів, близькій до ізоелектричної зони. Для вивчення розчинності білків крові у хворих досліджували інтенсивність світлорозсіяння турбодиметричним методом. Істотні відмінності інтенсивності світлорозсіяння від норми спостерігались тільки після введення в організм адреналіну. При цьому відзначалось зменшення кількості випадків з посиленням світлорозсіяння у порівнянні з нормою ($p < 0,05$), що є показником підвищення розчинності і стабільності білків.

При прогріванні комплексу, який складається з білків сироватки крові й адреналіну, у здорових людей з'являється кольорова реакція, яка не виявляється *in vitro* при додаванні адреналіну до прогрітої сироватки крові. Отже, кольорова реакція виникає тільки при зв'язуванні адреналіну з білком крові в процесі прогрівання.

Підтвердженням значення взаємозв'язку білків з адреналіном у появі кольорової реакції можуть служити такі фактори: 1) забарвлення залишається при діалізі протягом 20 годин, 2) при осаджуванні білків сірчанокислим амонієм забарвлення переходить в осад, фільтрат залишається безколірним. У хворих з ураженням гіпоталамуса відзначалась більш висока інтенсивність кольорової реакції, ніж у здорових людей, що вказує на підвищення зв'язування у них білків крові з адреналіном.

У досліджуваній групі хворих виявлялось збільшення вмісту вільного гістаміну, величина його коливалась в межах від 16,4 до 28,9 $\text{мкг}\%$ при середній величині 22,4 $\text{мкг}\%$ проти норми 4—6 $\text{мкг}\%$ (дослідження проведене співробітниками відділу Л. Б. Клебановою і Ф. М. Ейдельман).

Відомо, що гістамін знаходиться в організмі у вільному і зв'язаному стані. Серед сполук, здатних зв'язувати гістамін, провідне міс-

це займають білки [24]. На цій властивості білків оснований визначення гістамінопектичного ефекту в сироватці крові у людей. Гістамінопектичний ефект був відсутній у більшості хворих досліджуваної групи (у 24 з 26 обслідуваних). Активність діаміноксидази була нормальною. Відсутність у хворих гістамінопектичного ефекту при підвищеному вмісті гістаміну в крові дає підставу надавати значення порушенню зв'язуючої здатності білків крові щодо гістаміну в розвитку цієї патології.

Підсумовуючи дані проведених досліджень, можна відзначити наявність у хворих з ураженням гіпоталамуса зміни макроструктури білків крові. Показником цього є наявність у них стійкого зниження вмісту сульфгідрильних груп в крові, викликаного, очевидно, їх блокуванням, а також зміни стану функціональних груп білків у дослідках, проведених *in vitro*, у вигляді порушення зв'язуючої здатності білків сироватки крові щодо барвника — метилоранжу й адреналіну, зменшення розчинності білків, відсутності гістамінопектичного ефекту при високому вмісті гістаміну в крові.

Отже, проведені нами дослідження макромолекулярного стану білків крові свідчать про наявність взаємозв'язку між патологією гіпоталамуса і порушеннями реактивності білків крові, яка проявляється в тонких змінах функціонального стану білкової молекули без виражених зрушень у вмісті загального білка і білкових фракцій у цих хворих. Це дає підставу до визнання регулюючої ролі гіпоталамуса у формуванні макроструктури білкової молекули. Виявлені нами зміни макроструктури білків крові, зумовлені порушенням регулюючого впливу гіпоталамуса на реактивні групи білків крові, мають позначитись на реактивності організму. Не виключено, що макроструктурно змінені білки (денатуровані) набувають властивостей чужорідних, стають аутоантигенами, які надають аутоалергічного характеру захворюванням, спричиненим ураженням гіпоталамуса.

Можливо, що саме цим пояснюється оформлення захворювань при діенцефальній патології за типом алергічних з тривалим перебігом, частими рецидивами і загостреннями. Спостережуваний у хворих підвищений вміст гістаміну в крові, властивий справжнім алергічним захворюванням — бронхіальній астмі, кропив'янці, — підтверджує значення алергічного фактора в перебігу захворювання у наведеної групи хворих.

Дистрофічні процеси, що розвиваються в організмі при ураженні гіпоталамуса, становлять фон, на якому виявляється картина захворювання, оформлена у вигляді різних синдромів, в залежності від локалізації і характеру процесу. Проте при цьому слід ураховувати значення гонусу в реактивності вегетативної нервової системи, який в основному залежить від підвищеного або зниженого функціонального стану гіпоталамуса. Активізація гіпоталамусом шляхом нейросекреції (АКТГ) приводить до підвищеного функціонального стану кори надниркових залоз з посиленням виділенням адренотропних гормонів, в тому числі 17-оксикортикостероїдів і альдостерону, що супроводжується зменшенням проникності судин, продукції лімфоцитів і еозинофілів, підвищенням виділенням адреналіну через мозковий шар надниркової залози і стимуляцією реакції адаптації.

Взаємозв'язок між клінічною картиною захворювання і станом гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової і симпат-адреналової систем дівстав найбільш виражене відображення в оформленні вегетативно-судинного діенцефального синдрому, при якому вегетативна симптоматика є провідною, і діенцефальної епілепсії, і менше — нейроендо-

кринного синдрому. Ми обслідували 126 хворих з ураженням гіпоталамуса з такими синдромами: 67 хворих на вегетативно-судинний гіпотонічний, 15 — на вегетативно-судинний гіпертонічний, 12 хворих на діенцефальну епілепсію і 32 — на нейроендокринний синдром.

На підставі проведеного клініко-фізіологічного аналізу вегетативно-судинну діенцефальну форму ми розчленували на два синдроми: вегетативно-судинний гіпотонічний і гіпертонічний. Найбільш чіткий характер має клінічна картина вегетативно-судинного гіпотонічного синдрому. При цьому синдромі домінують вегетативні й особливо вегетативно-судинні розлади з тенденцією прояву їх у вигляді криз на фоні артеріальної гіпотонії, астенії та адинамії. Нерідко їх супроводять астено-депресивні стани з відчуттям страху й тривоги, патологічні інтерорецептивні порушення й сенестопатії.

У хворих на вегетативно-судинний гіпертонічний синдром клінічна картина захворювання також проявляється у вигляді криз такого ж типу, як і при гіпотонічному синдромі, але на фоні артеріальної гіпертонії, звичайно транзиторної. В міжприступному періоді вегетативні розлади менш інтенсивно виражені, ніж при гіпотонічному синдромі, астенія і адинамія в картині захворювання відступають на задній план.

Порушення вищої нервової діяльності при обох формах проявлялись у зниженні сили і рухливості нервових процесів, особливо у другій сигнальній системі (В. Ф. Саєнко-Любарська). Особливості біоелектричної активності кори головного мозку характеризуються відсутністю більш або менш вираженої повільної патологічної активності і можуть бути представлені у вигляді таких груп:

1) Альфа-активність, яка практично не відрізняється від загальноприйнятої класичної норми (перший тип, так звана «ідеальна норма» за Є. А. Жирмунською).

2) Помірно виражена дезорганізація середньоамплітудного альфа-ритму, при якій хоч і збережена провідна середня частота, але довжина хвиль недосить постійна, трапляються невеликі сповільнені коливання, є різноманітні порушення тривалої періодичності альфа-активності. Крім того, звичайно спостерігається деформація альфа-хвиль, нерегулярні зміни їх за амплітудою з утворенням «альфа-викидів» і нерідко — посиленням швидких компонентів (елементи десинхронізації). Ця група ЕЕГ повністю відповідає другому типу за класифікацією Є. А. Жирмунської).

3) Низькоамплітудні ЕЕГ. Вони в основному зводяться до а) низькоамплітудної дезорганізації альфа-активності, б) явищ її десинхронізації і посилення бета-ритму, в) різкого пригнічення всіх видів коливань, іноді з наявністю редукованого альфаподібного ритму або сповільнених хвиль. У більшості хворих на вегетативно-судинні синдроми спостерігались другий і третій типи електроенцефалограми.

4) Крім того, в поодиноких випадках були також зареєстровані ЕЕГрами з високоамплітудним, дещо дезорганізованим альфа-ритмом.

При плетизмографічному дослідженні відзначалась гіпо- і ареактивність при наявності окремих примітивних, часто перекручених безумовних і умовних рефлексів. У хворих на вегетативно-судинний гіпотонічний синдром часто спостерігалась «нульова» плетизмограма, у хворих на гіпертонічний синдром — часто нерізко виражені хвилеподібні коливання об'ємного пульсу. При стимуляції кори мозку і ретикулярної формації судинна дисфункція наростала, при гальмуванні — дещо нормалізувалась.

Зміни екскреції стероїдних гормонів (17-оксикортикостероїдів — 17-ОНКС — і 17-кетостероїдів — 17-КС) у добовій кількості сечі і вміст адреналіноподібних речовин (АДПР) в крові у обох груп хворих мають однотипний характер. При гіпотонічному синдромі відзначалося зниження виділення 17-ОНКС в добовій кількості сечі при нормальній екскреції 17-КС і зниженому вмісті АДПР в крові. Добове виділення 17-ОНКС дорівнює $3,9 \pm 0,23$ мг/24 год при середній нормі у жінок, за даними В. П. Комісаренка, $11,4$ мг/24 год з коливаннями від $8,2$ до $16,2$ мг. Середній вміст АДПР в крові становить $3,9 \pm 0,61$ мкг% при найнижчому вмісті цієї фракції в нормі 5 мкг%.

У хворих на вегетативно-судинний гіпотонічний синдром відзначалося, навпаки, підвищення екскреції стероїдних гормонів із сечею і вмісту АДПР в крові. Виділення 17-ОНКС дорівнює $6,4 \pm 0,36$ мг, і 17-КС — $14,9 \pm 2,1$ мг. Вміст АДПР в крові досягав 25 мкг%.

Отже, гіпотонічному вегетативно-судинному синдрому відповідає зниження функціонального стану тонусу гіпоталамуса, гіпертонічному — підвищення його тонусу.

Дієнцефальна епілепсія і дієнцефально-судинні кризи схожі між собою за клінічним оформленням, що дало деяким авторам [8, 16, 17] підставу визнати єдність цих форм. Судинні реакції при цьому синдромі у більшості спостережень не мали виражених відхилень від норми.

Не торкаючись інших особливостей клініко-фізіологічної характеристики дієнцефальної епілепсії, яка відрізняє її від вегетативно-судинного синдрому, ми вважаємо, що найважливішою диференціальною ознакою є часто спостережуваний у хворих при цьому синдромі підвищений функціональний стан кори надниркових залоз. Добове виділення 17-ОНКС в сечі дорівнює $9,9 \pm 1,49$ мг, а 17-КС — $16,68 \pm 10,1$ мг.

Підвищенню тонусу гіпоталамуса у хворих на дієнцефальну епілепсію відповідають літературні дані про роль подразнення гіпоталамуса у виникненні цього синдрому [19, 22].

Нейроендокринний синдром спостерігається у хворих з різними порушеннями обмінних та ендокринних функцій. Не торкаючись клінічної характеристики цього синдрому, ми могли у більшості хворих відзначити наявність вираженої вегетативної симптоматики, нерідко при підвищеному артеріальному тиску. Вегетативно-судинні реакції мали неоднотипний характер. Виділення 17-ОНКС коливалось від $0,9$ до 12 мг/24 год при підвищеному в середньому виділенні їх в кількості $6,4 \pm 0,57$ мг/24 год. Виділення 17-КС було значно підвищено і в середньому становило $19,4 \pm 2,3$ мг/24 год. Отже, у хворих на вегетативно-судинні і дієнцефальні синдроми спостерігаються певні закономірності у зміні функціонального стану тонусу гіпоталамуса з відповідними зрушеннями вегетативних реакцій, у хворих на нейроендокринний синдром ці закономірності відсутні і провідними в картині захворювання є ендокринні розлади.

З викладеного вище можна зробити висновок, що клінічна симптоматика і перебіг захворювань при ураженні гіпоталамуса можуть бути зумовлені не тільки локалізацією осередку ураження, а й станом тонусу систем, які регулюють вегетативні, ендокринні і гормональні процеси в організмі. Підвищення або зниження функціонального стану тонусу гіпоталамуса супроводжується відповідними змінами екскреції АКТГ в поєднанні з порушеннями гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової і симпат-адреналової систем. Це позначається на характері оформлення вегетативно-судинних синдромів за типом гіпотонічного

або гіпертонічного і на зміні вегетативних реакцій при інших формах дієнцефальної патології. Існує зв'язок між підвищенням функціонального тонуусу гіпоталамуса і розвитком дієнцефальної епілепсії.

Нами вперше в літературі звернено увагу на роль порушення регулюючої функції гіпоталамуса в зміні макромолекулярного стану білкової молекули. Цим пояснюється розвиток при ураженні гіпоталамуса денатурації білків крові, супроводжуваний зменшенням вмісту сульфгідрильних груп і нагромадженням гістаміну в крові, що може відігравати роль в розвитку аутоалергічних процесів в організмі. Виникненням подібних процесів, можливо, пояснюється своєрідний затяжний перебіг захворювань з частими загостреннями і рецидивами при ураженні гіпоталамуса.

З наведеного видно, що облік макромолекулярного стану білків крові відкриває нові шляхи до розкриття патогенезу своєрідного клінічного перебігу захворювань при ураженні гіпоталамуса, які характеризуються своїми особливостями, властивими алергічним процесам.

Література

1. Александров В. А.—Успехи современной биологии, 1947, 24, 4, 45.
2. Белицер В. О. і Варецька Т. А.—Укр. біохім. ж., 1950, 31, 2, 171.
3. Белицер В. А.—Успехи соврем. химии, 1950, 1, 53.
4. Браун А. Д.—Взаимодействие нативных и денатурированных белков с красителями. Докт. дисс., Л., 1949.
5. Гиллем А., Штерн Б.—Электронные спектры поглощения органических соединений, Изд-во ИЛ, М., 1957.
6. Гращенков Н. И.—В кн.: Физиология и патология диэнцефальной области головного мозга. 1963, 61.
7. Гращенков Н. И.—Гипоталамус, его роль в физиологии и патологии. М., 1964.
8. Давиденкова-Кулькова Е. Ф.—Диэнцефальная эпилепсия. М., 1959.
9. Дунаева В. Ф., Иваненко Е. Ф.—Биохимия, 1962, 27, 1, 77.
10. Жирмунская Е. А.—Электрическая активность мозга в норме, при гипертонической болезни и мозговом инсульте. М., 1963.
11. Коштованц Х. С.—Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция. М., 1951.
12. Макаренко О. Ф., Динабург Г. Д., Ройтуб Б. А.—Фізіол. ж. АН УРСР, 1963, 9, 2.
13. Макаренко А. Ф. и Динабург А. Д.—Грипп и нервная система. М., 1963.
14. Макаренко А. Ф., Ройтуб Б. А. и Златин Р. С.—Ж. высшей нервной деят. им. И. П. Павлова, 1965.
15. Мартинсон Э. З. и Тяхепыльд Л. Я.—III Всесоюз. конф. по биохимии нервной системы. Сборник докладов, 1963, 103.
16. Минц А. Я.—Труды Киевского научно-исслед. психоневрологического института, 1949, 16, 141.
17. Минц А. Я.—Ж. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова, 1958, 4, 410.
18. Насонов Д. Н.—Местная реакция протоплазмы на распространяющееся возбуждение. Изд-во АН СССР, 1962.
19. Пенфилд У. и Джаспер Г.—Эпилепсия и функциональная анатомия головного мозга. Изд-во ИЛ, М., 1958.
20. Унгар Д.—Цитология, 1959, 1, 6, 627.
21. Франк Г.—Известия АН СССР, серия биол., 1958, 1, 26.
22. Cushing H.—Papers Relating to the Pituitary Body. Hypothalamus and Parasympathetic Nervous System. Springfield III (Charles C. Thomas, 1932).
23. Kolthoff J., Anastasi A., Tan B.—J. Amer. Soc., 1958, 80, 13, 3235.
24. Parrot J., Mordelet-Dambrine M.—J. de Physiologie, 1962, 54, 4, 579.
25. Segal J.—Research Report of the Institute of General Biology-Humboldt University, Berlin, Folia Biologica, 1962, 8, 189.

Надійшла до редакції
15.XII 1965 р.

стоян
ных
относ
белко
на в
проц
ное
стрел

Divisi

the b
in th
meth
tic ef
devel
be e
frequ