

УДК 612.017

УПОВІЛЬНЕНА ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ ДО НОВАРСЕНОЛУ У МОРСЬКИХ СВИНОК В ЕКСПЕРИМЕНТІ

В. А. Адо

Кафедра патологічної фізіології Університету дружби народів, Москва

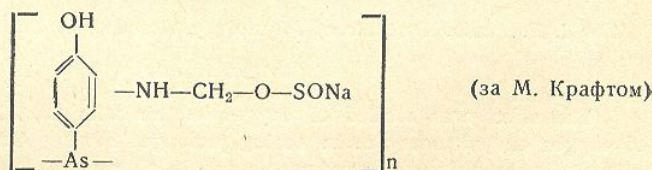
Найбільш сильними з відомих низькомолекулярних сенсibilізаторів є 2,4-динітрохлорбензол (ДНХБ) і пікрилхлорид (ПХ)-3. Протягом тривалого часу вони були основними сенситизерами для відтворення моделі уповільненої гіперчутливості до низькомолекулярних сполук [10]. Останнім часом увагу дослідників привертають сенсibilізатори салварсанового ряду [7]. Інтерес до них особливо посилюється після повідомлення [12] про те, що стан імунологічної нечутливості до різних речовин з малою молекулою (у сенсibilізованого до них організму) може бути пролонгований до кількох років. Це може мати велике значення в плані запобігання професійних станів гіперчутливості до низькомолекулярних, у тому числі й лікарських агентів, кількість яких надзвичайно різко збільшилась [5].

Ми вивчали можливість сенсibilізації, наведення перехресної гіперчутливості, специфічного пригнічення і утворення статусу імуно-толерантності у морських свинок до новарсенолу [4].

Методика досліджень

Досліди проведені на морських свинках, безпородних самцях ясної шерсті 300—400 г.

У I серії вивчали можливість сенсibilізації морських свинок новарсенолом



(НОВАР)¹, який розчиняли в теплом фізіологічному розчині ex tempore (37°С). Курс сенсibilізації проводили за методикою Мейхера [11] в нашій модифікації. НОВАР в дозі 150 мкг на фізіологічному розчині вводили в товщу тканини вуха свинки інсуліновим шприцем з тонкою голкою до утворення папули діаметром 3 мм («лимонна корочка»). Вуха свинки заздалегідь обкладали з обох боків ватними тампонами, змоченими 70%-ним ефіром, потім обдували повітрям з трубки спеціальним насосом для охолодження тканин вуха і спазму судин на 2—3 хв. Голку вводили в товщу тканини вуха на 5 мм; після введення НОВАР та утворення папули на місці введення голку вилучали з-подібним способом з тим, щоб не дати можливості витікати назовні сенсibilізуючому розчину НОВАР. Після вилучення голки вуха повторно обкладали ватними тампонами, змоченими 70%-ним ефіром на 1—1,5 хв. Через день тварин сенсibilізували повторно в друге вуха цим самим методом. Волосняний покрив на зовнішній поверхні вуха видаляли депілятором. Через 12 год після повторної сенсibilізації вуха відрізали у трьох свинок, через 24 год — у восьми свинок, через 48 год — у восьми свинок, через 72 год — у чотирьох свинок і через 96 год — у чотирьох сви-

¹ 0,6 новарсенол, серія 685, виготовлений VII. 1968 р. Визнаний придатним ГКК до 1980 р., Московський хімфармзавод ім. Л. Я. Карпова.

нок. На 21-й день пивання здійснювали на депілятором, і обробу в вигляді алікацій, кожного введення відції реєстрували через левням; залучені в пму розчині формалін. Одержані препарати ли порівняльним мет

II серія поляга гіперчутливості при с них НОВАР тест-доз (три свинки), міарсе в ацетоні) — три мор розчин). Візуальну р 21-й день після сенс ступню гістологічно

III серію експер гнічення контактних, ських свинок здійсню (дві свинки), 72 год внутрішньо вводили 15 мкг 2,4-динітрохло хлориду також за 24 свинці вводили за 24 осарсолу. Реєстрацію зонах тестування здій

IV серія досліді імунологічної толеран внутрішньочеревинно, за 20 мкг НОВАР; одні одній — 20 мкг осарсе дозі). Потім провади НОВАР у тканину ву рез 21 день (дві кон тварини), 111 днів (д свинок, яким вводили свинку, яким вводили Візуальну реєстрацію залучених у запальни кою [6, 11].

Аналіз даних вуха у свинок від ін'єкції, тестування реакції. Якщо тес на третій-четверти них виникала клас но) виражена кар Візуально відзнача в центрі кілька т реакції на 3,0 [6] т сірого кольору із інфільтрація підеп тами), що прийшл ри активно прони інфільтрацією, утв гіоз» за Ваксмано жинний вакуолі, при нуклеарну клітину. IX). Епітелій немс су (рис. 1, I). Су

нок. На 21-й день проводили тестування свинок 0,03%-ним розчином НОВАР. Тестування здійснювали на шкірі спини і боків свинки, у якій заздалегідь видаляли волосся депілятором, і обробляли цю зону шкіри ефіром. Згадані тест-دوزи використовували у вигляді аплікацій, скарифікацій, а також вводили внутрішкірно і підшкірно. Місце кожного введення відмічали чорною тушшю; розвинуті шкірно-алергічні запальні реакції реєстрували через 24 год за методикою Кохена [6]. Тварин вмертвляли знекровленням; залучені в процес ділянки шкіри біопсували з наступною фіксацією в 10%-ному розчині формаліну, гістологічною обробкою і забарвленням гематоксилін-еозином. Одержані препарати зрізів шкіри мікроскопували і фотографували. Мікрофото вивчали порівняльним методом.

II серія полягала у вивченні можливості наведення перехресної уповільненої гіперчутливості при сенсibilізації морських свинок НОВАР і тестуванні (в аналогічних НОВАР тест-дозах) 0,03%-ними розчинами сальварсану (три свинки), осарсолу (три свинки), міарсенолу (три свинки), 2,4-динітрохлорбензолом (0,02%-ний розчин в ацетоні) — три морські свинки і пікрил-хлоридом — три морські свинки (0,02%-ний розчин). Візуальну реєстрацію ділянок специфічного запалення шкіри проводили на 21-й день після сенсibilізації, через 24 год після нанесення дози провокатора, з наступною гістологічною обробкою.

III серію експериментів проводили для вивчення вибіркового специфічного пригнічення контактних, шкірно-алергічних реакцій до НОВАР. Сенсibilізацію 13 морських свинок здійснювали також 150 мкг НОВАР, але за 24 год (дві свинки), 48 год (дві свинки), 72 год (дві свинки), 144 год (дві свинки) до тестування кожній свинці внутрішні ввели 15 мкг НОВАР у фізіологічному розчині: одній свинці вводили 15 мкг 2,4-динітрохлорбензолу за 24 год до тестування; одній свинці — 15 мкг пікрил-хлориду також за 24 год; одній свинці вводили 15 мкг міарсенолу за 24 год; одній свинці вводили за 24 год 15 мкг сальварсану внутрішні і одній свинці — 15 мкг осарсолу. Реєстрацію контактних алергічних реакцій і гістологічне вивчення шкіри в зонах тестування здійснювали через 24 год після початку тестування.

IV серія дослідів була спрямована на вивчення можливості одержання статусу імунологічної толерантності морських свинок до НОВАР. Для цього десяти свинкам внутрішні ввели, за три тижні до початку сенсibilізації в розчині ТВІН-80 вводили 20 мкг НОВАР; одній морській свинці внутрішні ввели 20 мкг сальварсану, одній — 20 мкг осарсолу, одній — 20 мкг міарсенолу, двом — ДНХБ і ПХ (у тій самій дозі). Потім провадили сенсibilізацію всіх морських свинок введенням 150 мкг НОВАР у тканину вуха за викладеною вище методикою. Тестування здійснювали через 21 день (дві контрольні морські свинки), 51 день (дві тварини), 81 день (дві тварини), 111 днів (дві тварини) і 141 день (три тварини) після сенсibilізації. Двох свинок, яким вводили внутрішні ДНХБ і ПХ, тестували на 21-й день. Трьох свинок, яким вводили сальварсан, осарсол і міарсенол, також тестували на 21-й день. Візуальну реєстрацію контактних шкірно-алергічних реакцій і гістологічну обробку залучених у запальний процес ділянок шкіри провадили за викладеною вище методикою [6, 11].

Результати досліджень

Аналіз даних I серії дослідів показав, що в тому випадку, коли вуха у свинок відрізали через два дні після повторної сенсibilізуючої ін'єкції, тестування на 21-й день не давало розвитку теплової запальної реакції. Якщо тестування проводилось у свинок, яким відрізали вуха на третій-четвертий день після повторної сенсibilізуючої ін'єкції, то у них виникала класична, чітко і демонстративно (візуально і гістологічно) виражена картина контактної шкірно-алергічної запальної реакції. Візуально відзначена червона папула діаметром до 2—3 мм, набрякла; в центрі кілька темно-багрових точкових крововиливів. При оцінці реакції на 3,0 [6] точкові осередки некрозу в центрі такої папули темно-сірого кольору із зеленуватим відтінком. Гістологічно виявлена густа інфільтрація підепітеліального шару шкіри мононуклеарами (лімфоцитами), що прийшли з кровоносних і лімфатичних судин. Ці мононуклеари активно проникають в епітелій, немов би роз'їдають його своєю інфільтрацією, утворюючи характерну картину його пористості («спонгіоз» за Ваксманом). Епітелій набряклий. В ньому утворюються множинні вакуолі, причому майже в кожній вакуолі можна виявити мононуклеарну клітину, що прийшла з судин глибоких шарів шкіри (рис. 1, IX). Епітелій немов би дірявий. Відзначається відшарування епідермісу (рис. 1, I). Судини більш глибоких шарів шкіри інфільтровані

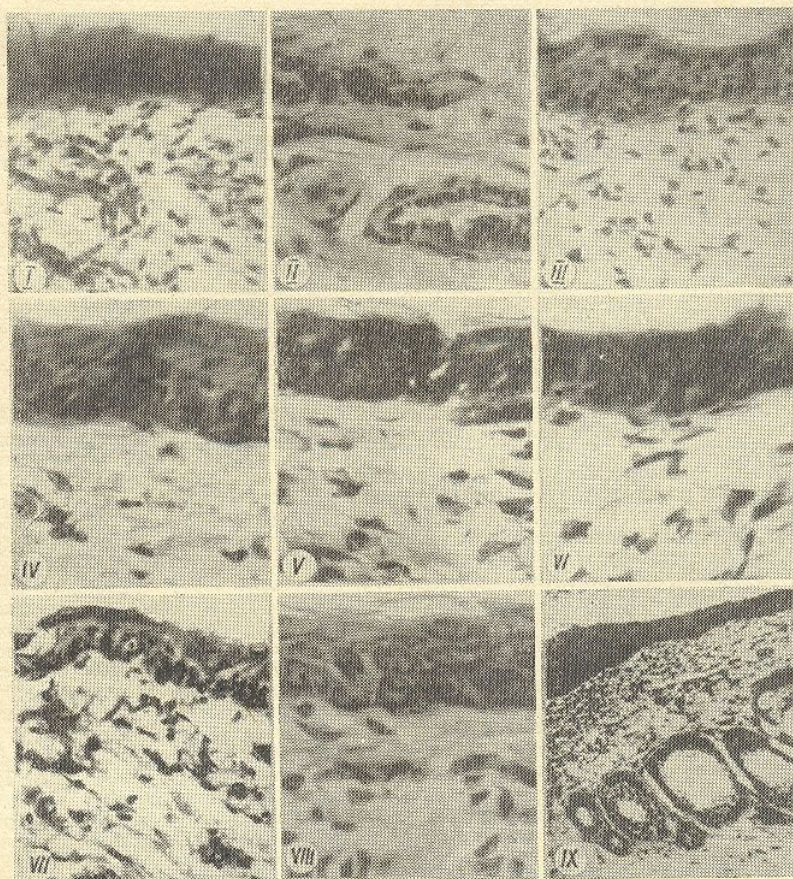


Рис. 1. Шкіра морської свинки. Гематоксилін-еозин.

I — 21-й день від початку сенсibiлізації 150 мкг НОВАР. Тестування аплікаціями 0,03%-ного розчину НОВАР. Рясна інфільтрація підепітеліального шару мононуклеарними, що проникають в епітелій і створюють пористість його («спонгіоз»). Набряк епітелію. Відшарування епідермісу. $\times 280$; *II* — дрібна судина глибоких шарів шкіри морської свинки, сенсibiлізованої НОВАР. Чітко фіксована інфільтрація мононуклеарними судинних стінок («манжетка»). $\times 280$; *III* — сенсibiлізація НОВАР. Тестування 0,03%-ним розчином міарсенолу. Відзначена мононуклеарна інфільтрація підепітеліального шару; набряк епітелію, відшарування епідермісу. Виразеність цих змін менш інтенсивна, ніж на *I*. $\times 280$; *IV* — сенсibiлізація НОВАР, тестування 0,02%-ним розчином 2,4-динітрохлорбензолу. Інфільтрація підепітеліального шару мононуклеарами відсутня. Набряку епітелію нема. Епідерміс не відшарований. Гістологічна картина шкіри наближається до спостережуваної у інтактної морської свинки. $\times 400$; *V* — сенсibiлізація НОВАР. За 144 год до тестування введено 15 мкг НОВАР внутрішньо. Інфільтрація підепітеліального шару мононуклеарами дуже невелика; є лише окремі розкидані сполучення мононуклеарів, без оформленої направленості концентрації. Набряку епітелію нема. Епідерміс збережений. Пористості епітелію нема. $\times 400$; *VI* — сенсibiлізація НОВАР. За 24 год до тестування введено 15 мкг сальварсану внутрішньо. Невелика інфільтрація підепітеліального шару мононуклеарами, розкиданими по всій ділянці спостереження. Набряк епітелію невеликий. Епідерміс не відшарований. $\times 400$; *VII* — сенсibiлізація НОВАР. За 21 день до сенсibiлізації введено 20 мкг НОВАР внутрішньо. Тестування 0,03%-ним розчином НОВАР на 141-й день від початку сенсibiлізації аплікаціями. Мононуклеарної інфільтрації підепітеліального шару шкіри нема. Набряк епітелію відсутній. $\times 400$; *VIII* — сенсibiлізація НОВАР. За 21 день до сенсibiлізації НОВАР введено 20 мкг осарсолу внутрішньо. Тестування 0,03%-ним розчином НОВАР через 40 дб після сенсibiлізації. Епітелій злегка набряклий. Місцями відзначено відшарування епідермісу. В підепітеліальному шарі — поодинокі мононуклеари; в двох-трьох локусах ці мононуклеарні клітини починають інтегрувати в невеликі колонії із загальною направленістю до базальної мембрани. $\times 400$; *IX* — сенсibiлізація НОВАР. За 21 день до сенсibiлізації внутрішньо введено 20 мкг пікріл-хлориду. Тестування на 21-й день після сенсibiлізації. Картина шкіри нагадує описану на *I*. $\times 280$.

мононуклеарами
Наші дані про ч
з цими ж строн

Вплив ампутації вуш
антигену) на сенс
свинок

Реєстрація КШАР ¹ за Кохеном	Кільк сенс	
	12	24
(0)	3	8
(0,5)	—	—
(1,0)	—	—
(2,0)	—	—
(3,0)	—	—

¹ КШАР — конта
реакції.

іншими простими
Видимо, в перші
цієї речовини-сен
лучення низького
кон'югатів: НОВ
процес сенсibiліз
і зовсім невелик
інші уражують п
ном (в нашому
ураження шкіри
синтезує антила
них мононуклеар
Результати І
хресних шкірно-а
ками: сальварсан
зація НОВАР та
дом (неспоріднен
алергічних реакц

Найбільш ціл
раніше було пока
ти розвиток таки
ефект інгібіції тр
У даному експер
введення НОВАР
ло лише слабе
невеликі острові
шкіри, набряку є
чено (рис. 1, V).
викликають біль
ніж на 144 год. 9
2,4-динітрохлорбе
НОВАР, не приг
даних тварин цим
чення уповільнен
рівенне введення

мононуклеарами з ураженнями усіх шарів судинної стінки (рис. 1, II). Наші дані про час початку активної сенсibilізації НОВАР збігаються з цими ж строками сенсibilізації свинок пікрил-хлоридом [11] та

Таблиця 1

Вплив ампутації вушних раковин (депо антигену) на сенсibilізацію морських свинок НОВАР

Реєстрація КШАР ¹ за Кохеном	Кількість тварин після сенсibilізації через (год)				
	12	24	48	72	96
(0)	3	8	5	—	—
(0,5)	—	—	1	—	—
(1,0)	—	—	2	—	—
(2,0)	—	—	—	—	—
(3,0)	—	—	—	4	4

¹ КШАР — контактні шкірно-алергічні реакції.

Таблиця 2

Перехресні шкірно-алергічні реакції у морських свинок між НОВАР і іншими сполуками

Реєстрація КШАР за Кохеном	Кількість тестованих морських свинок				
	Сальварсан	Міарсенол	Осарсол	ДНХБ	ПХ
(0)	—	—	—	3	3
(0,5)	—	—	—	—	—
(1,0)	2	—	1	—	—
(2,0)	1	2	—	—	—
(3,0)	—	1	2	—	—

іншими простими сенсibilізаторами (ауторадіографічні дослідження). Видимо, в перші два дні після сенсibilізації утворюється так зване депо цієї речовини-сенсibilізатора в шкірі, де відбувається інтенсивне сполучення низькомолекулярного агента з білками шкіри та утворення кон'югатів: НОВАР плюс білок шкіри (рис. 2). Потім розвивається процес сенсibilізації з утворенням імуно-компетентних мононуклеарів і зовсім невеликої кількості високоактивних антитіл [9]. Як ті, так і інші уражують шкіру при наступному повторному контакті з алергеном (в нашому випадку — з НОВАР) [2]. Існує думка, за якою таке ураження шкіри носить аутоагресивний характер, оскільки організм синтезує антитіла і виділяє спеціальні групи клонів імуновідповідальних мононуклеарів до власних білків шкіри [7].

Результати II серії дослідів показали можливість утворення перехресних шкірно-алергічних реакцій між НОВАР і спорідненими сполуками: сальварсаном, міарсенолом і осарсолом (рис. 1, III). Сенсibilізація НОВАР та тестування 2,4-динітрохлорбензолом і пікрил-хлоридом (неспорідненою сполукою) не викликали утворення уповільнених алергічних реакцій даного типу до НОВАР (рис. 1, IV).

Найбільш цікавими виявились результати III серії дослідів. Нами раніше було показано, що внутрішнє введення спроможні пригнічувати розвиток таких алергічних реакцій до 2,4-динітрохлорбензолу. Але ефект інгібіції тривав не більше 72—96 год, був тимчасовим і повним. У даному експерименті з НОВАР було встановлено, що внутрішнє введення НОВАР за 144 год до тестування (цим же НОВАР) викликало лише слабе пожвавлення контактної алергічної реакції: з'явились невеликі островці мононуклеарної інфільтрації підепітеліального шару шкіри, набряку епітелію не було, відшарування епідермісу не відзначено (рис. 1, V). Видимо, профілактичні внутрішні введення НОВАР викликають більш тривале пригнічення шкірних алергічних реакцій, ніж на 144 год. Як і слід було чекати, таке саме внутрішнє введення 2,4-динітрохлорбензолу і пікрил-хлориду свинкам, сенсibilізованим до НОВАР, не пригнічувало шкірних алергічних реакцій при тестуванні даних тварин тим же НОВАР. Цей факт свідчить про вибіркове пригнічення уповільненої гіперчутливості даного типу (рис. 3), оскільки внутрішнє введення споріднених сполук, але не ідентичних (сальварсану,

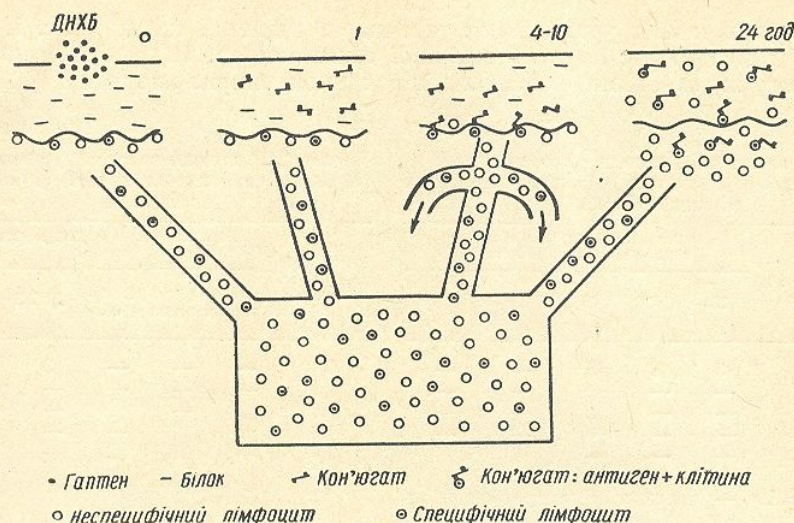


Рис. 2. Механізм контактно-алергічної реакції.

Циркулюючі специфічні лімфоцити постійно стикаються з алергеном (НОВАР) у шкірі. Водночас у товщі шкіри відбувається утворення кон'югатів. Реакція антиген + специфічна клітина утворює токсини і хемотоксичні речовини. Інтенсивність реакції залежить від присутності специфічних імунокомпетентних клітин (лімфоцитів), які «пізнають» алерген (НОВАР). Ці клітини поступово нагромаджуються в зоні запалення, надходячи з кровоносного русла: звідси алергічна реакція називається «уповільненою», оскільки вона розвивається не відразу, а поступово. (За De Weck A. L.)

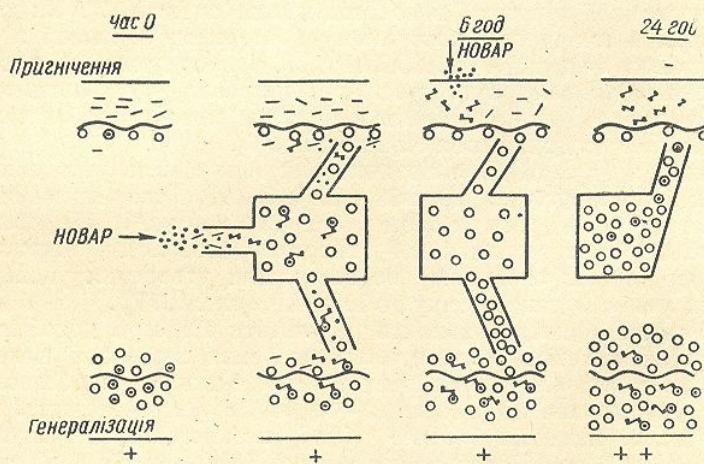


Рис. 3. Механізм вибіркового пригнічення контактно-алергічної реакції і генералізації процесу (феномен «спалаху»).

Коли алерген або галтен (наприклад НОВАР) вводять сенсибілізованій тварині внутрішньо, у кровоносному руслі формуються кон'югати, які реагують з окремими специфічними лімфоцитами в усьому організмі. Якщо організм тварини сенсибілізований слабо, то ці окремі реакції антиген + клітина не можуть у кількісному розумінні досягнути тієї межі, після якої запальна реакція стає видимою візуально. Але депо специфічних імунокомпетентних клітин зменшується, і повторна аплікація алергену вже не викликає алергічної реакції. Минулий рівень гіперчутливості в такому організмі відновлюється через кілька днів. Якщо організм сильно сенсибілізований, то навіть слабка реакція в шкірі антиген + клітина є тією межею, якої достатньо для того, щоб викликати генералізацію процесу. У старих локсах тестування зберігається невелика кількість специфічних лімфоцитів. Гематогенне надходження свіжих порцій кон'югату (і антигену) викликає «живлення» старих тест-зон (феномен «спалаху»), тоді як інші ділянки шкіри залишаються незалученими в процес — середній рівень сенсибілізації. (За De Weck A. L.)

міарсенолу і од до НОВАР, але

В останній, внутріочеревинній зації) може за днів від початку стосування сал мувало розвито мети ДНХБ і П

Вибіркове пригнічення-алергічних р

Регістрація КШАР за Кохеном	Кількість білізуючої НОВАР
	24

(0)	2
(0,5)	—
(1,0)	—
(2,0)	—
(3,0)	—

Результати перспективи вибіркової етіології, вості уповільнен

1. Сенсибілізація вивається через 150 мкг і тестує
2. Можливе НОВАР і спорі сенолом.
3. Внутрішнє затримує розвит години.
4. Внутрішнє три тижні до сенсибілізації гічних реакцій д

1. Адо В. А.— Па
2. Адо В. А., По
3. Ведров Н. С
4. Купчинська
5. Рабен А. С., вестеств., М., «М
6. Cohen H.— Is

міарсенолу і осарсолоу) також викликало пригнічення гіперчутливості до НОВАР, але меншою мірою (рис. 1, VI).

В останній, IV серії дослідів вдалося показати, що превентивне внутріочеревинне введення НОВАР свинкам (за 21 день до сенсibilізації) може затримати розвиток шкірно-гальванічних реакцій до 140 днів від початку первинної сенсibilізації (рис. 1, VII). Таке саме застосування сальварсану, міарсенолу і осарсолоу менш тривало затримувало розвиток цих же реакцій (рис. 1, VIII). Використання для цієї мети ДНХБ і ПХ було неефективним (рис. 1, IX).

Таблиця 3

Вибіркове пригнічення контактних шкірно-алергічних реакцій до НОВАР

Реєстрація КШАР за Кохеном	Кількість тварин після гіпосенсибілізуючого внутрішнього введення НОВАР до тестування за (год)			
	24	48	72	144
(0)	2	2	2	—
(0,5)	—	—	—	—
(1,0)	—	—	—	1
(2,0)	—	—	—	—
(3,0)	—	—	—	—

Таблиця 4

Імунологічна толерантність до НОВАР у морських свинок (відсутність КШАР)

Реєстрація КШАР за Кохеном	Загальна кількість морських свинок, яким внутріочеревинно вводили НОВАР за 21 день до сенсibilізації				
	Тестування після сенсibilізації (на день)				
	21	51	81	111	144
(0)	2	2	2	2	—
(0,5)	—	—	—	—	—
(1,0)	—	—	—	—	2
(2,0)	—	—	—	—	—
(3,0)	—	—	—	—	—

Результати цих досліджень, з нашої точки зору, відкривають нові перспективи вивчення профілактики професіональних дерматозів алергічної етіології, а також деяких лікарських форм шкірної гіперчутливості уповільненого типу.

Висновки

1. Сенсibilізація морських свинок до новарсенолу (НОВАР) розвивається через три-чотири доби внутрішкірного введення його в дозі 150 мкг і тестування на 21-й день 0,03%-ним розчином НОВАР.

2. Можливе утворення перехресних шкірно-алергічних реакцій між НОВАР і спорідненими сполуками: сальварсаном, осарсолом і міарсенолом.

3. Внутрішнє введення 15 мкг НОВАР до тестування вибірково затримує розвиток контактних алергічних реакцій на період понад 144 години.

4. Внутріочеревинне введення 20 мкг НОВАР у розчині ТВІН-80 за три тижні до сенсibilізації затримує розвиток контактних шкірно-алергічних реакцій до 140 днів від початку сенсibilізації.

Література

1. Адо В. А.— Патол. физиол. и экспер. терап., 1967, 6, 79.
2. Адо В. А., Подколзин А. А.— Архив патол., 1970, 5, 22.
3. Ведров Н. С., Долгов А. П.— Вестн. дерматол. и венерол., 1955, 6, 39.
4. Купчинская А.— Аутоиммунные заболевания, М., 1963.
5. Рабен А. С., Антоньев А. А.— Професс. болезни кожи, вызываемые химич. веществ., М., «Медицина», 1966.
6. Cohen H.— Isr. J. of Med. Sci., 1966, 2, 1, 37.

7. Frey J.—Int. Arch. All., 1966, 30, 3, 288.
8. Haxthausen H.—Arch. Derm. Syph. (Berlin), 1935, 171, 583.
9. Karush F., Eisen H.—Science, 1962, 136, 1032.
10. Landsteiner K., Sulzberger M.—J. Invest. Derm., 1939, 2, 25.
11. Macher E., Chase M.—J. Exp. Med., 1969, 29, 53.
12. Uhr J., Pappenheimer A.—J. Exp. Med., 1958, 108, 891.

DELAYED TYPE HYPERSENSITIVITY TO NOVARSENOL IN EXPERIMENTAL GUINEA PIGS

V. A. Ado

Department of Pathological Physiology, University of Peoples' Friendship, USSR, Moscow

Summary

The article deals with the possibility of sensitization of experimental GPs with 150 mkg of novarsenol injected intradermally and tested with 0.03% solution of the same drug by its application to the skin. The cross skin-allergic contact reactions between novarsenol, salvarsan, myarsenol and osarsol were registered. Novarsenol injected intravenously before testing delayed the development of contact skin-allergic reactions up to 144 hours (15 mkg). Novarsenol (20 mkg) injected intraperitoneally before the sensitization delayed the inducing of contact skin-allergic reactions up to 140 days.

ПРОНИК ПІД В

Кафедра патол

Проникність
ментальній пато.
Є відомості про
фалічного бар'є

З питання п
гемато-енцефалі
за одними дани
підвищується пр
сині крізь гемат
[22], діатермія н

Файтельберг
нюють проникні
електромагнітні
зовсім не вивче

Ультразвук
біології, ветерин
людини та як за
та ін.]. Проте в
здатність гемато

Ми вивчали
тривалості впли

Досліди прове
радіоактивної іоди
($\text{Na}_2\text{HP}^{32}\text{O}_4$) вводил
через 60 хв кролик
ділянок головного
ного мозку, чотири
бугрів, епіфіза, гіп
крайової вени уха
дення в організм р
стегна і переднього
стандартній устано
коливання генерува
Досліджували впли
1,6 вт/см² триваліс
проникність гемато
ні методом варіацій

Досліди по
матичного бар'є
сивна, причому
мозку різний. Т