

АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНСЬКОЇ РСР

ОРДЕНА ТРУДОВОГО ЧЕРВОНОГО ПРАПОРА

ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

фізіологічний ЖУРНАЛ

Том XX, № 5

ВИДАВНИЦТВО «НАУКОВА ДУМКА»

КИЇВ — 1974

ФІЗІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том XX, № 5

ВЕРЕСЕНЬ — ЖОВТЕНЬ

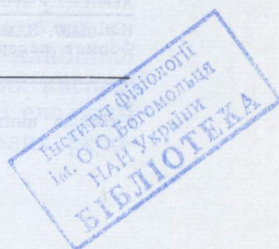
Науково-теоретичний журнал

Виходить шість разів на рік

Заснований у 1955 р.

ВИДАВНИЦТВО «НАУКОВА ДУМКА»

КИЇВ—1974



Друкується за постановою редакційної колегії журналу

Редакційна колегія:

О. Ф. Макаrenchко (відповідальний редактор)

*П. В. Бірюкович, П. Г. Богач, М. І. Гуревич, Б. Є. Єсипенко,
М. В. Ільчевич, Є. В. Қолпаков, В. П. Комісаренко, П. Г. Кос-
тюк, Д. О. Қочерга, М. І. Путилін, П. М. Серков, М. М. Сиро-
тинін, В. О. Трошихін, В. В. Фролькіс, З. О. Сорокіна (відпо-
відальний секретар)*

Редакційна рада:

<i>М. К. Босий</i>	<i>В. М. Нікітін</i>
<i>Н. В. Братусь</i>	<i>Є. К. Приходькова</i>
<i>Ф. П. Ведяєв</i>	<i>Я. П. Скляров</i>
<i>М. М. Горєв</i>	<i>Ю. О. Спасокукоцький</i>
<i>Р. Є. Кавецький</i>	<i>Р. О. Файтельберг</i>
<i>В. Я. Карупу</i>	<i>О. Б. Фельдман</i>

Адреса редакції: Київ-24, вул. Богомольця, 4, тел. 91-00-31

Физиологический журнал, т. XX, № 5, 1974

(на українском языке)

Выходит шесть раз в год

Редактор *В. В. Гірченко*

Технічні редактори *В. Г. Вегер, С. С. Грабовська*

Коректор *Н. Г. Тараскіна*

БФ 02437. Здано до складання 28.VI 1974 р. Підписано до друку 26.VIII 1974 р. Папір друкарський № 1. Формат паперу 70×108¹/₁₆. Друк. фіз. аркушів 9,0. Умовно-друк. аркушів 12,6. Обліково-видавн. аркушів 12,8. Тираж 837. Зам. 4-457. Ціна 90 коп.

Видавництво «Наукова думка», Київ, Репіна, 3.

Київська книжкова друкарня наукової книги Республіканського виробничого об'єднання «Поліграфкнига» Держкомвидаву УРСР, Київ, Репіна, 4.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМ ДІЇ ЦИТОТОКСИЧНИХ СИРОВАТОК

Л. І. Барченко, М. В. Ільчевич, Ю. О. Спасокукоцький

*Відділ експериментальної терапії Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР,
Київ*

Цитотоксичні сироватки за своєю природою є імунними сироватками, що містять у своєму складі антитіла, і їх первинна взаємодія з клітинами тканини-антигену зводиться до реакції антиген — антитіло, що складає основу всіх імунологічних процесів.

В дослідках з антигілами цитотоксичних сироваток, мічених радіоактивними ізотопами, доведено, що їм притаманна властивість накопичуватись переважно в тій тканині, по відношенню, до якої одержана сироватка [18, 53].

Перша фаза реакції антиген — антитіло, тобто з'єднання детермінантної групи антигену і активного центра молекули антитіла, може статись тільки при зближенні реагуючих поверхонь обох компонентів на відстань не більше 1—2 Å. Тільки на такій близькій відстані дисперсні сили Лондона, що обумовлюють притягання між неполярними групами обох компонентів реакції, зростають настільки, що починають переважати протидію електростатичних сил і це спричиняє з'єднання антигену з антитілом. Крім того, з'єднання комплементарних поверхонь антигену і антитіла може бути ще обумовлено утворенням водневих зв'язків, взаємодією неполярних бокових ланцюгів молекул антигену і антитіла, кулоновськими силами та гідрофобними зв'язками [12]. Ця реакція проходить досить швидко і, за літературними даними [55], при оптимальних співвідношеннях антигену і антитіла реакція на 90% закінчується за 60 сек.

При імунізації тварин у відповідь на введення клітинного антигену утворюються антитіла до різних антигенних детермінант, розташованих як на поверхні, так і всередині відповідних клітин в організмі реципієнта. За деякими даними [9], антитіла зв'язуються в першу чергу з тими хімічними структурами клітин, що знаходяться на їх поверхні, за іншими — [31, 56] на мембрані клітини розташовані особливі клітинні рецептори, аналогічні за структурою виявленим раніше вірусним рецепторам, які беруть участь у процесі пізнавання чужорідних речовин. Основну роль у цих рецепторах відіграє комплекс гетерополісахарид — нейрамінова кислота.

Проте антитіла зв'язуються не тільки з поверхневими структурами клітинної мембрани, але можуть проникати і всередину непошкодженої клітини. Це пов'язано з явищем піноцитозу, яке вперше було описане в 1931 р. Леві [49] і полягає в поглинанні клітиною краплинок рідини. Основним у явищі піноцитозу слід вважати поглинання клітиною не води, а вміщених в ній речовин. Про це свідчить той факт, що найбільш активними збудниками піноцитозу є білки та солі неорганічних кислот. Можна припустити, що піноцитоз виник і закріпився в процесі еволюції як специфічний механізм потрапляння в клітину саме білкових речо-

вин, які спочатку адсорбуються на структурах клітинної оболонки, а потім разом з ділянкою оболонки та краплиною рідини втягуються всередину клітини [14].

При реакції антиген — антитіло описане [57] виникнення на поверхні клітини інвагінації клітинної оболонки з утворенням надалі внутрішнього пухирця. Потім, згідно з даними Полікара і Бессі [21], вакуоль переміщується в глибину цитоплазми в зону Гольджі і поступово зникає, а молекули білка, що прилипли до мембрани, опиняються всередині ергастоплазми на поверхні ендоплазматичного ретикулуму. На можливість поглинання клітиною білків γ -глобулінових фракцій нормальних та імунних сироваток вказують ряд авторів [15, 16, 27, 38, 45].

Перші ж дослідники, що одержали та вивчали цитотоксичні сироватки — Мечніков та Борде — вже знали, що в них містяться два діючих компоненти. Мечніков [20], який назвав їх «філоцитаз» і «цитаз», вважав, що вони мають ферментативний характер і утворюються в макрофагах. Тепер ці компоненти позначають як антитіла та комплемент. За останніми даними, деякі компоненти комплексу справді мають ферментативний характер [22], хоч походження їх інше, ніж вважав Мечніков.

Дослідження, проведені в останні роки із застосуванням методу електронної мікроскопії, показали, що головна роль у процесах імунологічного пошкодження клітин належить антитілам, а комплемент лише сприяє більш інтенсивному проникненню антитіл крізь клітинні мембрани, що спричиняє більш швидкий і більш інтенсивний розвиток деструктивних змін у клітинах. При цьому на мембранах клітин утворюються отвори діаметром 80—100 Å [50].

При вивченні розподілу комплексів феритин — антитіло з допомогою електронної мікроскопії встановлено, що антитіла можуть фіксуватися на поверхні клітини і у відсутності комплексу. Надалі частина антитіл шляхом піноцитозу проникає всередину клітин. В тих випадках, коли антитіла діяли на клітину в присутності комплексу, клітинна мембрана ставала проникною для великих молекул і антитіла потрапляли в цитоплазматичний матрикс прямо крізь клітинну мембрану.

За деякими припущеннями [41], в мембрані клітин після дії антитіл і комплексу з'являються спочатку «пори», досить великі, щоб крізь них могли швидко вийти неорганічні катіони і невеликі молекули, але не макромолекули. При цьому клітина швидко втрачає внутріклітинний калій, амінокислоти та рибонуклеотиди, а в клітину з навколишнього середовища надходить натрій, концентрація якого в середовищі вища, ніж у клітині. Це приводить до зменшення осмотичного тиску, і, як результат цього, в клітини надходить вода і вони набрякають. В результаті мембрани набряклих клітин розтягуються, діаметр «пор» збільшується і крізь них можуть виходити також і макромолекули.

Описано [32], що в процесі розвитку реакції антиген — антитіло на поверхні клітини ушкоджуються в основному ліпідні компоненти клітинних мембран. Можливо, що основна роль в ушкодженні ліпідних компонентів належить комплексу, оскільки, за деякими даними [28], він може розчиняти деякі компоненти клітинної поверхні за типом естерази. В чому ж механізм дії цитотоксичних сироваток? Чому одна й та ж речовина залежно від застосованої дози має цілком протилежну дію?

Загальне визнання дістала теорія, висунута акад. О. О. Богомольцем для пояснення механізму дії цитотоксичних сироваток [3, 5]. Дотепер не одержано фактів, які б ставили під сумнів цю теорію і всі дальші дослідження лише доповнювали та деталізували її на основі нового

фактичного матеріалу. Розробляючи свою теорію, акад. О. О. Богомолець виходив з таких фактичних даних і положень.

1. Великі дози цитотоксичних сироваток викликають ушкодження та зруйнування клітин. Це явище найбільш демонстративно можна спостерігати при дії гемолітичної сироватки на еритроцити.

2. Продукти розпаду білків клітин є фізіологічними стимуляторами життєдіяльності і здатні активізувати основні функції клітин: живлення, ріст та розмноження [4, 8], а також змінювати реактивну здатність клітин і тканин щодо цілого ряду речовин [40]. Біологічна дія цих речовин відзначена багатьма дослідниками, які описували їх під різними назвами. Так, Абдергальден називав їх оптонами, Каспарі — некрогормонами, Каррель — треофонами, Габерлянд — раневими гормонами, Медведева — аутокатализаторами. На думку Габерляндта, ці речовини виникають як результат аутолізу ушкоджених або загиблих клітин. Відкриття цього явища привело надалі до розробки вчення про лізати.

3. Закон Арндт — Шульца, згідно якому слабкі подразнення збуджують життєдіяльність клітин, середні — посилюють, сильні — гальмують, а дуже сильні — паралізують. Автори надавали цим положенням значення загальнобіологічного закону, поширивши його на всі випадки відповіді живої клітини на дію найрізноманітніших агентів, в тому числі і медикаментозних засобів. Але пізніші дослідження показали, що в деяких випадках залежність між силою подразнення і відповіддю живої клітини або системи організму набагато складніша.

Спираючись на ці дані, акад. О. О. Богомолець розробив теорію механізму дії цитотоксичних сироваток. Згідно з цією теорією, в органі, по відношенню до клітинних елементів якого одержана відповідна цитотоксична сироватка, проходить первісна імунологічна реакція з'єднання антитіла цитотоксичної сироватки з антигеном (клітини органа) і при цьому розвивається так звана реакція зворотної анафілаксії (зворотною вона названа тому, що антиген знаходиться в організмі, а антитіла вводяться ззовні, а не навпаки, як при звичайній анафілаксії). Потім комплекс антиген — антитіло розщеплюється під дією внутріклітинних ферментів, і продукти його розщеплення є саме тими специфічними речовинами, які залежно від дози викликають пригнічення або стимуляцію функції клітин. Якщо введена велика доза цитотоксичної сироватки, то по-перше, ушкоджується і руйнується велика кількість клітин, а по-друге, утворюється велика кількість продуктів розпаду, які пригнічують життєдіяльність клітин, що залишились.

При введенні малої дози цитотоксичної сироватки невелика частина клітинних елементів, очевидно, найбільш старих або інертних і тому найменш стійких, також руйнується і продукти їх розпаду, що утворюються в невеликій кількості, є фізіологічним стимулятором життєдіяльності інших клітин цього органа. Ці фізіологічні стимулятори сприяють утворенню нових повноцінних клітинних елементів і активації метаболічних процесів.

В останні роки одержано ряд даних, які підтверджують основні положення теорії акад. О. О. Богомоляця і розшифровують окремі деталі механізму дії цитотоксичних сироваток на клітини. Так, ряд дослідників виявили різке набрякання клітин, оброблених *in vitro* цитотоксичною сироваткою у великій дозі, і вихід клітинного вмісту в оточуюче середовище. Зокрема, описано і зафіксовано [29] безпосередньо на ряді послідовних мікрофотографій витікання клітинного вмісту після дії на клітини цитотоксичної сироватки. Спочатку на оболонці клітини з'являлись випини, які потім зливались і оточували клітину суцільним шаром. Цей ексудат перший час не змішувався з навколишньою рідиною

і не зливався з таким же ексудатом сусідніх клітин. Надалі ексудативний матеріал руйнувався і розтікався в навколишньому середовищі. Аналогічна картина описана й іншими авторами [39, 44]. Вихід в навколишнє середовище клітинного вмісту і великий набряк клітин під дією великої дози цитотоксичної сироватки підтверджують також дані [48] про різке зменшення сухої маси клітин (на 49,07%) та збільшення поверхні клітин (на 252,96%). При дії неімунної сироватки зміни цих показників дуже незначні. Після дії великої дози імунного γ -глобуліну в клітинах виявлено [42] зменшення вмісту вільних амінокислот та рибонуклеотидів на 66%, внутріклітинного калію на 90% і цитоплазматичної РНК на 75%, а клітинні білки зменшуються від 30 до 60%.

На думку багатьох дослідників, первинним механізмом деструктивних змін клітини при дії великих доз цитотоксичних сироваток є порушення проникності клітинних мембран [1, 35, 36, 43, 52] та зміни клітинної поверхні, що спричиняє порушення метаболізму клітини [46]. При цьому, за деякими даними [47], уражується не тільки поверхнева оболонка клітини, тобто цитоплазматична мембрана, але і мембрани внутріклітинних утворень (оболонки мітохондрій та лізосом, ендоплазматичний ретикулум). Дійсно, при вивченні проникнення антитіл у клітини з допомогою методу електронної мікроскопії з використанням комплексу феритин — антитіло [34] виявлено, що всередині незруйнованої клітини антитіла найчастіше можна виявити на оболонках мітохондрій ендоплазматичного ретикулуму тощо. Така ж картина спостерігалась при інкубації фероглобуліну з гомогенатом клітин. На основі цих даних автори роблять висновок, що матеріал, який містить мембранні структури, більш важливий для утворення антитіл при імунізації тварин.

Спасокукоцький, Барченко та Майський [26] з допомогою методу електронної мікроскопії спостерігали при дії великої дози антигестулярної цитотоксичної сироватки такі зміни в клітинах культур тканин сім'яника, які свідчать як про порушення поверхневої цитоплазматичної мембрани, так і ушкодження внутріклітинних мембранних утворень — ендоплазматичного ретикулуму, оболонок та крист мітохондрій, зміни оболонок ядер та їх субстратів деструктивного характеру.

В розвитку процесу імунологічного ушкодження клітин не тільки при введенні цитотоксичних сироваток, але й при аутоімунних процесах в організмі, основою яких є реакція антиген — антитіло, багато дослідників надають великого значення ураженню мембран лізосом. Так, виявлено [30, 37], що при дії цитотоксичної сироватки на клітини культур тканин нирки щура спостерігається посилення реакції на фермент кислу фосфатазу, що міститься в лізосомах.

Нами раніше відзначено [2], що при дії великих доз цитотоксичних сироваток в клітинах культур тканин сім'яника та яєчника шурів спочатку з'являється різниця у вмісті ферменту в різних клітинах. В той час як в одних клітинах інтенсивність гістохімічної реакції різко підвищена, в інших вона знижена (у порівнянні з контролем), але місця локалізації ферменту ще обмежені у вигляді гранул, як і в непошкоджених клітинах. Надалі фермент виходить з лізосом і поширюється по всій цитоплазмі клітини, а частина його виходить в навколишнє середовище. Є відомості про те [37], що цитотоксична сироватка впливає на мембрани лізосом. Це спричиняє звільнення вміщених всередині лізосом гідролітичних ферментів, під дією яких настає зруйнування внутріклітинних компонентів. Автори доводять це зокрема тим, що додавання в середовище препарату, який стабілізує клітинні мембрани (гідрокортизону), інгібує дію цитотоксичної сироватки.

Є дуже цікаві дані про те [51], що в лізосомах клітин знаходиться здатний до діалізу білок, який звільняється при зруйнуванні лізосом. Цей білок у малих концентраціях стимулює ріст тканин, а у великих — пригнічує. Таким чином, залежно від інтенсивності деструктивних змін у клітинах і числа зруйнованих лізосом, може статись пригнічення росту інших клітин, або його стимулювання.

Отже, всі наведені факти підтверджують основні положення теорії акад. О. О. Богомольця.

Деякі дослідники прагнули деталізувати різні аспекти механізму дії цитотоксичних сироваток. Так, Вікторов [10, 11] вважає, що механізм дії цитотоксинів полягає в первинному подразненні як паренхіматозних, так і інтерстиціальних елементів тканини органа по відношенню до якого одержана цитотоксична сироватка. Це подразнення виявляється в активній гіперемії органа, підвищенні функції та посиленні обміну речовин з утворенням продуктів, що діють, можливо, в тому ж напрямку, але вже як вторинні фактори. Через пропріоцептивну іннервацію це подразнення, на думку автора, передається в центральну нервову систему, яка підтримує та посилює ефект подразнення. Слід відзначити, що хоча Вікторов і вірно підкреслив роль нервової системи в дальшому розвитку дії цитотоксичної сироватки на організм, але пояснення первинної дії цитотоксинів на орган в його теорії має дуже невідзначений і гіпотетичний характер.

Мажбіч [17] гадає, що, оцінюючи дію цитотоксичної сироватки, необхідно враховувати наявність у ній антитіл не тільки по відношенню до специфічних елементів тканини-антигена, але й антитіл до елементів нервової та судинної тканин, які обов'язково присутні в тканинному антигенному матеріалі, хоч і в невеликій кількості. Ці антитіла діють на відповідні клітинні елементи головним чином в гомологічному антигенному органі і, в значно меншій мірі, в місці введення і по шляху всмоктування, що викликає відповідну реакцію нервових рецепторів і ангіорецепторів і обумовлює складні нервово-рефлекторні реакції.

В ряді праць О. О. Богомольця [6, 7] запропонував схему механізму дії АЦС. Ця схема може бути застосована і для пояснення механізму дії інших цитотоксичних сироваток. Згідно з цією схемою, після введення в організм цитотоксичної сироватки утворюється первинний комплекс антиген — антитіло, який має властивість неспецифічного гетерогенного подразника білкової природи. Надалі первинний комплекс зазнає аутокаталітичного розпаду і продукти цього розпаду є стимуляторами життєдіяльності тканини-антигена. Крім того, вони впливають через інтероцептори та вегетативну нервову систему на підкоркові центри. В процесі утворення і розпаду первинного комплексу антиген — антитіло в тканинах і крові з'являються у вільному стані такі біологічно активні речовини як гістамін, гепарин, серотонін [54] і речовини, що діють за типом парасимпатичних медіаторів. Ці речовини можуть посилювати і підтримувати стимулюючу дію цитотоксичної сироватки за рахунок підвищення функціонального стану парасимпатичної нервової системи, яка має здатність посилювати асиміляторні процеси [19]. Дія цих біологічно активних речовин в тій або іншій мірі включається в загальний комплекс складної біологічної реакції організму, що розвивається у відповідь на введення цитотоксичної сироватки.

Слід відзначити, що цим не вичерпується дія цитотоксичної сироватки на цілісний організм. Дальше вивчення механізму дії цитотоксичних сироваток показало, що з їх допомогою можна цілеспрямовано впливати на клітинні елементи і утворювані ними органи і системи. При цьому, залежно від застосованої дози цитотоксичної сироватки, можна

одержати інгібуючий ефект або ефект відновлення (реактивації) чи стимуляції. Спасокукоцьким [23] було показано, що при застосуванні малих доз антиоваріальної та антитестикулярної цитотоксичних сироваток можна відновити гермінативну та гормональні функції статевих залоз.

Досліди останніх років показали, що під дією цитотоксичної сироватки в організмі настають зрушення не тільки за рахунок безпосереднього впливу сироватки на орган-мішень, але і за рахунок корелятивних зв'язків останнього з іншими органами і системами. Так, у дослідях Спасокукоцького, Зеленської та Ніщименка [24, 25] було показано, що реактивні зміни функції сім'яників шурів під дією антитестикулярної цитотоксичної сироватки викликають відповідні зміни гонадотропної функції гіпофіза і сприяють нормалізації гормональних взаємовідношень.

Голубович [13] показала, що внаслідок тісного функціонального зв'язку між корою надниркових залоз та м'язовою тканиною з допомогою стимулюючих доз антиміоцитотоксичної сироватки можна не тільки здійснити регулюючий вплив на обмінні процеси в м'язовій тканині старих тварин, але і нормалізувати в певній мірі функціональний стан кори надниркових залоз.

Таким чином, за останні десятиріччя в працях як вітчизняних, так і закордонних авторів із застосуванням сучасних методів дослідження на різних рівнях організації живого дістали підтвердження і дальший розвиток основні концепції акад. О. О. Богомольця і його школи. Підтверджено, що основним діючим компонентом імунних цитотоксичних сироваток є антиіло-цитотоксин, а основним первинним механізмом реакції антитіло — антиген, яка може вести до деструктивних процесів та пригнічення функції або до процесів відновлення і стимуляції функцій відповідних клітинних елементів, органів і систем. Характер цих змін залежить від інтенсивності реакції антитіло — антиген. Показано, що цитотоксичні сироватки є адекватною для тканин організму речовиною, тому що зміни, які вони викликають в організмі, аналогічні тим змінам, що розвиваються в організмі в процесі ауторегуляції та захисних реакцій організму в умовах норми і патології шляхом утворення аутоантигенів і аутоантитіл та їх взаємодії.

Література

1. Агол В. И.— Биохимия, 1961, 26, 5, 846.
2. Барченко Л. И.— В сб.: Цитотоксины в соврем. мед., 1972, 6, 66.
3. Богомолец О. О.— Медичн. журн., 1935, 4, 3—4, 447.
4. Богомолец О. О.— Медичн. журн., 1935, 5, 1, 1.
5. Богомолец А. А.— В кн.: О лечебном действии антиретикулярной цитотоксич. сыворотки, К., 1942, 9.
6. Богомолец О. А.— В кн.: Физиол. и патол. системы соединит. ткани и АПС, К., 1958, 25.
7. Богомолец О. А.— В кн.: Цитотоксины в соврем. мед., К., 1960, 103.
8. Белкин Р. И.— Успехи соврем. биол., 1947, 24, 1 [4], 61.
9. Бойд У.— Основы иммунол., М., 1969.
10. Викторов К. Р.— Физиол. журн. СССР, 1936, 21, 65.
11. Викторов К. Р.— Цитотоксины и их знач. в зоотех., ветерин. и мед., М., Сельхозгиз, 1946.
12. Гауровиц Ф.— Иммунохимия и биосинтез антител, М., 1969.
13. Голубович З. С.— В кн.: Цитотоксины и соврем. мед., К., 1972, 6, 57.
14. Зеленин А. В.— Успехи соврем. биол., 1962, 53, 364.
15. Кузнецов О. К.— Цитология, 1970, 12, 3, 366.
16. Кузнецов О. К., Дядькова А. М.— Цитология, 1967, 11, 1424.
17. Мажбич И. Б.— В сб.: Труды Омского мед. ин-та, Омск, 1957, 22, 184.
18. Марчук П. Д., Король С. А., Уманский Ю. А.— Врач. дело, 1956, 7, 725.

19. Марчук П. Д., Бережная Н. М.—В кн.: Цитотоксины в соврем. мед., К., 1960, 2, 120.
20. Мечников И. И.—Русский архив патол. клин., мед., и бактериол., 1900, 10, 4, 357.
21. Поликар А., Бесси М.—Элементы патол. клетки, М., 1970.
22. Резникова Л. С.—Комплемент и его знач. в иммунол. реакциях, М., 1967.
23. Спасокукоцкий Ю. О. Фізіол. журн. АН УРСР, 1964, 10, 6, 709.
24. Спасокукоцкий Ю. О., Зеленська Т. М., Нищименко О. В.—Фізіол. журн. АН УРСР, 1970, 16, 1, 24.
25. Спасокукоцкий Ю. О., Зеленська Т. М., Нищименко О. В.—Фізіол. журн. АН УРСР, 1970, 16, 5, 589.
26. Спасокукоцкий Ю. О., Барченко Л. И., Майський В. О.—Фізіол. журн. АН УРСР, 1974, XX, 1, 44.
27. Чахова О. В., Цаценкина Т. И.—Бюлл. exper. биол. и мед., 1970, 70, 9, 55.
28. Becker E.—Nature (Lond.), 1955, 176, 1073.
29. Bickis I., Quastel J., Vas S.—Cancer Res., 1959, 19, 6, 602.
30. Bitensky L.—Brit. Med. Bull., 1963, 19, 241.
31. Bona C., Ghyka G., Vranialici D.—Exptl. Cell Res., 1968, 53, 2—3, 519.
32. Brunner H., Razin Sh., Kalica A., Chanock R.—J. Immunol., 1971, 106, 4, 907.
33. Dorling J., Loewi G.—Exptl. Cell Res., 1965, 40, 2, 301.
34. Easton J., Goldberg B., Green H.—J. exp. Med., 1962, 115, 1, 321.
35. Ellem K.—Australian J. of Sci., 1957, 20, 40, 4, 116.
36. Ellem K.—Cancer Res., 1958, 18, 10, 1179.
37. Fell H., Weiss L.—J. Exptl. Med., 1965, 121, 4, 551.
38. Felton H., Pomerat C.—Exptl. Cell Res., 1962, 27, 2, 280.
39. Flax M.—Cancer Res., 1956, 16, 8, 774.
40. Freund H., Gottlieb R.—Münch. med. Wschr., 1921, 13, 383.
41. Green H., Barrow P., Goldberg B.—J. Exptl. Med., 1959, 110, 5, 699.
42. Green H., Fleischer R., Barrow P., Goldberg B.—J. Exptl. Med., 1959, 109, 511.
43. Goldberg B., Green H.—J. Biophys. a. Biochem. Cytology, 1960, 7, 4, 645.
44. O'Gorman P.—Brit J. Cancer., 1960, 14, 2, 335.
45. Holter H.—Intern. rev. cytol., 1959, 8, 481.
46. King C.—Biochem. et biophys. acta, 1968, 154, 2, 269.
47. Latta H.—J. Biophys. a. Biochem. Cytol., 1959, 5, 3, 405.
48. Lee H., Richards V., Klausner C.—Cancer Res., 1960, 20, 10, 1415.
49. Lewis H.—Bull. Johns Hopkins Hospital., 1931, 49, 17.
50. Müller-Eberhardt H.—Immunity Cancer and Chemotherapy, N. Y.—London, Acad. Press, 1967, 311.
51. Ryan W., Cardin C.—Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 1967, 126, 1, 112.
52. Sedallian J., Jacob G.—Nature, 1967, 215, 5097, 156.
53. Stelos P., Jagi J., Pressman D.—J. Immunol., 1961, 87, 1, 106.
54. Steffen C.—Wien. Zeit. Inn. Med., 1954, 35, 422.
55. Tengerdy R., Small W.—Nature, 1966, 210, 5037, 708.
56. Unanue E.—J. of Immunol., 1971, 107.4.1168.
57. Weiser R.—J. Allergy, 1957, 28, 6, 475.

Надійшла до редакції
10.VIII 1973 р.

MODERN IDEAS OF MECHANISM OF CYTOTOXIC SERA EFFECT

L. I. Barchenko, N. V. Ilchevich, Yu. A. Spasokukotsky

*Department of Experimental Therapy, the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev*

Summary

A review is presented of the home and foreign recent researches dedicated to elucidating some aspects of the mechanism of the cytotoxic sera effect by using the modern methods of studies. The modern ideas of the mechanism of the cytotoxic sera effect at the cell level and in the whole body are dealt with. The analysis of the mentioned researches showed that the new data obtained recently confirm the principal propositions of the theory of the mechanism of the cytotoxic sera effect developed by Academician A. A. Bogomoletz.

УДК 612.017.11/12

ХАРАКТЕРИСТИКА ІМУНОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ І СПЕЦИФІЧНОСТІ РІЗНИХ КЛАСІВ (IgM, IgG) ІМУНОГЛОБУЛІНІВ АНТИТЕСТИКУЛЯРНОЇ ЦИТОТОКСИЧНОЇ СІРОВАТКИ

О. В. Нищименко

*Відділ експериментальної терапії Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР,
Київ*

До антитіл, які визначають імунологічну активність цитотоксичних сироваток, належать імуноглобуліни, які відрізняються між собою розміром і будовою молекул, молекулярною вагою, константою седиментації. Можливо, що ці фізико-хімічні відмінності між окремими класами імуноглобулінів визначають функціональні особливості імунних цитотоксичних сироваток.

Оскільки антистестікулярні цитотоксичні сироватки (АТЦС) містять гетерогенну суміш білків, доцільно з'ясувати, з якою фракцією імуноглобулінів пов'язана їх імунологічна і цитотоксична активність. Вирішення цього питання дозволить використати не цільні сироватки, а окремі фракції імунних сироваток, що, з одного боку, підвищить ефективність їх застосування в експерименті і клініці, з іншого — дозволить звільнити організм від введення баластних білків. В літературі залишається нез'ясованим питання про природу IgM і IgG антитіл до тестікулярного антигену, які утворюються при введенні його в організм тварини-донора.

Перед нами стояло завдання виділити з антистестікулярної цитотоксичної сироватки, специфічної для щурів, IgM і IgG фракції, імуноглобулінів і вивчити їх імунологічну активність і специфічність *in vitro* в реакції споживання комплементу по 50%-ному гемолізу з гомологічним антигеном (водно-сольовий екстракт з тканини сім'яника щура) і негомологічними антигенами, виготовленими з інших органів щура (нирки, печінка, селезінка, легені, головний мозок).

Методика досліджень

Антистестікулярну цитотоксичну сироватку, специфічну для щурів, одержували імунізацією кроликів водно-сольовими екстрактами, виготовленими з паренхіми сім'яників щурів. Тканинний антиген (10%) вводили тваринам внутрішньо і внутріочеревинно (чотири ін'єкції з інтервалом в чотири дні). Титр антитіл визначали в реакції зв'язування комплементу Борде—Жангу в модифікації О. О. Богомольця на дев'ятий день після останньої ін'єкції антигену. Було одержано 13 серій АТЦС, специфічної для щурів, з титром комплементзв'язуючих антитіл 1 : 400—1 : 1280.

Для видалення з сироваток неспецифічних антитіл їх абсорбували алкоголізованою тканиною печінки. Абсорбції піддавали сироватки з високим титром антитіл, оскільки в результаті абсорбції спостерігалось неспецифічне видалення орґано-специфічних антитіл, внаслідок чого титр абсорбованих сироваток знижувався. Для стимуляції утворення антитіл-тестікулоцитотоксинів перед імунізацією тваринам вводили малі дози собачої

антиретиккулярної цитотоксичної сироватки, специфічної для кроликів (0,005 мл цільної сироватки на 100 г ваги тіла) в кількості трьох ін'єкцій з інтервалом у два дні.

З антиретикулярної цитотоксичної сироватки методом гел'фільтрації на сефадексі Ж-200 за Флодіним і Кілландером [5] виділяли фракції імуноглобулінів класу *IgM*, *IgG*. Нами використаний сефадекс Ж-200 — середній, виробництва фірми «Фармація», Швеція.

Гель-фільтрацію проводили на колонці (2,6×75 см), заповненій сефадексом. Елюцію здійснювали з допомогою 0,02 М розчину трис-буфера (рН—8,0) з 0,2 М розчином NaCl. Відбір фракцій (по 4 мл) проводили з допомогою механічного колектора. Окремі фракції білків збирали в целофанові мішечки, випаровували з допомогою фену до необхідної концентрації. Спектральну характеристику фракцій вивчали на спектрофотометрі СФ-4-А при поглинанні в ультрафіолетовій частині спектра на хвилі 280 мкм. Кількість білка у фракціях визначали методом Лоурі [6].

Імунологічну активність і специфічність *IgM*, *IgG* фракцій імуноглобулінів, виділених з АТЦС, вивчали при постановці реакції споживання комплементу по 50% гемолізу методом Худомела [3] в модифікації Федорича [2] з сім'яниками та іншими органами щура (нирки, печінка, селезінка, легені, головний мозок).

Результати досліджень та їх обговорення

Проведеними дослідженнями встановлено, що імунізація кроликів водно-сольовим екстрактом з тканини сім'яників щурів обумовлює синтез в їх сироватці крові специфічних *IgM*, *IgG* імуноглобулінів.

Аналіз хроматограм показав, що білки антиретикулярної цитотоксичної сироватки гетерогенні і розділяються на окремі компоненти (рис. 1).

Результати вивчення імунологічної активності і специфічності *IgM* і *IgG* фракцій імуноглобулінів, виділених з АТЦС, специфічної для щурів, наведені в таблиці і рис. 2, з яких видно, що цільні АТЦС реагували в реакції споживання комплементу не тільки з тестикулярним антигеном, але й з антигенами з інших органів (нирка, печінка, селезінка, легені, головний мозок).

Неабсорбовані цільні АТЦС в реакції з тканиною сім'яника зв'язували $21,5 \pm 0,55$ одиниць комплементу. З антигенами з інших органів комплемент зв'язуюча активність сироватки була статистично вірогідно менша ($p < 0,001$). Так, в реакції з тканиною нирок вона зв'язувала $10,9 \pm 0,37$ одиниць комплементу, з тканиною печінки — $8,7 \pm 0,37$, селезінки — $9,7 \pm 0,18$, легень — $5,8 \pm 0,18$, головного мозку — $3,8 \pm 0,23$ одиниць комплементу. Після видалення неспецифічних антитіл АТЦС в реакції споживання комплементу реагувала тільки з тестикулярним антигеном, причому її комплемент зв'язуюча активність була майже в 1,2 рази менша, ніж у неабсорбованої сироватки ($16,5 \pm 0,22$ одиниць комплементу).

Аналіз даних про імунологічну активність *IgM* фракції імуноглобулінів у реакції споживання комплементу показав, що вона була незначною. До абсорбції *IgM* імуноглобуліни в реакції з тканиною сім'яника зв'язували $5,9 \pm 0,55$ одиниць комплементу, з іншими органами комплемент зв'язуюча активність *IgM* імуноглобулінів була ще меншою. В реакції з тканиною нирки зв'язувалось $3,5 \pm 0,15$ одиниць комплементу, з тканиною печінки — $2,4 \pm 0,18$, селезінки — $2,8 \pm 0,13$, легень — $2,0 \pm 0,11$, головного мозку $1,4 \pm 0,10$ одиниць комплементу. Після абсорбції *IgM* антитіла реагували тільки з тестикулярним антигеном і зв'язували $2,9 \pm 0,13$ одиниць комплементу, що статистично вірогідно менше, ніж до абсорбції ($p < 0,001$).

IgG фракція імуноглобулінів АТЦС в реакції споживання комплементу мала високу імунологічну активність. З антигеном з тканини сім'яника неабсорбовані *IgG* антитіла зв'язували $20,5 \pm 0,38$ одиниць комплементу. По відношенню до інших антигенів *IgG* фракція характе-

ризувалась низькою імунологічною активністю, що виражалось істотним ($p < 0,001$) зменшенням кількості зв'язаного комплекменту. В реакції з тканиною нирок *IgG* імуноглобуліни зв'язували $7,4 \pm 0,19$ одиниць комплекменту, з тканиною печінки $5,0 \pm 0,34$, селезінки — $6,0 \pm 0,31$, легень — $3,7 \pm 0,96$, головного мозку — $2,2 \pm 0,13$ одиниць комплекменту. Антитіла класу *IgG*, виділені з АТЦС після вилучення із неї неспецифічних антитіл, реагували тільки з тестикулярним антигеном і зв'язували $14,6 \pm 0,24$ одиниць комплекменту, що вірогідно нижче ($p < 0,001$), ніж зв'язували *IgG* імуноглобуліни, виділені з неабсорбованих сироваток. З тканинами інших органів реакція споживання комплекменту була негативною.

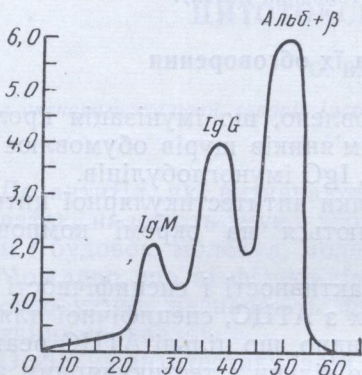


Рис. 1. Хроматографічна крива фракціонування антитестикулярної цитотоксичної сироватки, специфічної для щурів на колонці з сефадексом Ж-200 ($2,6 \times 75$ см).

Трис-буфер, рН — 8,0. По вертикалі — кількість білка (в мг) в пробах при елююванні з колонки, вимірювана за величинами екстинкції, по горизонталі — номери пробірок.

Таким чином, проведені дослідження показали, що імунізація тварин (кроликів) водно-сольовим екстрактом з тканини сім'яників щурів обумовлює синтез специфічних антитіл типу *IgM* і *IgG*, які проявляють різну імунологічну (серологічну) активність в реакції споживання комплекменту. Одержані дані свідчать про те, що комплекментзв'язуюча активність АТЦС, одержаних на дев'ятий день після останнього введення антигену, пов'язана, переважно, з активністю її *IgG* фракції імуноглобулінів. Антитіла класу *IgG*, виділені з АТЦС, мають в реакції споживання комплекменту високу імунологічну активність, тоді як *IgM* фракція сироватки слабо активна.

Результати наших досліджень узгоджуються з даними інших авторів [1, 4], які відзначали, що в системі розчиненого антигенного комплексу максимум фіксації був в *IgG* фракції імуноглобулінів, тоді як зв'язування комплекменту комплексом антиген *IgM* антитіла було незначним.

Після абсорбції неспецифічних антитіл імунологічна активність АТЦС і виділених із неї *IgM* і *IgG* антитіл знижується, однак вона за-

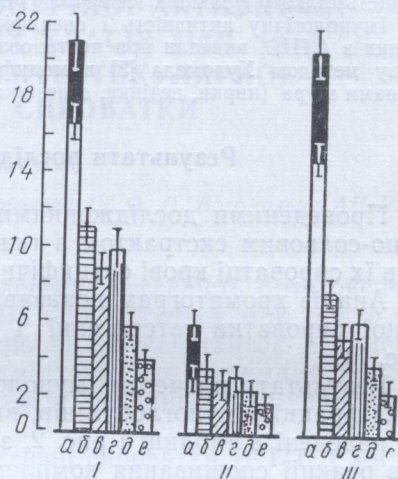


Рис. 2. Кількість одиниць комплекменту, зв'язаних антитестикулярною цитотоксичною сироваткою, специфічною для щурів, а також *IgM* і *IgG* імуноглобулінами в реакції споживання комплекменту по 50% гемолізу з гомологічними і негомологічними антигенами.

I — сироватка, II — *IgM*, III — *IgG*. а — сім'яник (біла частина — кількість одиниць комплекменту, зв'язаних абсорбованою АТЦС, а також *IgM* і *IgG* імуноглобулінами з тканиною сім'яника); б — нирка; в — печінка, г — селезінка; е — головний мозок.

лишається досить високою для цільної сироватки та її *IgG* фракції. Абсорбована АТЦС, а також *IgM* і *IgG* імуноглобуліни специфічно реагують тільки з тестикулярним антигеном.

Кількість одиниць комплементу, зв'язаних антитестикулярною цитотоксичною сироваткою і її *IgM* і *IgG* імуноглобулінами в реакції споживання комплементу по 50% гемолізу з сім'яником та іншими органами шура

Антигени	АТЦС <i>IgM</i> , <i>IgG</i>					
	До абсорбції ($M \pm m$)			Після абсорбції ($M \pm m$)		
	Сироватка	<i>IgM</i>	<i>IgG</i>	Сироватка	<i>IgM</i>	<i>IgG</i>
Сім'яник	21,5 $\pm$ 0,55	5,9 $\pm$ 0,55	20,5 $\pm$ 0,33	16,5 $\pm$ 0,22 $p_2 < 0,001$	2,9 $\pm$ 0,13 $p_2 < 0,001$	14,6 $\pm$ 0,24 $p_2 < 0,001$
Нирка	10,9 $\pm$ 0,37 $p_1 < 0,001$	3,5 $\pm$ 0,15 $p_1 < 0,001$	7,4 $\pm$ 0,19 $p_1 < 0,001$	—	—	—
Печінка	8,7 $\pm$ 0,37 $p_1 < 0,001$	2,4 $\pm$ 0,18 $p_1 < 0,001$	5,0 $\pm$ 0,34 $p_1 < 0,001$	—	—	—
Селезінка	9,7 $\pm$ 0,18 $p_1 < 0,001$	2,8 $\pm$ 0,13 $p_1 < 0,001$	6,0 $\pm$ 0,31 $p_1 < 0,001$	—	—	—
Легені	5,8 $\pm$ 0,18 $p_1 < 0,001$	12,0 $\pm$ 0,11 $p_1 < 0,001$	3,7 $\pm$ 0,26 $p_1 < 0,001$	—	—	—
Головний мозок	3,8 $\pm$ 0,23 $p_1 < 0,001$	1,4 $\pm$ 0,10 $p_1 < 0,001$	2,2 $\pm$ 0,13 $p_1 < 0,001$	—	—	—

Примітка: p_1 — вірогідність різниці показників між кількістю зв'язаного комплементу з антигеном з тканини сім'яника і антигенами з тканин інших органів. p_2 — вірогідність різниці показників реакції споживання комплементу до і після абсорбції.

Література

1. Мусий Й. Л. — Специфичность иммунных глобулинов противоорганных и противолучевых сывороток в серологических и цитотоксических реакциях. Автореф. дисс. К., 1971.
2. Федорич В. Н. — В сб.: Инфекционный гепатит, К., 1970, 4, 159.
3. Chudomel V., Jezkova Z., Zibansky J. — Vnitri Lek., 1957, 3, 215.
4. Ishizaka T., Tomio T., Ishizaka K. — J. Immunol., 1968, 1145, 100.
5. Flodin P., Killander J. — Biochem. Acta, 1962, 63, 403.
6. Lowry O., Rosenbrough K., Farr A., Randall R. — J. Biol. chem., 1951, 193, 1, 265.

Надійшла до редакції
15.IV 1974 р.

CHARACTERISTIC OF IMMUNOLOGICAL ACTIVITY AND SPECIFICITY FOR DIFFERENT CLASSES (*IgM*, *IgG*) IMMUNOGLOBULINS OF ANTITESTICULAR CYTOTOXIC SERUM

O. V. Nishchimenko

Department of Experimental Therapy, the A. A. Bogomoletz,
Institute of Physiology, Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Summary

The data are presented on studies of immunological activity and specificity of *IgM* and *IgG* of immunoglobulins fractions isolated by column gelfiltration with Sephadex G-200 from antitesticular cytotoxic serum (ATCS) which is specific for rats. 13 series of ATCS with the titre of complement fixing antibodies 1:400—1:1280 were studied. A considerable part of ATCS antibodies synthesized on the ninth day after the last administration of the testicular antigenic complex is established to belong to the class of immunoglobulins *IgM* and *IgG*. Testiculocytotoxins and localized in both fractions, complement-fixing activity in *IgG* fraction being greater.

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ АЛС ПРОТИ НОРМАЛЬНИХ І СЕНСИБІЛІЗОВАНИХ ЛІМФОЦИТІВ НА ВИЖИВАННЯ АЛОТРАНСПЛАНТАТІВ ШКІРИ ЩУРІВ

Л. І. Антоненко

Відділ гіпоксичних станів Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ

Десятирічний досвід вивчення ефективності гетерологічних антилімфоцитарних сироваток при алотрансплантаціях показав, що такі сироватки пролонгують строки виживання трансплантата, проте, не виключають його загибелі. У зв'язку з цим в останні три роки почали провадити дослідження, спрямовані на розробку способів одержання вузько специфічних АЛС з високою імундепресивною активністю виключно до тієї категорії лімфоцитів, які безпосередньо зацікавлені в трансплантаційному імунітеті [2, 8, 17]. Для цього як антигенний матеріал одні автори використовують чисту суспензію тимоцитів або розчинний антиген з їх мембран [17, 19, 27], інші — лімфоцити, сенсibilізовані трансплантаційними антигенами [1, 21, 25]. Такі сироватки, за даними цих авторів, мають більш виражений пролонгуючий ефект щодо алотрансплантатів.

З літературних даних добре відомо, що первинні алотранспланти шкіри у щурів при відмінностях за сильним локусом гістосумісності відторгаються в середньому через 6,4—9 днів [9, 11—13, 20, 26]. У випадках, коли відмінності між донором і реципієнтом визначаються слабкими трансплантаційними антигенами, строки виживання їх подовжуються до 10—14 днів [16, 24, 29, 31].

Обробка реципієнтів антилімфоцитарною сироваткою до і в різні строки після трансплантації звичайно подовжує тривалість життя шкірного клаптика в середньому на 5,7—8,3 днів [13, 15, 21, 22, 24, 27]. Інші автори вказують на більш виразний пролонгуючий ефект від застосовуваних ними сироваток. Так, введення шурам АЛС протягом чотирьох днів, починаючи з моменту пересадки, подовжувало життя шкірного клаптика до $47,5 \pm 22,3$ днів. Проте, слід відзначити, що цей результат одержаний на шести тваринах, з яких у чотирьох щурів транспланти відторгались на 15—19-у добу і тільки у двох — на 73—130-у добу після пересадки. Причини таких відмінностей автори не пояснюють.

Описані досліди [30], в яких трансплантати жили $91,7 \pm 32,9$ днів. Сироватку тваринам вводили по 1 мл на щура протягом 11 днів щодня після пересадки. Якщо тваринам іншої групи цю саму АЛС вводили протягом п'яти днів до операції і шести днів — після неї (всього 11 мл), то в такому разі трансплантати жили протягом $35,3 \pm 22,7$ днів.

Щодо праць по застосуванню АЛС проти сенсibilізованих лімфоцитів, то в літературі є лише поодинокі повідомлення про ефективність таких сироваток при алотрансплантації шкіри у кроликів і собак [1—3, 25] та нирок у собак [25].

Аналогічних даних, одержаних на щурах, в літературі не описано. Проте, є повідомлення щодо таких досліджень на мишах. Так, показано [2], що сироватка, одержана проти імунних лімфоцитів, виділених з

лімфовузлів на сьомий день після повторних пересадок шкірного клаптика, подовжувала строки виживання трансплантата шкіри до 22 ± 5 днів при $15 \pm 1,5$ днях у контролі із звичайною АЛС. Особливо ефективним виявився вплив сироватки на строки переживання третього трансплантата, який у контролі загинув через $7 \pm 0,9$ днів, при введенні звичайної АЛС через $10 \pm 3,7$, а при застосуванні сироватки — через $15 \pm 3,1$ — $19 \pm 3,2$ днів. Такі ж результати одержані при первинному трансплантаті в дослідях з ксенотрансплантацією (мишам від морських свинки) [10].

Ми вивчали імунодепресивні відмінності сироваток, одержаних проти нормальних і сенсibilізованих лімфоцитів при алотрансплантації шкірного клаптика на щурах.

Методика досліджень

Досліди проведені на 103 неінbredних та 40 інbredних щурах лінії Вістар вагою 160—200 г. Кролячі сироватки одержували проти інтактних живих клітин лімфовузлів та клітин, сенсibilізованих трансплантаційними антигенами. Сенсibilізації досягали антигенами шкірних клаптів (25×30 мм) інbredних щурів, пересаджених на спину неінbredним тваринам. Клітинну суспензію одержували на третій день після пересадки. На весь курс імунізації, що складався з трьох циклів, вводили 1×10^9 клітин.

В реакціях *in vitro* вивчали цитотоксичну лімфоаглютинуючу і бласттрансформуючу активність сироваток. Титри по цитотоксинах становили 1 : 256—1 : 512, по лімфоаглютинах — 1 : 512—1 : 1024. Титр, за яким наставала трансформація лімфоцитів у реакції бласттрансформації для звичайної АЛС, відповідав 1 : 64, для дослідної — 1 : 16. Імунодепресивну активність АЛС вивчали *in vivo* на моделі приживлення шкірного трансплантата. Контроль за виявленням кризи відторгнення і ефективною пригнічення його антисироватками здійснювався з допомогою реакції бласттрансформації (РБТ) в мікрометоді [6]. Як специфічний мітоген був застосований 1%-ний водно-сольовий екстракт антигенів шкіри інbredних щурів, який додавали по 5 мкл/мл культури. Неспецифічним був фітогемаглютинін (ФГА) фірми «Велкам» (Англія) в дозі 1 мкл/мл.

До контрольної групи включили 10 щурів з шкірними трансплантатами від інbredних тварин без обробки АЛС і 12 щурів з введенням до пересадки та в різний час після неї АЛС проти нормальних лімфоцитів. Експериментальна група складалась з 17 таких самих тварин, яким вводили сироватку проти сенсibilізованих клітин реципієнта. Всі сироватки вводили підшкірно або внутріочеревинно по 1 мл на щура протягом трьох днів до пересадки; а потім на 2, 4, 6, 10, 15, 20 і 23-й день після неї. Для оцінки лімфопечіного ефекту від введення антисироваток визначали відносну і абсолютну кількість лімфоцитів у периферичній крові. Результати дослідів оброблені статистично за Ойвіним [7].

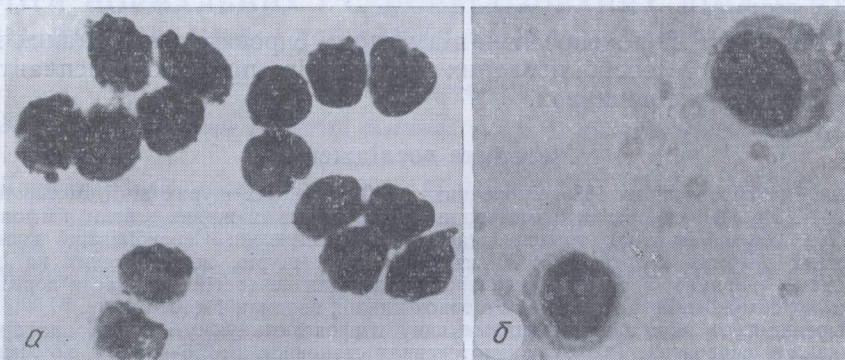
Результати досліджень та їх обговорення

Відомо, що характерним показником появи імунної відповіді на алотрансплантат є збільшення вмісту лейкоцитів і, особливо, лімфоцитів у периферичній крові. Таку реакцію ми спостерігали у контрольних тварин, тобто не оброблених АЛС, починаючи з другого дня після пересадки шкірного клаптика. Максимальне збільшення кількості лімфоцитів і лейкоцитів відзначено на сьомий день після трансплантації (табл. 1). Воно відповідало у середньому 200% понад норму. Тривалість життя шкірних клаптів у таких тварин становила 7—9 днів, у середньому $7,7 \pm 0,6$ днів. З допомогою реакції бласттрансформації з специфічним мітогеном було встановлено, що в міру збільшення строків після пересадки (4—7 день) кількість трансформованих клітин (бластів і перехідних форм) збільшувалась до 27—56% проти 5% (переважно перехідних форм) у вихідних культурах (рисунки, б, табл. 2).

На підставі даних РБТ про збільшення кількості трансформованих лімфоцитів у культурах клітин, взятих на четвертий-п'ятий день після пересадки, можна судити, що у щурів початок відторгнення шкірних клаптиків починається досить рано і відповідає цьому періоду.

Для пригнічення імунної відповіді організму на алотрансплантат нами були застосовані дві сироватки: контрольна АЛС — проти нор-

мальних лімфоцитів і експериментальна — проти сенсibilізованих клітин. Введення таких сироваток у дозах 1 мл на щура викликало лімфопенію. Найбільше зниження відносної кількості лімфоцитів відзначено, як правило, через 3,5—4 год після першої ін'єкції АЛС (у середньому до 41% вихідного рівня; див. табл. 2). Триразове введення до трансплантації сироваток проти нормальних і сенсibilізованих лімфоцитів зменшувало відносну кількість лімфоцитів у середньому до $59 \pm 14\%$ і



Трансформація лімфоцитів периферичної крові щура № 3 в культурі із застосуванням специфічного мітогену (четвертий день після пересадки шкірного клаптя).

а — нормальні малі лімфоцити, б — бласти. Об'єктив імерсійний, ок. $\times 20$.

$66 \pm 9\%$ вихідного рівня відповідно. В окремих випадках таке зниження було більш різким — до 21 і 30%. Після пересадки шкірних клапчиків при п'ятиразовому введенні звичайної АЛС, яку щури одержували в різні строки після неї, спостерігалось менш значне збільшення вмісту лімфоцитів, ніж у контрольних тварин. Проте, в період вираженого процесу відторгнення шкірних клапчиків (12, 13, 15-й дні) абсолютна кількість лімфоцитів становила в середньому $217 \pm 9,7\%$ понад норму. Відносна ж кількість лімфоцитів при цьому була нижче вихідного рівня на $13 \pm 2,1\%$.

Показники трансформації у чотирьох з 12 щурів до 14-го дня з моменту пересадки були низькими. Цілком відсутні бласти. Переважали, головним чином, перехідні клітини в кількості 7—12%, зрідка — макрофаги (2—3 штуки на 500 клітин). І тільки на 14-й день кількість трансформованих клітин у культурі збільшувалась до 20%. Трансплантати у цих щурів відторгались на 16-й день після пересадки. У 10 щурів РБТ була більш інтенсивною. Загальна кількість трансформованих клітин на десятий день становила 29—32%. На 500 лімфоцитів траплялось до восьми бластів. Відторгнення шкірних клапчиків наставало у двох щурів через 12 днів, у шести — через 14 (в середньому через $14,3 \pm 1,7$ дні; $p < 0,01$).

Отже, багаторазове (вісім раз) введення щурам по 1 мл звичайної АЛС (до і після пересадки) пригнічувало до деякої міри реакцію організму на алотрансплантат: менш вираженим був лімфоцитоз, менш інтенсивною була реакція трансформації клітин. Так, у культурах майже не було бластів, а загальний рівень трансформованих клітин у період, що передуює відторгненню (10—14 днів після пересадки), не перевищував у середньому $30,5 \pm 6,1\%$ проти $50,5 \pm 10,1\%$ у тварин без АЛС. АЛС проти нормальних лімфоцитів у середньому подвоювала тривалість життя трансплантатів з 7—9 до 12—16 днів.

Показники білої крові у шурів до і після трансплантації із застосуванням АЛС і без неї ($M \pm m$)

Умови досліджу	Досліджувані показники	Норма	Через 4 год після першого введення АЛС	Після триденних введення АЛС	День дослідження після трансплантації						
					2	3	7	15	18	25	30
Трансплантація без АЛС (10 шурів)	Лейкоцити (в тис.)	15,1±1,3	не вводили	не вводили	22,9±1,8 <0,05	26,9±2,3 <0,01	30,8±2,4 <0,01	17,4±1,2 <0,5	—	—	—
	Лімфоцити Відносна кількість (в %)	73,0±6,7	»	»	82±9,1 <0,5	88±4,3 <0,5	95±4,3 <0,2	65±6,1 <0,05	—	—	—
	Абсолютна кількість (в тис.)	11,0±0,5	»	»	18,8±1,5 <0,1	23,6±2,9 <0,05	29,3±2,9 <0,01	11,3±1,0 <0,5	—	—	—
	Лейкоцити (в тис.)	15,6±1,7	16,3±1,3 >0,5	15,0±0,8 >0,5	15,7±1,2 >0,5	19,0±1,3 <0,5	26,6±2,1 <0,001	27,9±2,9 <0,001	26,1±2,7 <0,05	18,7±2,1 <0,5	—
Трансплантація + АЛС звичайна (12 шурів)	Лімфоцити Відносна кількість (в %)	80,0±4,1	41±7,4 <0,001	59±6,1 <0,05	63±5,4 <0,05	69±4,9 <0,2	67±7,1 <0,2	67±6,4 <0,2	63±4,9 <0,05	67±7,9 <0,2	—
	Абсолютна кількість (в тис.)	11,6±1,2	8,1±1,2 <0,1	8,8±0,6 <0,1	9,9±0,9 <0,5	13,2±1,2 <0,5	17,9±3,1 <0,01	18,7±1,2 <0,001	16,4±0,9 <0,01	12,6±2,1 >0,5	—
	Лейкоцити (в тис.)	14,5±1,0	16,0±1,1 <0,5	14,9±0,9 >0,5	20,0±1,6 <0,05	21,6±1,4 <0,01	17,5±1,1 <0,2	21,3±2,3 <0,01	21,2±1,0 <0,01	17,5±1,5 <0,2	17,0±1,9 <0,5
	Лімфоцити Відносна кількість (в %)	74,0±14,7	57±6,4 <0,5	66±7,1 >0,5	49±4,0 <0,2	43±6,0 <0,1	49±6,3 <0,2	41±6,3 <0,05	57±9,1 <0,5	61±6,6 <0,5	63±13,0 >0,5
Трансплантація + АЛС експериментальна (17 шурів)	Абсолютна кількість (в тис.)	10,7±0,5	9,1±0,6 <0,05	9,8±0,6 <0,5	9,8±0,3 <0,5	9,3±0,8 <0,5	8,6±0,9 <0,1	8,2±0,4 <0,5	12,0±1,8 <0,2	10,7±1,4 >0,5	10,7±0,2 <0,05

Результати реакції	бласттрансформації	лімфоцитів	периферичної крові шурів у культурі <i>in vitro</i> в різні строки після алотрансплантації шкірного
			клаптика із застосуванням АІС і без неї

Системи культивування											
Умови досліду	Строки дослідження (дні після трансплантації)	Без антигену					ФГА—1 мкл/мл культури				
		Типи клітин									
		Незмінені лім-фоцити	Перехідні клітини	Бласти	Незмінені лім-фоцити	Перехідні клітини	Бласти	Незмінені лім-фоцити	Перехідні клітини	Бласти	
Трансплантація без АЛС (10 шурів)	Вихідні дані	99±0,3	1±0,2	0	61±7,3	29±4,5	10±2,7	95±3,0	4,9±0,7	0,1±0,01	
	4	96±0,9	4±0,8	0	56±8,8	31±3,3	13±1,0	63±8,1	20±4,1	17±0,6	
	7	94±1,1	6±0,7	0	24±7,9	48±6,8	28±5,9	49,5±7,4	33±11	17,5±2,4	
Трансплантація + АЛС звичайна (12 шурів)	Вихідні дані	98±3,1	2±0,2	0	58±5,9	28±3,0	14±1,1	93±3,4	7±0,4	0	
	4	98,4±2,6	1,6±0,4	0	69±7,3	28±4,3	3±0,3	88±7,9	12±3,4	0	
	7	93±4,3	7±0,9	0	77±5,4	16±4,1	7±1,0	85±6,6	13±2,3	2±0,4	
	10	98±2,9	2±0,2	0	59±9,1	35±6,9	6±0,5	76±9,1	19,3±4,1	4,7±0,9	
	14	93±3,3	7±1,3	0	41±6,6	52,7±7,7	6,3±0,5	69,5±7,7	24,5±4,7	6±1,9	
Трансплантація + АЛС експериментальна (17 шурів)	Вихідні дані	98,5±4,3	1,5±0,4	0	77±8,7	11±4,0	12±3,1	97±4,1	3±0,3	0	
	4	98±7,1	2±0,6	0	76±9,3	9±1,1	15±3,0	89±6,5	4±0,8	7±2,1	
	10	96±3,9	4±0,5	0	68±10,1	22±3,9	10±1,4	91±7,8	5±1,1	4±0,8	
	18	97±6,4	3±0,9	0	52±8,8	32±7,1	16±3,4	79±6,9	13±3,4	8±0,9	
	25	95±4,8	5±0,9	0	51±4,7	34±6,9	15±4,1	78±8,5	15±2,9	7±2,1	

Остання серія дослідів проведена на 17 щурах із застосуванням досліджуваної сироватки. Як уже було відзначено, триразове введення цієї АЛС до трансплантації зменшувало кількість лімфоцитів у крові до 66% вихідного рівня. Цікаво, що при семиразовому введенні даної сироватки в різні строки після пересадки у багатьох щурів ми не відзначали різких змін вмісту лімфоцитів. А у чотирьох тварин на третю, восьму і 18-у доби після трансплантації, незважаючи на введення АЛС, виявлено навіть лімфопенію.

Аналогічні результати одержані на мишах із застосуванням АЛС проти імунних лімфоцитів [21]. Відсутність виразної лімфопенії в наших і літературних даних, можливо, пов'язана з вибіркоким впливом сироватки на субпопуляцію клітин, які безпосередньо беруть участь в реакції на трансплантаційні антигени. Визначення з допомогою РБТ строків відторгнення шкірних клаптиків показало, що семиразове введення АЛС після пересадки на протязі 16 днів пригнічувало бластогенез у культурах лімфоцитів усіх тварин (табл. 2). І тільки з 18-го дня в культурах клітин чотирьох щурів збільшилась кількість трансформованих лімфоцитів, серед яких містилось близько 20% бластів. У цих тварин трансплантати відторгались на 20-у добу після пересадки, у п'яти щурів — через 25 діб і у восьми — через 28 діб (у середньому $25,2 \pm 3,4$ дні; $p < 0,01$). Виявлені нами відмінності в дії АЛС, одержаної проти сенсibilізованих клітин у порівнянні із звичайною АЛС, збігаються з літературними даними [10, 21]. В обох випадках досліди провадились на мишах у системах ало- і ксенотрансплантації. Показано [21], що сироватка, одержана проти клітин лімфовузлів, сенсibilізованих трансплантаційними антигенами, подовжувала тривалість життя шкірних клаптиків до $22 \pm 5,0$ днів проти $15 \pm 1,5$ днів у контролі із звичайною АЛС. У дослідах з ксенотрансплантацією (мишам від морських свинок) виявлено [10] подовження строків життя трансплантатів під впливом антисироватки проти сенсibilізованих мишиних селезінкових лімфоцитів до $22,5 \pm 1,0$ днів ($16,2 \pm 0,8$ днів з сироваткою проти нормальних селезінкових клітин).

Такі відмінності в імунодепресивній дії сироваток проти нормальних і сенсibilізованих клітин, очевидно, можуть бути пов'язані з якісними особливостями антигенного матеріалу, застосованого для імунізації. З літературних даних, наприклад, відомо, що сенсibilізовані лімфоцити відрізняються від нормальних електрофоретичною рухливістю [23, 28], підвищеною чутливістю до специфічного антигену [4], антигенністю [2, 3, 14], кількісними і якісними змінами в РНК [5].

Отже, одержана в наших дослідах більш висока ефективність експериментальної АЛС може вказувати, на нашу думку, на одну з можливостей підвищення імунодепресивної активності сироваток використанням як антигенного матеріалу лімфоцитів, сенсibilізованих трансплантаційними антигенами.

Висновки

1. АЛС проти сенсibilізованих трансплантаційними антигенами лімфоцитів подовжує життя шкірних трансплантатів щурів майже в 4 рази в порівнянні із звичайною АЛС, яка подовжує ці строки в 2 рази.
2. Застосування такої АЛС, на відміну від звичайної, приводить до більш значного пригнічення реакції трансформації лімфоцитів і менш вираженої лімфопенії.
3. Використання як антигенного матеріалу для одержання антилімфоцитарних сироваток сенсibilізованих трансплантаційними антигенами лімфоцитів є одним з можливих шляхів підвищення імунодепресивної активності АЛС.

Література

1. Антоненко В. Т.—В сб.: Матер. V Всес. конфер. по пересадке органов. Горький, 1970, 51.
2. Антоненко В. Т.—В сб.: Матер. I Всес. симпоз. по пересадке органов. М., 1971, 9.
3. Антоненко В. Т., Тимченко А. С.—В сб.: Тез. IV Всес. конф. по иммунол., Л., 1973.
4. Капичников М. М., Лазаренко Л. Ф.—В сб.: Иммунореактивность организма, Калининград—Таллин, 1973, 105.
5. Коврикова Н. Н., Бабий Т. П., Желтовская Н. И., Мацука Г. Х.—В сб.: Матер. VI Всес. конфер. по пересадке органов и тканей, Рига, 1972, 355.
6. Копелян И. И., Григорьева М. П.—Бюлл. Экспер. биол. и мед., 1972, 8, 119.
7. Ойвин И. А.—Патофизиол. и экспер. терапия, 1960, 4, 4, 76.
8. Сиротинин Н. Н.—В сб.: Проб. иммунол. реактивности и аллергии, М., 1971, 14.
9. Benkő A.—Z. Gesamte inn. Med., 1971, 26, 15, 479.
10. Бърдаров Св., Цанев Н., Рътков А. л.—Эпидемиол., микробиол. и инфекц. болести, 1971, В, 4, 292.
11. Cohen M., Nelken D.—Clin. a. Exp. Immunol., 1970, 6, 1, 137.
12. Cohen I., Brantbar H., Nelken D.—Transplantation, 1971, 11, 2, 135.
13. Dalton R., Touraine J., Anderson N., Woodruff M.—Nature (Engl.), 1970, 225, 5238, 1140.
14. Eugene L., Sheila C.—Cell. Immunol., 1972, 5, 1, 66.
15. Floersheim G.—Transplantation, 1969, 8, 4, 392.
16. Grabar P., Chouroulinkov I.—C. r. Acad. sci., 1970, D271, 21, 1914.
17. Grabar P.—Transplantation Proc., 1972, 4, 3, 407.
18. Grogan J., Shivers B.—Surgery, 1969, 66, 6, 1085.
19. Kahan A., Jouanneau M., Brouilhet H. et al.—Biomedicine, 1973, 18, 1, 70.
20. Kimiyoshi T., Motoaki I. et al.—Keio J. Med., 1969, 18, 2, 71.
21. Miller J., Tanner D., Cohen R.—Transplantation, 1970, 9, 4, 352.
22. Perper R., Monovich R., Bowersox B.—J. Immunol., 1970, 104, 5, 1063.
23. Phondke G., Sundaram K.—Immunology, 1971, 21, 1, 1.
24. Rayu S., Grogan J.—Transplantation, 1969, 8, 5, 695.
25. Rowinski W., Baraniewski H. et al.—Europ. Surg. Res., 1970, 2, 2, 140.
26. Sandor B., György L. et al.—Nature (Engl.), 1970, 226, 5244, 451.
27. Sloboda A., Landes J.—J. Immunol., 1970, 104, 1, 185.
28. Sundaresan P., Sundaram K., Phondke G.—Immunology, 1972, 23, 3, 439.
29. Tilney N., Gowans J.—J. Exp. Med., 1971, 133, 5, 951.
30. Toshiko M., Chiyo C.—Transplantation, 1972, 14, 5, 536.
31. Warnatz H., Scheiffarth F., Baier F.—Transplantation, 1969, 8, 4, 347.

Надійшла до редакції
7.II 1974 р.

A COMPARATIVE STUDY OF ANTILYMPHOCYTIC SERA AGAINST NORMAL AND SENSIBILIZED LYMPHOCYTES ON SURVIVAL OF ALLOTRANSPLANTANTS OF RAT SKIN

L. I. Antonenko

Department of Hypoxic States, the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Summary

In reactions in vitro and in vivo (on a model of replantation of the rat skin transplantat) a comparative characteristic of the immunodepressive activity was studied for two antilymphocytic sera (ALS) which were obtained against normal lymphocytes and those sensibilized by the transplantation antigens.

In the control the skin scraps lived for 7—9 days (7.7 ± 0.6), under conditions of the common ALS application — 12—16 days (14.3 ± 1.8 , $p < 0.01$), and with administration of the experimental sera — 23—28 days (25.2 ± 3.4 days on the average; $p < 0.01$). A conclusion is drawn on a more developed immunodepressive efficiency of ALS against the sensibilized cells.

ВПЛИВ МАЛИХ ДОЗ АЛС НА ПОКАЗНИКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У СОБАК В УМОВАХ ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ ТА НАСТУПНОГО ПЕРЕЛИВАННЯ КРОВОЗАМІННИКІВ

М. В. Ільчевич, С. Ф. Городецька, А. І. Воробей, В. С. Сухіна

*Відділ експериментальної терапії Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР,
Київ*

Динаміка якісних та кількісних змін морфологічного складу крові є важливим фактором в оцінці загального стану організму і значною мірою відображає стан органів кровотворення. Перше повідомлення про стимулюючу дію малих доз антилейкоцитарної сироватки на лейкопоез належить І. І. Мечнікову [1]. Пізніше була встановлена специфічна стимулююча дія малих доз АЛС на лімфоїдне утворення в організмі [3, 5 та ін.].

При лікуванні гострої крововтрати першочерговим завданням є швидке відновлення гемодинаміки та морфологічного складу периферичної крові. В зв'язку з цим викликає інтерес комбіноване застосування для цієї мети малих доз АЛС та різних кровозамінників.

Ми вивчали вплив малих доз АЛС на показники периферичної крові у собак в умовах гострої крововтрати та наступного переливання кровозамінників БК-8 та геосену.

Методика досліджень

Досліди проведені на собаках чотирьох груп.

Собакам першої групи (сім тварин) після гострої крововтрати переливали білковий кровозамінник БК-8 і в наступні дні триразово (через день) вводили малі дози АЛС (0,1—0,01 мл/кг). Контролем були три собаки другої групи, яким переливали БК-8 після гострої крововтрати, але без наступних введення малих доз АЛС.

Восьми собакам третьої групи після гострої крововтрати переливали білково-колоїдний кровозамінник геосен і в наступні дні тричі вводили малі дози АЛС. Контролем були три собаки четвертої групи з переливанням геосену, але без наступного введення АЛС.

АЛС одержували імунізацією кроликів ізольованими клітинами селезінки в кількості 10^7 клітин на одну ін'єкцію.

Підрахування клітин провадили в камері Горяєва безпосередньо перед імунізацією кроликів. Життєздатність лімфоцитів визначали методом суправітального забарвлення 0,1%-ним розчином трипанової синьки. Імунізацію тварин провадили за трьома схемами: 1) експресний метод Спасокукоцького — 3—4 рази через день внутрішньо; 2) два цикли внутрішнього введення тричі з інтервалом між циклами 9—12 днів; 3) дворазова імунізація внутрішньо з інтервалом у 14 днів.

Титр АЛС визначали по реакції зв'язування комплементу з гомологічним антигеном та з іншими органами.

В наших експериментах був застосований новий білково-колоїдний кровозамінник геосен, запропонований Інститутом фізіології ім. О. О. Богомольця разом з Інститутом біохімії АН УРСР і в співвиконанні з Українським інститутом м'ясної і молочної промисловості.

Досліди проведені на безпородних собаках різної статі вагою 7—15 кг, які знаходились під морфійним наркозом (0,3 мл 1%-ного розчину морфію на 1 кг ваги тварини).

Дослідження проводили в умовах гострої масивної крововтрати, не менше 60% від загальної маси крові, яка призводила до загибелі тварини, якщо їй не переливали відповідний кровозамінник. На протязі всього досліду проводили кімографічний запис артеріального тиску та дихання. У собак вивчали такі показники морфологічного складу периферичної крові: кількість еритроцитів, ретикулоцитів, лейкоцитів, а також проводили підрахування лейкоцитарної формули крові та гемоглобіну. Ці показники досліджували до крововтрати і після трансфузії кровозамінника, через 30 хв, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30 діб.

Результати досліджень

Триразове введення малих доз АЛС після гострої крововтрати і трансфузії білкового кровозамінника БК-8 приводило до більш швидкого відновлення гемоглобіну та еритроцитів у периферичній крові в порівнянні з контрольною серією досліджень без введення малих доз АЛС.

Якщо у контрольних собак відновлення гемоглобіну не відбувалось на 30-ту добу (вихідна кількість — 98%, 30-та доба — 74%), то введення малих доз АЛС приводило до відновлення гемоглобіну майже до вихідного рівня на 25—30 добу після трансфузії кровозамінника (вихідна кількість — 96%, 25-а доба — 91%). Ці дані підтверджуються дослідженнями Черногорової [4], яка спостерігала відновлення гемоглобіну у собак після гострої крововтрати та переливання білкового кровозамінника БК-8 на 40—45 добу. Підвищена кількість гемоглобіну відзначалась у дослідних собак і в інші строки дослідження (10, 15, 20 доба) в порівнянні з контрольними тваринами.

Аналогічними були й зміни еритроцитів. Починаючи з десятої доби після переливання кровозамінника і введення малих доз АЛС, кількість еритроцитів і ретикулоцитів у піддослідних тварин була вища, ніж у контрольних, що, можливо, може свідчити про стимуляцію еритропоезу. Якщо у піддослідних собак вихідна кількість еритроцитів становила 6674000 ± 3032 , а на 30-ту добу цілком досягала вихідного рівня, дорівнюючи 6680000 ± 2177 , то у контрольних собак у порівнянні з вихідними даними (7000000) на 30 добу відновлення не відбувалось, залишаючись на більш низькому рівні (5560000). Отже, при триразовому введенні АЛС відбувалось більш швидке відновлення кількості еритроцитів та гемоглобіну до вихідного рівня, ніж у контрольних тварин.

Ці дані збігаються з дослідженнями інших авторів [3, 5], які спостерігали при введенні малих доз АЛС стимуляцію лімфоїдної та ретикулоендотеліальної систем, що приводять до стимуляції еритропоезу і більш швидкої регенерації периферичної крові.

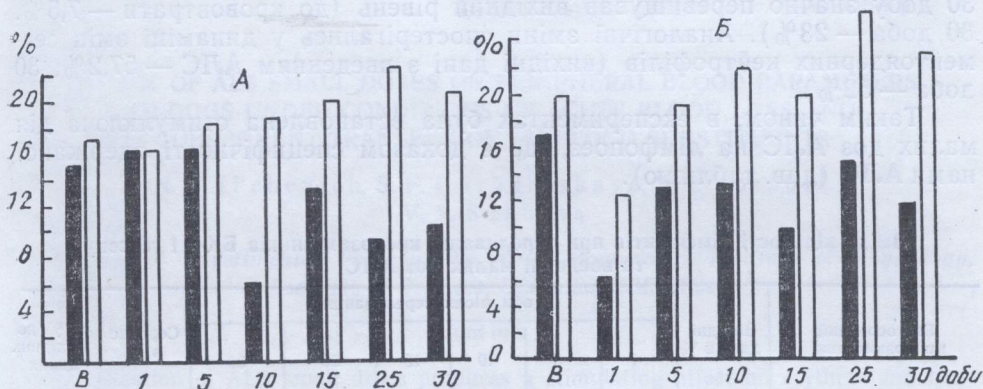
Значний інтерес з точки зору питання про специфічність застосованої в досліді АЛС мають дані про динаміку процентного вмісту лімфоцитів після введення малих доз АЛС. Нами раніше було показано [2], що введення великих доз АЛС (0,5 мл/кг) викликає у піддослідних тварин виразний лімфопенічний ефект. Наступні введення АЛС давали змогу підтримувати стійку лімфопенію на протязі тривалого часу без істотних змін у загальній кількості лейкоцитів.

Аналіз одержаних експериментальних даних показав, що введення малих доз АЛС стимулювало лімфопоез, що позначалось у більш високому вмісті лімфоцитів у периферичній крові піддослідних тварин у всі строки дослідження, починаючи з десятої доби (див. рисунок, А). На 20, 25 та 30 добу процентний вміст лімфоцитів був навіть вище вихідного рівня. У контрольних тварин спостерігалось різке зниження лімфоцитів на десяту добу (вихідний рівень — 15%, 10 доба — 6%), залишаючись на низькому рівні на 15, 25, 30 добу.

Підрахування кількості лейкоцитів у тварин обох груп не виявило чіткої різниці в динаміці цих показників. У піддослідних і контрольних

собак після гострої крововтрати та трансфузії БК-8 спостерігався лейкоцитоз, особливо виражений на наступну добу після гострої крововтрати, який утримувався вище вихідних величин на протязі п'яти діб. На 20—25 добу в обох групах відзначена нормалізація кількості лейкоцитів.

Дія малих доз АЛС проявилась в якісній зміні лейкоцитарного складу крові. Підрахування лейкоцитарної формули крові дало змогу виявити зміни у вмісті нейтрофілів. Лейкоцитоз, спостережуваний через добу після крововтрати, розвивався переважно за рахунок появи юних нейтрофілів та зростання кількості паличкоядерних гранулоцитів. У під-



Динаміка зміни відносної кількості лімфоцитів при впливі малих доз АЛС в умовах гострої крововтрати і наступного переливання кровозамінників.

А — БК-8, Б — геосену. Чорні стовпці — контроль, білі — дослід.

дослідних тварин, яким вводили малі дози АЛС, кількість паличкоядерних нейтрофілів на 20—25 добу дорівнювала вихідному рівню. У контрольних собак у ці ж строки дослідження паличкоядерних нейтрофілів було в три рази більше в порівнянні з вихідними даними. Аналогічні зміни були виявлені і у вмісті сегментоядерних нейтрофілів. Якщо у контрольних тварин вихідна кількість сегментоядерних нейтрофілів становила 69%, то на 30 добу вона була нижче вихідних величин, дорівнюючи 46%; у піддослідних тварин нормалізація кількості сегментоядерних нейтрофілів відбувалась на 25—30 добу (вихідний рівень — 59%, 30 доба — 58%).

В третій серії дослідів вивчали вплив малих доз АЛС на показники периферичної крові у собак в умовах гострої крововтрати та наступної трансфузії білково-колоїдного кровозамінника геосену. Контрольним собакам переливали геосен, але не вводили АЛС.

Трансфузія нового білково-колоїдного кровозамінника геосену приводила до більш швидкого відновлення гемоглобіну, кількості еритроцитів та лейкоцитів у піддослідних тварин, порівнюючи з переливанням кровозамінника БК-8.

При підрахуванні лейкоцитарної формули крові тварин третьої серії дослідів була виявлена стимулююча дія малих доз АЛС, яка проявилася в динаміці змін лімфоцитів та гранулоцитів. Якщо у тварин контрольної групи кількість лімфоцитів знижувалась на першу добу з 17% до 6,3% і в усі наступні строки дослідження (5, 10, 15, 20, 25 та 30 доба) залишалась нижче вихідного рівня, у собак з триразовим введенням малих доз АЛС після різкого зниження відносної кількості лімфо-

цитів на першу добу після переливання геосену на десяту добу спостерігали їх збільшення вище вихідних величин (вихідна кількість лімфоцитів — 20%, 10 доба — 22%) і їх вміст не знижувався в усі наступні строки дослідження, досягаючи на 25 добу 26% (див. рисунок, В).

При підрахуванні лейкоцитарної формули крові тварин III та IV груп спостерігалась різниця в процентному вмісті паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів піддослідних та контрольних собак. Якщо нормалізація паличкоядерних нейтрофілів відбувалась у піддослідних тварин на 30 добу (до крововтрати — 10%, на 30 добу — 11%), то у контрольних собак процентний вміст паличкоядерних нейтрофілів на 30 добу значно перевищував вихідний рівень (до крововтрати — 7,5%. 30 доба — 23%). Аналогічні зміни спостерігались у динаміці змін сегментоядерних нейтрофілів (вихідні дані з введенням АЛС — 57,2%, 30 доба — 52%).

Таким чином, в експериментах була встановлена стимулююча дія малих доз АЛС на лімфопоез, що є доказом специфічності одержаної нами АЛС (див. таблицю).

Зміни кількості лімфоцитів при переливанні кровозамінників БК-8 і геосену та введенні малих доз АЛС

Застосований кровозамінник	Вихідні дані в %	Доби після переливання						Середнє в %	± % до вихідних даних
		1	5	10	15	25	30		
Дослід									
БК-8+ малі дози АЛС	17,2	16	18	18,2	19,6	21,8	20	18,9	+1,7
Геосен+ малі дози АЛС	20	12,4	19,2	22	20	26,0	23	20,4	+0,4
Контроль									
БК-8	15	16	16	6	13	9	10	11,7	—3,3
Геосен	17	6,3	13	13,3	10	15	12	11,6	—5,4

Порівняльне вивчення дій кровозамінників БК-8 та геосену в поєднанні з малими дозами АЛС вказує на більш швидке відновлення морфологічного складу крові при трансфузії геосену. Очевидно, це можна пояснити тим, що кровозаміннику геосену властива експериментально визначена стимулююча дія на відновлення морфологічного складу крові.

Висновки

1. Застосування малих доз АЛС обумовлює стимулюючу дію на еритро- та лімфопоез у собак в умовах гострої крововтрати та наступного переливання кровозамінників БК-8 і геосену, що проявилось в більш високому вмісті лімфоцитів периферичної крові у всі строки дослідження, починаючи з 10 доби, в порівнянні з контрольними тваринами.

2. Порівняльне вивчення дії кровозамінників БК-3 та геосену вказує на більш швидке відновлення кількісних та якісних змін морфологічного складу крові при трансфузії геосену в умовах гострої крововтрати.

Література

1. Мечников И. И.— Русск. арх. пат. клин. мед. и бакт., 1901, VII, 287.
2. Спасокукоцкий Ю. А., Городецкая С. Ф., Тимошенко Ю. Г.— В сб.: Цитотоксины в соврем. мед., К., 1972, 6, 110.
3. Федоров Н. А., Кипервассер Е. М.— В кн.: Пробл. реактивности в патол., М., 1968, 25.
4. Черногорова З. Л.— Нарушение функций организма при острой кровопотере и их восстан. путем переливания белковых кровезаменителей. Автореф. дисс., К., 1966.
5. Юдина Н. Д.— В сб.: Цитотоксины в соврем. мед., К., 1956, 237.

Надійшла до редакції
8.IV 1974 р.

EFFECT OF ALS SMALL DOSES ON PERIPHERAL BLOOD PARAMETERS
IN DOGS UNDER CONDITIONS OF ACUTE BLOOD LOSS AND
SUBSEQUENT TRANSFUSION OF BLOOD SUBSTITUENTS

N. V. Il'chevich, S. F. Gorodetskaya, A. I. Vorobei,
V. S. Sukhina

Department of Experimental Therapy, the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Summary

Application of ALS small doses produces a stimulating effect on erythro- and lymphopoiesis in dogs under conditions of acute blood loss and subsequent transfusion of blood substituent «BK-8». Intensification in lymphopoiesis was observed with administration of ALS small doses and subsequent transfusion of blood substituent geossen, that was manifested in a higher content of lymphocytes in peripheral blood in all the periods of the study from the 10th day as compared to the control animals. A comparative study in the effect of blood substituents «BK-8» and geossen shows a rapid restoration of all the parameters of peripheral blood with geossen transfusion.

ЖОВЧОВИДІЛЬНА ФУНКЦІЯ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ ВЕЛИКИХ І МАЛИХ ДОЗ АНТИГЕПАТОЦИТОТОКСИЧНОЇ СІРОВАТКИ

І. М. Алексеева

*Відділ експериментальної терапії Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР,
Київ*

Працями ряду дослідників і нашими попередніми дослідженнями було показано, що повторні введення в організм тварин великих доз антигепатоцитотоксичної сироватки (АГЦС) викликають пошкодження морфологічної структури печінки [5, 14, 17] і пригнічення ряду її функцій: білоксинтезуючої [1, 9], екскреторної [2, 7], глікогенсинтезуючої [18]. Є також дані про те, що малі дози цієї сироватки діють стимулююче на печінку. Це показано щодо морфологічної структури печінки при застосуванні АГЦС молодим і старим тваринам [12], при застосуванні АГЦС на фоні ураження печінки чотирехлористим вуглецем [8], при репаративній регенерації печінки [13]. Встановлена стимулююча дія малих доз АГЦС на глікогенсинтезуючу функцію печінки інтактних тварин [15], екскреторну функцію [2], вміст водорозчинних білків і ферментів аланін-аміотрансферази і аспартат-аміотрансферази в тканині печінки при застосуванні АГЦС на фоні гострого ураження печінки чотирехлористим вуглецем [3].

Для більш повної характеристики дії антигепатоцитотоксичної сироватки необхідні дослідження й інших функцій печінки, а також дослідження в різні строки після застосування сироватки.

Ми вивчали зміни жовчовидільної функції печінки в ранні строки після одноразового введення великої дози АГЦС та виділеного з неї гамма-глобуліну в систему кровообігу печінки — ворітну вену, а також після п'ятиразового введення в загальний кровообіг і можливість з допомогою малих доз цієї сироватки перешкоджати порушенню жовчовидільної функції, викликаному застосуванням чотирехлористого вуглецю (CCl₄).

Методика досліджень

Антигепатоцитотоксичну сироватку для щурів було одержано імунізацією кроликів водно-сольовим екстрактом печінки за експресним методом Спасокукоцького [16] — чотириразово через день, внутрівено, а також за класичною схемою імунізації — триразово через три дні на четвертий, внутрівено. Титр сироватки визначали за реакцією зв'язування комплекменту. Жовчовидільну функцію печінки у щурів вивчали в гострому досліді при збиранні жовчі на протязі 6 год. Визначали рівень жовчовиділення в мл на 100 г ваги тіла за кожну годину, концентрацію жовчних кислот в годинних порціях жовчі, розраховували також вміст жовчних кислот у годинних порціях жовчі. Концентрацію жовчних кислот визначали за методом, оснований на реакції Петенкофера в модифікації Кульберга і Маляревської [10]. При вивченні впливу одноразового введення великих доз АГЦС сироватку з титром 1:400 в дозі 0,3 мл/100 г вводили у ворітну вену печінки через 1 год після початку збирання жовчі. Як контрольну сироватку використовували нормальну кролячу сироватку (НКС). Гамма-глобулін з АГЦС виділяли за методом Кендала [11]. При вивченні впливу повторних введень великих доз АГЦС цю сироватку в дозі 0,15—0,2 мл/100 г при титрі 1:640 вводили у вену хвоста п'ять днів підряд. Модель гострого ураження печінки для вивчення дії малих доз АГЦС одержували шляхом триразового підшкірного введення CCl₄, розведеного соняшниковою

олією 1:1 в дозі 0,25 мл/100 г через три дні на четвертий. АГЦС в дозі $2,5 \cdot 10^{-6}$ мл/100 г при титрі 1:400 вводили щурам триразово у вену хвоста наступного дня після кожного введення CCl_4 . Досліди проведено на 192 щурах.

Результати досліджень та їх обговорення

Дані про вплив одноразового введення великої дози АГЦС, виділеного з неї гамма-глобуліну та НКС у ворітну вену на жовчовидільну функцію печінки наведені на рис. 1. Введення АГЦС в дозі 0,3 мл/100 г знижує рівень жовчовиділення. Це зниження найбільш виявляється (статистично достовірно) в першу і третю години після введення сироватки. Зниження рівня жовчовиділення супроводжується деяким підвищенням концентрації жовчних кислот у жовчі (в першу годину після введення це підвищення статистично достовірне), в зв'язку з чим загальний вміст жовчних кислот змінюється неістотно. Зміни жовчовиділення при введенні АГЦС пов'язані з присутністю в ній антитіл до антигенів тканини печінки, а не з гетерогенним білком, оскільки введення нормальної кролячої сироватки не викликає подібних змін. Пригнічуюча дія антигепатотоксичної сироватки на жовчовиділення може бути

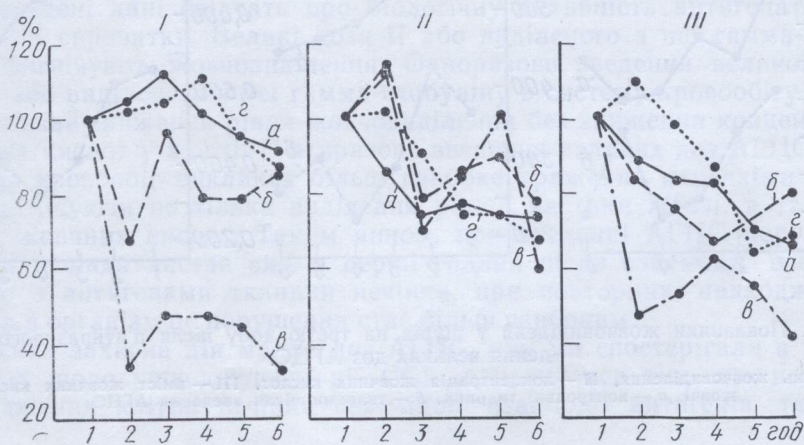


Рис. 1. Зміни жовчовидільної функції печінки у щурів в умовах одноразового введення у ворітну вену великої дози АГЦС, виділеного з неї гамма-глобуліну на НКС.

I — рівень жовчовиділення, II — концентрація жовчних кислот у жовчі, III — вміст жовчних кислот. а — контроль, б — введення АГЦС, в — введення гамма-глобуліну з АГЦС, г — введення НКС. Показники жовчовиділення за першу годину прийняті за 100%.

підсилена концентрацією антитіл шляхом застосування її гамма-глобулінової фракції. Антигепатотоксичний гамма-глобулін викликає різке (в усі строки статистично достовірне) зниження рівня жовчовиділення і зменшення вмісту жовчних кислот у годинних порціях жовчі, яке не компенсується деяким підвищенням їх концентрації.

П'ятиразове введення АГЦС у загальний кровообіг в дозі 0,15—0,2 мл/100 г при титрі сироватки в РЗК 1:640 викликає не тільки зниження рівня жовчовиділення, як одноразове введення у ворітну вену, але й зниження концентрації жовчних кислот (рис. 2). Ці дані майже в усі строки дослідження статистично достовірні.

Дані про вплив малих доз АГЦС на жовчовиділення у щурів при гострому ураженні печінки CCl_4 наведені в таблиці. Триразове введення CCl_4 викликає зниження концентрації жовчних кислот і загального

вмісту їх у жовчі без істотних змін рівня жовчовиділення на 3—5—10—20 добу після останнього введення. Лише на 30 добу спостерігається нормалізація цих показників з тенденцією до перевищення рівня у інтактних тварин.

Триразове введення АГЦС в дозі $2,5 \cdot 10^{-6}$ мл/100 г на фоні гострого ураження печінки CCl_4 на третю добу викликає підвищення рівня жовчовиділення, у зв'язку з чим при зниженні концентрації жовчних кислот їх загальна кількість істотно не змінюється. На відміну від дії одного CCl_4 на п'яту добу концентрація жовчних кислот підвищується в порівнянні з третьою добою і їх вміст істотно не відрізняється від вмісту у

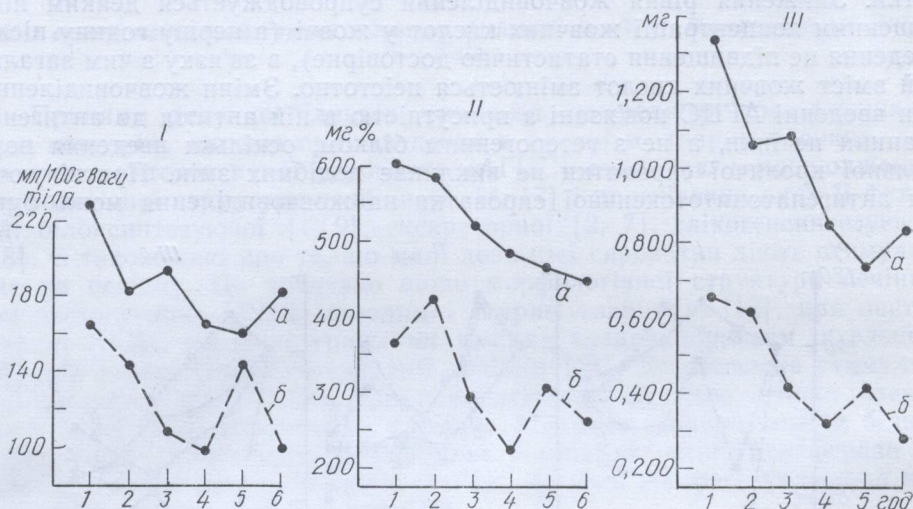


Рис. 2. Показники жовчовиділення у щурів на третю добу після п'ятиразового введення великих доз АГЦС.

I — рівень жовчовиділення, II — концентрація жовчних кислот, III — вміст жовчних кислот у жовчі. а — контрольні тварини, б — тварини після введення АГЦС.

Жовчовидільна функція печінки в умовах застосування

Статистичні показники		3 доба			5 доба		
		мл жовчі	мг % жовчних кислот	мг жовчних кислот	мл жовчі	мг % жовчних кислот	мг жовчних кислот
Контрольні тварини	n	12	12	12	12	12	12
	M	0,174	424	0,667	0,174	424	0,667
	±m	0,015	39	0,027	0,015	39	0,027
Введення CCl_4	n	11	11	11	9	9	9
	M	0,193	277	0,504	0,198	236	0,467
	±m	0,014	27	0,046	0,015	38	0,084
	p_K	>0,2	<0,01	<0,01	>0,2	<0,01	<0,05
Введення АГЦС на фоні CCl_4	n	12	11	11	9	9	9
	M	0,234	244	0,004	0,193	318	0,579
	±m	0,005	36	0,087	0,007	54	0,101
	p_K	<0,001	<0,01	>0,2	>0,2	>0,1	>0,5

контрольних тварин. Однак, слідом за цим на десяту добу відзначається зниження концентрації і вмісту жовчних кислот, дещо більш виражене, ніж у цей строк при дії одного CCl_4 . На 20 добу знову спостерігається підвищення концентрації жовчних кислот, однак, завдяки зниженню рівня жовчовиділення, їх вміст залишається більш низьким, ніж у контрольних тварин. На 30 добу, як і при введенні одного CCl_4 , концентрація жовчних кислот, їх вміст не тільки досягає рівня у інтактних тварин, але має тенденцію до перевищення його. Підвищенням виявляється також рівень жовчовиділення. Таким чином, введення малих доз АГЦС на фоні гострого ураження печінки чотирехлористим вуглецем запобігає пригніченню жовчовидільної функції печінки в ранні строки (3—5 доба), повне відновлення цієї функції відбувається в ті ж строки, що й при дії одного CCl_4 . Як і при дії одного CCl_4 , так і при дії АГЦС на фоні CCl_4 , слідом за пригніченням жовчовиділення на 30 добу спостерігається тенденція до стимуляції цієї функції. При дії АГЦС на фоні CCl_4 виявляється фазність у змінах жовчовиділення: слідом за підвищенням концентрації і вмісту жовчних кислот на 3—5 добу спостерігається їх зниження на 10 добу, яке на 20 добу змінюється на підвищення.

Наведені дані свідчать про біологічну активність антигепатоцитотоксичної сироватки. Великі дози її або виділеного з неї гамма-глобуліну пригнічують жовчовиділення. Одноразове введення великої дози АГЦС або виділеного з неї гамма-глобуліну в систему кровообігу печінки викликає зниження рівня жовчовиділення без зниження концентрації жовчних кислот у жовчі. П'ятиразове введення великих доз АГЦС у загальний кровообіг викликає більш глибоке ураження паренхіми печінки, пригнічуючи не тільки виділення рідкої частини жовчі, а також і синтез жовчних кислот. Таким чином, при введенні АГЦС порушення функції печінки настає вже в перші години після взаємодії введених антитіл з антигенами тканини печінки, при повторних надходженнях антитіл в організм це порушення стає більш глибоким.

Деяка захисна дія малих доз АГЦС, яку ми спостерігали в наших дослідках щодо ушкоджуючої дії CCl_4 , пояснюється тим, що незначне пошкодження клітин печінки внаслідок взаємодії антигенів тканини

малих доз АГЦС на фоні гострого ураження печінки CCl_4

10 доба			20 доба			30 доба		
мл жовчі	мг % жовчних кислот	мг жовчних кислот	мл жовчі	мг % жовчних кислот	мг жовчних кислот	мл жовчі	мг % жовчних кислот	мг жовчних кислот
12	12	12	22	22	22	10	10	10
0,174	424	0,007	0,195	386	0,708	0,220	342	0,757
0,015	39	0,027	0,010	27	0,025	0,010	34	0,070
11	9	9	8	8	8	12	11	11
0,196	258	0,520	0,196	260	0,574	0,239	372	0,897
0,013	31	0,052	0,026	32	0,125	0,017	23	0,032
>0,2	<0,01	<0,05	>0,5	<0,01	>0,2	>0,5	>0,2	>0,05
10	8	8	12	9	9	12	10	10
0,183	205	0,379	0,163	319	0,515	0,247	362	0,890
0,013	35	0,063	0,004	22	0,039	0,003	40	0,068
>0,5	<0,001	<0,001	<0,01	≥0,05	<0,001	<0,02	>0,5	>0,1

печінки з невеликою кількістю введених антитіл спричиняє активацію обмінних процесів у клітинах і активацію функцій в силу загальнобіологічного закону стимуляції клітин продуктами їх розпаду. Таке пояснення стимулюючої дії малих доз цитотоксичних сироваток дав О. О. Богомолець [4]. Один з доказів такого механізму стимулюючої дії малих доз АГЦС ми одержали при вивченні змін активності ферменту аланін-аміотрансферази в тканині печінки [3] і екскреторної функції печінки за даними бромсульфалеїнової проби [2]. Доза АГЦС $2,5 \cdot 10^{-5}$ мл/100 г при введенні щурам на фоні ураження печінки CCl_4 викликала в першій фазі (третьа доба) ще більше пригнічення цих показників, ніж при дії одного лише CCl_4 , а в другій фазі (п'ята-сьома доба) — стимуляцію, тобто менше зниження показників функції печінки в порівнянні з дією одного лише CCl_4 . Було показано також, що в ряді випадків саме при наявності фази пригнічення наступна стимуляція виражена більше. При вивченні впливу малих доз АГЦС на жовчовидільну функцію печінки, порушену введенням CCl_4 , ми застосували АГЦС в дозі в десять раз меншій, ніж у попередніх дослідженнях — $2,5 \cdot 10^{-6}$ мл/100 г при такому ж титрі сироватки. При цій дозі фаза пригнічення не була виявлена: вже на третю добу спостерігалась деяка стимуляція жовчовидільної функції — підвищення рівня жовчовиділення і вмісту жовчних кислот, хоч концентрація жовчних кислот залишалася такою же, як і при дії одного CCl_4 . На п'яту добу стимуляція торкнулась вже концентрації жовчних кислот, завдяки чому при однаковому рівні жовчовиділення вміст жовчних кислот при введенні АГЦС на фоні CCl_4 виявився вищим, ніж при введенні одного CCl_4 . Можливо, що фаза пригнічення при такій дозі АГЦС виявиться в більш ранній строк, ніж при дозі в десять раз більшій, яку ми застосовували в попередніх дослідженнях.

Доказом загальнобіологічного закону — стимуляції функції органа після його незначного пошкодження служать результати наших дослідів, які свідчать про тенденцію до перевищення вихідного рівня показників жовчовидільної функції на 30 добу після застосування одного CCl_4 .

Той факт, що на фоні істотного пошкодження клітин печінки CCl_4 незначне пошкодження малими дозами АГЦС викликає активацію діяльності клітин, може бути пояснений тим, що ці фактори — чотирихлористий вуглець і введені антитіла до антигенів тканини печінки — відрізняються механізмом дії на клітину і можливо, мають різні точки прикладання. Одним з доказів цього є наші дані [3] і дані інших авторів [6] про те, що при гострому ураженні печінки CCl_4 в крові різко підвищується активність ферментів аланін-аміотрансферази і аспартат-аміотрансферази при зниженні їх активності в печінці. При ураженні печінки великими дозами АГЦС, за нашими даними [1], при зниженні активності цих ферментів в тканині печінки активність їх у крові не змінюється, або зменшується.

Застосування гетерогенної антигепатотоксичної сироватки в експерименті створює модель аутоімунних процесів при захворюваннях печінки. Дані про функціональні зміни печінки, одержані на такій моделі, свідчать про те, що антитіла в організмі залежно від їх кількості можуть відігравати роль агресорів або захисників.

Висновки

1. Одноразове введення щурам у ворітну вену великої дози АГЦС — 0,3 мл/100 г при титрі сироватки 1:400 — і виділеного з неї гамма-глобуліну викликає зменшення рівня жовчовиділення вже в перші години

після введення. Нормальна кроляча сироватка в такій же дозі подібно-го ефекту не викликає.

2. П'ятиразове введення великих доз АГЦС (0,15—0,2 мл/100 г при титрі сироватки 1:640) у загальний кровообіг викликає більш глибоке пригнічення жовчовиділення, що позначається в зниженні рівня жовчовиділення і зменшенні концентрації жовчних кислот.

3. Малі дози АГЦС ($2,5 \cdot 10^{-6}$ мл/100 г при титрі сироватки 1 : 400) при застосуванні на фоні гострого ураження печінки CCl_4 в певній мірі запобігають пригніченню жовчовидільної функції печінки.

Література

1. Алексеева І. М.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1968, 6, 774.
2. Алексеева І. Н.— Патол. фізіол. и експер. терап., 1973, 2, 72.
3. Алексеева І. М.— Укр. біох. журн., 1973, 3, 254.
4. Богомолец А. А.— Избр. труды, К., Изд-во АН УССР, 1958, 138.
5. Быкорез А. И.— В сб.: Цитотоксины в совр. мед., К., «Здоров'я», 1966, 3, 61.
6. Громашевська Л. Л., Силакова А. І., Ілащук І. Д., Касаткіна М. Г.— Укр. біох. журн., 1972, 44, 290.
7. Евсеева А. И.— О механизме действия на печень и опухоль Герена крыс гепатотоксич. сыворотки и сыворотки против трансплантата этой опухоли. Автореферат дисс., К., 1970.
8. Король С. А., Родионов Г. А.— Патол. фізіол. и експер. терап., 1965, 2, 54.
9. Кулик Г. И., Быкорез А. И.— В сб.: Цитотоксины в совр. мед., К., «Здоров'я», 1966, 3, 69.
10. Кульберг Л. М., Маляревская М. Е.— Врач. дело, 1951, 9, 810.
11. Кэбот Е., Мэйер М.— Экспер. иммунохимия, М., «Медицина», 1968.
12. Родионов Г. А., Король С. А.— В кн.: Механизмы старения, К., «Медгиз», 1963, 105.
13. Родионов Г. А., Король С. А.— В сб.: Цитотоксины в совр. мед., К., «Здоров'я», 1966, 3, 47.
14. Мажбич И. Б.— В сб.: Труды Омского мед. ин-та, Омск, 1949, 13, 101.
15. Паушенбах М. О.— Бюлл. експер. биол. и мед., 1947, 9, 230.
16. Спасокукоцкий Ю. О.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1964, 6, 709.
17. Jokouti—Tohoku J. Exper. Med., 1938, 32, 198.
18. Spimen, Masagu—(цит. по Н. А. Федорову и др. «Экспер.-клинич. матер. по исслед. новых цитотоксич. сывороток». М., «Медгиз», 1955).

Надійшла до редакції
14.XII 1973 р.

LIVER BILIATION FUNCTION UNDER CONDITIONS OF APPLICATION OF ANTIHEPATOCYTOTOXIC SERUM OF GREAT AND SMALL DOSES

I. N. Alexeeva

Department of Experimental Therapy, the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Summary

A single introduction into the rat portal vein of antihepatocytotoxic serum (AHCS) in a great dose (0.3 ml/100 g of body weight with the titre 1 : 400 in the complement fixation test) and γ -globulin isolated from the serum is shown to decrease the biliation level already for the first hours after the administration. A five-fold introduction of AHCS in great doses (0.15—0.2 ml per 100 g of body weight with the titre 1 : 640 in the complement fixation test) into the total blood flow evokes a more profound inhibition of biliation, that is manifested in a decrease in the biliation level and in bile acids concentrations in bile.

Small doses of AHCS ($2,5 \cdot 10^{-6}$ ml/100 g of body weight with titre 1 : 400 in the complement fixation test) when applying against a background of the liver acute affection with tetrachloromethane prevent to a definite extent a disturbance in the liver biliation function.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНЕВОГО ОБМІНУ В СКЕЛЕТНОМУ М'ЯЗІ БІЛИХ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ НАПРАВЛЕНОЇ ДІЇ АНТИМІОЦИТОТОКСИЧНОЇ СИРОВАТКИ

З. С. Голубович

*Відділ експериментальної терапії Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР,
Київ*

Основним енергетичним матеріалом нормально функціонуючого м'яза є вуглеводи. Їх важлива роль в енергетиці організму зумовлена швидкістю їх розпаду і окислення, вони швидко елімінуються з депо і можуть бути використані в тих випадках, коли організм потребує додаткових і стрімко нарастаючих енергетичних ресурсів.

Численними дослідженнями, проведеними в стані спокою, відзначені вікові особливості утворення енергії в організмі. При старінні знижується споживання кисню тканинами [8, 19], зменшується ендогенне дихання [9] і вміст глікогену в скелетному м'язі [6, 7, 22], відзначається посилення гліколітичних процесів [1, 2], зменшується киснева ємкість організму, знижується напруження кисню в тканинах [17], змінюється активність ряду дихальних і гліколітичних ферментів [16, 21], в результаті чого зменшується кількість макроергів, які визначають енергетичний потенціал м'язової тканини [10, 13, 14, 18].

Для з'ясування біохімічних особливостей скелетного м'яза великий інтерес становить вивчення вуглеводного обміну в цьому м'язі при введенні імунної цитотоксичної сироватки, вплив якої зумовлений специфічною взаємодією між цитотоксинами і відповідними клітинними елементами.

В наших дослідженнях ми виходили з даних І. І. Мечникова, О. О. Богомольця, Г. П. Сахарова, Ю. О. Спасокукоцького про те, що великі дози цитотоксичних сироваток здатні викликати пригнічення клітинних елементів, а малі дози викликають стимулюючий ефект при патологічно знижених функціях органа або тканини. Вивчення дії великих доз цитосироваток на біохімічні і фізіологічні процеси в організмі становить інтерес, оскільки за реакцією організму на великі дози цитосироватки можна дістати уявлення про специфічність дії і ступінь її біологічної активності, а це може служити для застосування малих стимулюючих доз з метою підвищення функцій органів і систем у цілому.

В літературі нема даних про показники вуглеводного обміну в скелетному м'язі після введення антиміоцитотоксичної сироватки.

Ми вивчали особливості деяких показників вуглеводного обміну в скелетному м'язі та зміну його під впливом антиміоцитотоксичної сироватки (АМЦС).

Антиміоцитотоксична сироватка була застосована як методичний прийом для вивчення особливостей деяких показників вуглеводного обміну у дорослому фізіологічно активному організмі після застосування доз, що пригнічують скелетну мускулатуру, а у старих тварин для вивчення енергетичних процесів скелетної мускулатури після впливу стимулюючих доз.

Методика досліджень

Досліди проведені на 72 білих щурах-самцях двох вікових груп: 6-місячні (молоді статевозрілі) і 24-місячні (старі) тварини.

Антиміоцитотоксичну сироватку одержували парантеральною імунізацією кроликів антигеном (скелетний м'яз) щурів (експресний метод [12]). Скелетний м'яз вивільнювали від фасцій, жиру, промивали і розтирали в ступці з фізіологічним розчином. Відцентрифуговану емульсію прозорого шару вводили кролику внутрішньо. На дев'ятий день після останньої ін'єкції у кролика брали кров з вени і одержану сироватку перевіряли реакцією зв'язування комплементу на наявність антитіл. Для встановлення специфічності сироватки провадили перехресні реакції з гомологічним антигеном (скелетний м'яз) і негомологічними (серцевий м'яз, нирка, печінка, легені, селезінка, надниркова залоза). Вивчали дію різних доз одержаних нами антиміоцитотоксичних сироваток: молодим статевозрілим білим щурам вводили великі дози, що дають найбільш виразні зміни; старим тваринам вводили малі стимулюючі дози.

Метою наших досліджень, проведених на щурах, було показати, як змінює введення імунна цитотоксична сироватка вуглеводний обмін у м'язі за умов гострого досліді і тим самим виявити вплив сироватки на біохімічні процеси, що здійснюються в ній. М'язи після декапітації тварини занурювали в рідке повітря для визначення преформованої молочної кислоти. Процеси гліколізу вивчали в кишкозних м'язів без попереднього заморожування. Гліколіз провадили у вакуумних пробірках з фосфатним буфером, як субстрат до м'яза додавали глікоген. Інкубацію провадили протягом 1 год при 38° С. Гліколітичну активність визначали за різницею вмісту молочної кислоти в пробі до і після інкубації, молочну кислоту — колориметрично за методом Баркера—Самерсона [15], глікоген — антроном методом за Морісом.

Результати досліджень оброблені статистично. Достовірність відмінностей визначали за критерієм Стьюдента з використанням різницевого методу Ойвіна. Порівнювали показники у різні строки дослідження після введення АМЦС за контролем.

Результати досліджень

Нами одержано 12 серій антиміоцитотоксичної сироватки для щурів з титрами 1:640, 1:400, 1:320, 1:200, 1:160, 1:100 і шість серій АМЦС для людини з титрами 1:160 і 1:100. Досліджена специфічність цих сироваток у перехресних реакціях зв'язування комплементу (табл. 1). Встановлено, що всі серії АМЦС для щурів мають виражену специфічність по відношенню до скелетного м'яза і вступають у реакцію зв'язування комплементу з негомологічними антигенами (серце, нирка, печінка, легені, селезінка, надниркова залоза) в більш низьких титрах; з антигенами серця і нирки титр сироватки ближчий до основного, що пояснюється високою спорідненістю тканин.

Антиміоцитотоксична сироватка для людини в перехресних реакціях з власним антигеном (скелетним м'язом) людини вступала в реакцію в розведенні 1:160, 1:100, з іншими негомологічними антигенами (серцем, ниркою, печінкою, легенями, селезінкою) титр дуже низький — 1:20, 1:10, або частіше його не було. Дані імунологічних досліджень свідчать про наявність у складі одержаної нами АМЦС для людини переважної кількості специфічних антитіл (цитотоксинів), вироблених до клітинних елементів скелетного м'яза людини.

Антиміоцитотоксична сироватка для людини з антигенами білих щурів (іншого виду тварин) дає досить низький титр з скелетним м'язом 1:20, 1:10, а з іншими антигенами (нирка, печінка, селезінка і серце) не реагує.

Одержані нами результати імунологічних досліджень свідчать про те, що антиміоцитотоксична сироватка для щурів містить переважну кількість специфічних антитіл (цитотоксинів) до скелетного м'яза і мають виражену органну і видову специфічність. Вперше нами одержана антиміоцитотоксична сироватка для людини, що має переважну специфічність до скелетного м'яза.

Нами проведено три серії досліджень. У першій серії вивчали вміст глікогену, молочної кислоти і процеси гліколізу у інтактних тварин двох

вікових груп: молоді статевозрілі (шестимісячні) і старі (24-місячні) щури. Встановлено, що вміст глікогену у молодих тварин вищий, ніж у старих і становить відповідно $521 \pm 18,4$ мг% та 374 ± 20 мг% ($p < 0,001$).

Таблиця 1

Імунологічна характеристика антиміоцитогіксичних сироваток для щурів *in vitro* в перехресних реакціях зв'язування комплексу

Вид сироватки	№	Титри сироваток с антигенами щурів						
		Скелетний м'яз	Серце	Нирка	Печінка	Легені	Селезінка	Надниркова залоза
Антиміоцитотоксична сироватка для щурів	1	1 : 640	1 : 400	1:320	1 : 100	1:80	1 : 80	1 : 80
	2	1 : 640	1 : 320	1:320	1 : 80	1:100	1 : 100	1 : 80
	3	1 : 400	1 : 320	1:200	1 : 50	1:100	1 : 50	1 : 50
	4	1 : 400	1 : 320	1:320	1 : 50	1:80	1 : 50	1 : 20
	5	1 : 400	1 : 200	1:200	1 : 80	1:80	1 : 80	1 : 80
	6	1 : 320	1 : 200	1:160	1 : 40	1:100	1 : 50	1 : 20
	7	1 : 320	1 : 200	1:160	1 : 20	1:50	1 : 80	1 : 20
	8	1 : 200	1 : 160	1:100	1 : 40	1:100	1 : 50	1 : 20
	9	1 : 200	1 : 100	1:80	1 : 50	1:160	1 : 80	1 : 40
	10	1 : 160	1 : 100	1:100	1 : 20	1:100	1 : 50	1 : 10
	11	1 : 160	1 : 100	1:100	1 : 10	1:80	1 : 40	1 : 10
	12	1 : 100	1 : 80	1:80	1 : 10	1:40	1 : 40	1 : 10

Титри сироваток с антигенами людини

Антиміоцитотоксична сироватка для людини	1	1 : 160	1 : 20	1:10	0	0	0	0
	2	1 : 160	1 : 50	1:10	0	0	0	0
	3	1 : 100	1 : 20	1:10	0	0	0	0
	4	1 : 100	1 : 10	1:10	0	0	0	0
	5	1 : 100	1 : 10	1:10	0	0	0	0
	6	1 : 100	1 : 10	0	0	0	0	0

Титри сироваток с антигенами щурів

	1 : 20	0	0	0	0
	1 : 20	0	0	0	0
	1 : 10	0	0	0	0
	1 : 10	0	0	0	0
	1 : 10	0	0	0	0
	1 : 10	0	0	0	0

Примітка. 0 — відсутність титру.

Вміст преформованої молочної кислоти у молодих і старих тварин практично не змінюється і становить 248 ± 12 мг% та $260,5 \pm 12$ мг% відповідно ($p > 0,5$). Процеси автогліколізу (приріст молочної кислоти після перебування проб у термостаті протягом 1 год при температурі 38°C) і гліколізу (приріст молочної кислоти за рахунок ендогенних субстратів і при додаванні глікогену) без істотних змін ($p > 0,1$ і $p > 0,5$).

Наші дані про збільшення вмісту глікогену у молодих тварин у порівнянні із старими узгоджуються з літературними даними, одержаними на людях і білих щурах [3], а саме, зменшення з віком вмісту глікогену як у серцевому, так і в скелетному м'язі білих щурів трьох дослідже-

них вікових груп (0,5—1,5-місячних, 9—12-місячних дорослих і 24—32-місячних старих тварин).

Вміст молочної кислоти в скелетному м'язі білих щурів двох досліджених нами вікових груп практично не змінюється, що відзначено й іншими авторами [3, 4], які показали, що в крові людей різного віку (16—28 і 66—80 років) у стані спокою вміст лактату практично однаковий, а в скелетному м'язі щурів трьох вікових груп у стані спокою не зменшується.

Таблиця 2

Зміна вмісту глікогену, молочної кислоти (мг%) і гліколітичної активності в скелетному м'язі молодих статевозрілих білих щурів після введення великих доз антимиоцитотоксичної сироватки

Статистичні показники	Контроль-Інтактні тварини	Доби дослідження після введення АМЦС	
		3	16—20
Глікоген			
<i>M</i>	521	377	240
$\pm m$	18,4	50,6	12,1
<i>n</i>	15	10	10
<i>p</i>	—	<0,02	<0,001
Преформована молочна кислота			
<i>M</i>	246	410	230
$\pm m$	12	49	13
<i>n</i>	13	10	10
<i>p</i>	—	<0,01	>0,2
Автогліколіз після 1 год перебування в термостаті			
<i>M</i>	215	93	600
$\pm m$	30	23	34
<i>n</i>	13	10	10
<i>p</i>	—	<0,01	<0,001
Гліколіз за рахунок ендогенних субстратів і додавання глікогену			
<i>M</i>	632	539	858
$\pm m$	34,5	29,7	30
<i>n</i>	13	10	10
<i>p</i>	—	>0,5	<0,001

В другій серії досліджень вивчали вміст глікогену молочної кислоти та процеси анаеробного гліколізу в скелетному м'язі білих щурів після введення великих доз антимиоцитотоксичної сироватки молодим статевозрілим щурам. Інгібуючі дози вводили з розрахунку 0,7 мг цільної сироватки на щура вагою 200 г щодня протягом п'яти днів. Після введення такої дози тварини ставали млявими, малорухливими.

Зміни показників вуглеводного обміну — глікогену, вмісту преформованої молочної кислоти та утвореної в процесі анаеробного гліколізу після введення великих доз АМЦС вивчали в динаміці на третю і 16—20 доби дослідження після закінчення курсу введення сироватки. Контролем служили тварини такого ж віку і статі, які перебували в тих самих умовах. Дані про зміну вмісту глікогену, преформованої молочної

кислоти і утвореної в процесі гліколізу та автогліколізу після введення великих доз АМЦС наведені в табл. 2.

Вивчення дії інгібуючих доз антимицитотоксичної сироватки, застосованих у наших дослідженнях, показало, що ці препарати здатні у дорослому фізіологічно активному стані тварин викликати зміну досліджуваних показників вуглеводного обміну, які полягають у зменшенні вмісту глікогену в скелетному м'язі на третю добу ($p < 0,02$) і більш різкому зниженні на 16—20-у добу ($p < 0,001$). Вміст преформованої ($p < 0,01$), а на 16—20-у добу після закінчення курсу введення сироватки повертається до вихідного рівня. Поряд зі збільшенням вмісту молочної кислоти посилення гліколітичних процесів (автогліколізу і глімолочної кислоти при цьому значно збільшується на третю добу колізу) встановлено нами на більш пізні (16—20-а доби) строки дослідження; на третю добу ми відзначали зниження автогліколізу ($p < 0,01$), гліколіз за рахунок ендогенних субстратів і при додаванні глікогену за-

Таблиця 3

Зміна вмісту глікогену, молочної кислоти (мг %) і гліколітичної активності в скелетному м'язі старих тварин після введення малих доз антимицитотоксичної сироватки

Статистичні показники	Контроль-інтактні тварини	Доби дослідження після АМЦС	
		3	16—20

Глікоген

<i>M</i>	374	519	333
$\pm m$	20	36	19,6
<i>n</i>	14	11	11
p_1	—	$< 0,11$	$> 0,1$
p_2	$< 0,001$	$> 0,2$	$< 0,001$

Преформована молочна кислота

<i>M</i>	260,5	284	262
$\pm m$	12	26	37
<i>n</i>	12	9	8
p_1	—	$> 0,2$	$> 0,5$
p_2	$> 0,5$	$> 0,02$	$> 0,5$

Автогліколіз після 1 перебування в термостаті

<i>M</i>	274	174	198
$\pm m$	18	28	19
<i>n</i>	12	9	8
p_1	—	$< 0,02$	$< 0,02$
p_2	$> 0,1$	$> 0,5$	$> 0,5$

Гліколіз за рахунок ендогенних субстратів і додавання глікогену

<i>M</i>	696	450	664
$\pm m$	46,6	36,8	34,7
<i>n</i>	12	9	8
p_1	—	$< 0,01$	$> 0,5$
p_2	$> 0,5$	$< 0,01$	$> 0,5$

Примітка. p_1 — у порівнянні з контролем, p_2 — у порівнянні з контролем молодих тварин.

лишався без істотних змін, очевидно, водночас зі зниженням гліколітичних процесів компенсаторно відбувалось посилення окисних процесів.

Встановлені нами зміни досліджуваних показників глікогену і молочної кислоти після введення інгібуючих доз АМЦС корелюють з спостережуваними нами у старих тварин, а також з результатами досліджень інших авторів [3] при короткочасній напруженій роботі і зумовлені стомленням м'яза.

Аналіз одержаних даних дозволяє зробити висновок про направлену зміну досліджуваних показників вуглеводного обміну в скелетному м'язі дорослого фізіологічно активного організму після введення інгібуючих доз антиміоцитотоксичної сироватки.

У третій серії дослідів вивчали зміну вуглеводного обміну у старих тварин, яким вводили малі (стимулюючі) дози АМЦС, специфічної для скелетного м'яза. Малі дози вводили внутрішньо триразово через три дні на четвертій у дозах нерозведеної сироватки 0,001 мл/кг, 0,002 мл/кг і 0,003 мл/кг.

Перед введенням сироватку розводили в 100 і 1000 раз. Титри застосованих сироваток у реакції зв'язування комплексу становили 1:640, 1:400, 1:320, 1:200, 1:100. У скелетному м'язі досліджували ті самі показники, що й після введення інгібуючих доз АМЦС у молодих тварин вміст глікогену, молочної кислоти і процеси гліколізу.

Встановлено, що вміст глікогену у старих тварин після введення малих доз АМЦС у скелетному м'язі збільшується на третю добу до рівня молодих ($p < 0,001$) з дальшим зниженням на 16—20-ту добу до вихідного рівня ($p > 0,1$).

Вміст преформованої молочної кислоти в скелетному м'язі після введення малих доз АМЦС старим тваринам у порівнянні з контрольними того ж віку практично не змінюється ($p > 0,2$). Процеси автогліколізу знижуються на третю і 16—20-у доби ($p < 0,02$). Гліколіз за рахунок ендогенних субстратів додавання глікогену знижується на третю добу після введення АМЦС з дальшим відновленням до вихідного рівня на 16—20-у добу.

Введення малих (стимулюючих) доз специфічної антиміоцитотоксичної сироватки у старих тварин викликало зміну показників вуглеводного обміну, яка проявляється у збільшенні вмісту глікогену і зниженні гліколітичних процесів до рівня молодих статевозрілих тварин.

Отже, антиміоцитотоксична сироватка була застосована як методичний прийом для вивчення особливостей вуглеводного обміну в дорослому організмі після доз, що інгібують скелетну мускулатуру, а у старих тварин з метою дослідження змін тих самих показників у скелетній мускулатурі після дії стимулюючих доз. Ці дослідження дали можливість вивчити особливості показників вуглеводного обміну в молодому організмі при дії відповідної імунної цитотоксичної сироватки і по об'єктивним тестам показати можливість поліпшення функціонального стану скелетної мускулатури при старості, що принципіально важливо у експериментальних тварин у зрілому віці і при старості.

Висновки

1. Одержані нами антиміоцитотоксичні сироватки для щурів і людини, за даними імунологічних досліджень, мають відносну органну і видову специфічність по відношенню до скелетного м'яза.

2. Встановлені вікові відмінності у вмісті глікогену у молодих і старих тварин, а саме, вміст глікогену у молодих (шестимісячних) тварин

вищий, ніж у старих (24-місячних) і становить відповідно $521 \pm 12,4$ та 374 ± 20 мг%. Вміст преформованої молочної кислоти, а також процеси гліколізу в скелетному м'язі молодих і старих тварин залишається без істотних змін.

3. Введення інгібуючих доз АМЦС молодим статевозрілим білим щурам приводило до зміни вуглеводного обміну в скелетному м'язі білих щурів, яка проявлялась у зменшенні вмісту глікогену; вміст преформованої молочної кислоти збільшувався на третю добу після закінчення курсу введення сироватки; відзначено зниження процесів автогліколізу, гліколіз залишався без змін; на 16—20-у добу гліколіз статистично достовірно підвищувався.

4. Введення малих (стимулюючих) доз АМЦС старим тваринам викликає зміну показників вуглеводного обміну, яка проявляється в підвищенні вмісту глікогену до рівня молодих статевозрілих тварин і зниженні процесів гліколізу та автогліколізу в скелетному м'язі.

5. Введення різних доз антиміоцитотоксичної сироватки дозволяє направлено впливати на вуглеводний обмін в скелетному м'язі, спричиняючи інгібуючий вплив у молодих статевозрілих тварин або стимулюючий ефект у старих тварин.

Література

1. Ангелова-Гатева П.—В сб.: Труды IX Междунар. конгр. геронтологов, К., 1972, 2, 71.
2. Богацкая Л. Н.—В сб.: Труды IX Междун. конгр. геронтологов, К., 1972, 2, 67.
3. Богацкая Л. Н., Литошенко А. Я.—В сб.: Тез. II Всесоюз. биохим. съезда, Ташкент, 1969, 37.
4. Богацкая Л. Н., Войтенко В. П., Литошенко А. Я.—В кн.: Мышечная деят. и функции организма при старении, К., 1968, 36.
5. Богацкая Л. Н., Войтенко В. П., Литошенко А. Я.—В кн.: Двигательная активность и старение. Матер. междунар. симпоз., К., 1969, 164.
6. Голубович З. С.—В сб.: Тез. IV Респ. конф. патофизиол., Ивано-Франковск, 1972, 54.
7. Краснова А. Ф.—Укр. біохім. журн., 1966, 38.
8. Креслов В. В.—В сб.: Матер. VII научн. конфер. по вопросам возр. морф., физиол. и биох., М., 1965, 354.
9. Литошенко А. Я., Эпштейн Е. В.—В сб.: Матер. IX научн. конфер. по возрастн. морф., физиол. и биохим., 1969, 2, 1, 404.
10. Никитин В. Н., Иваненко Т. В.—В сб.: Труды Ин-та биологии биол. ф-та Харьковск. ун-та, 1962, 33, 140.
11. Ойвин И. А.—Патол. физиол. и exper. терапия, 1960, 4, 76.
12. Спасокукоцкий Ю. О.—Физиол. журн. АН УРСР, 1964, X, 709.
13. Фролькіс В. В., Богацька Л. Н., Епштейн Е. В.—Укр. біохім. журн., 1966, 38, 5, 514.
14. Яковлев Н. Н., Краснова А. Ф.—В кн.: Молекулярные и функц. основы онтогенеза. М., «Медицина», 1970, 354.
15. Barcker S., Summerson W.—J. Biol. chem., 1941, 138, 535.
16. Barrows C., Viengst M., Shock N.—J. Gerontology, 1958, 13, 4, 351.
17. Böhlman W., Knoblock J.—Zs. Alterforsch., 1951, 13, 302.
18. Dreufus J., Schapira G., Bourliere F.—R. Soc. Biol., 1954, 148, 1965.
19. Leibetseder J.—Ztschr. für Alterforsch, 1961, 15, 3, 201.
20. Morris D.—Science, 1948, 107, 259.
21. Sallman B., Starck A., Develasoo F.—Abstracts resumes kurzfassungen, 7-th Intern. Congress of Gerontology, Vienna, 29, 1899.
22. Stöcker H.—Inaug. Diss., Leipzig, 1940.

Надійшла до редакції
19.III 1974 р.

AGE PECULIARITIES OF INDICES FOR CARBOHYDRATE METABOLISM
IN SKELETAL MUSCLE OF ALBINO RATS UNDER EFFECT
OF ANTIMYOCYTOTOXIC SERUM DIRECTED ACTION

Z. S. Golubovich

*Department of Experimental Therapy, the A. A. Bogomoletz, Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev*

Summary

The antimyocytotoxic sera (AMCS) were obtained for rats (12 series) and a man (6 series). By the data of immunological studies the sera possessed the primary organic and species specificity with respect to the skeletal muscle.

The content of glycogen, lactic acid and the glycolysis processes were studied. The studies were performed on 72 albino male rats. The age differences are established in the glycogen content: in the young animals it is higher than in the old ones and composes 521 ± 18.4 and 374 ± 20 mg%, respectively.

Administration of the AMCS inhibiting doses to the young puberal animals caused a decrease in the content of glycogen in the skeletal muscle and a drop in the processes of autoglycolysis on the third day with the subsequent increase in the processes of anaerobic glycolysis. Administration of small stimulating doses to old animals evoked an increase in the content of glycogen to the level of young puberal animals and a decrease in the processes of anaerobic glycolysis.

ЗМІНА АКТИВНОСТІ СИРОВАТКОВОЇ ХОЛІНЕСТЕРАЗИ У ЩУРІВ В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ ЧОТИРИХЛОРИСТОГО ВУГЛЕЦЮ ТА ДЕЯКИХ ЦИТОТОКСИЧНИХ СИРОВАТОК

Т. І. Галенко

*Відділ експериментальної терапії
Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ*

В останні роки велика увага приділяється визначенню різноманітних ферментів у сироватці крові з метою діагностики і характеристики ряду патологічних станів, особливо захворювань печінки.

Численні дані літератури [6, 9, 13, 15, 16, 20, 24, 25] свідчать про те, що зниження активності сироваткової холінестерази (ХЕ), є одним з показників гострого та хронічного ураження паренхіми печінки. Як показали дослідження ряду авторів [14, 15, 22, 23], ступінь зниження активності холінестерази у сироватці крові характеризує тяжкість і поширеність ураження паренхіми печінки. Найменша активність холінестерази, як правило, визначається при тривалих хронічних процесах, зокрема при хронічних гепатитах і, особливо, при цирозах печінки [6, 22, 23, 24]. Є відомості про те, що активність сироваткової холінестерази знижується при інфарктах міокарда [12, 14].

Працями ряду дослідників показано, що антигепатоцитотоксична сироватка (АГЦС), застосована у великих дозах, викликає порушення морфологічної структури печінки та пригнічує її функції [1, 4, 5, 8, 10, 17]; а малі дози, застосовані на фоні ураження печінки чотирехлористим вуглецем (CCl_4), сприяють нормалізації морфологічної структури та функції органа [2, 18, 19]. Питання про вплив антигепатоцитотоксичної сироватки на активність ферментів у сироватці крові, які характеризують функціональний стан печінки, майже не вивчене.

Метою наших досліджень було вивчення зміни активності ХЕ у сироватці крові в умовах застосування великих (пригнічуючих) доз антигепатоцитотоксичної (АГЦС) і антимиоцитотоксичної (АМЦС) сироваток у інтактних щурів; при гострому та хронічному ураженні печінки чотирехлористим вуглецем (CCl_4); а також в умовах застосування малих (стимулюючих) доз цих сироваток на фоні отруєння щурів чотирехлористим вуглецем.

Методика досліджень

Активність ХЕ в сироватці крові визначали за методом Бенсана і Сегонзака [21] та виражали в мг гідролізованого ацетилхоліну. АГЦС і АМЦС специфічні для щурів одержували шляхом імунізації кроликів водно-сольовим екстрактом відповідно печінкової паренхіми та скелетних м'язів щурів. Титр антитіл в одержаних АГЦС і АМЦС визначали за реакцією зв'язування комплементу Борде — Жангу в модифікації О. О. Богомольця. В роботі використані сироватки з титром 1:200. Для вивчення дії великих доз цитотоксичних сироваток АГЦС і АМЦС вводили щурам внутрішньо в кількості 0,3 мл/100 г ваги щоденно на протязі п'яти днів. Гостре ураження печінки CCl_4 викликали триразовим підшкірним введенням його, розведеним соняшниковою олією 1:1 в дозі 0,5 мл/100 г ваги тварини, з інтервалом між введеннями в три дні. Хронічне ура-

ження печінки одержували шляхом семиразового, з інтервалом в три дні, підшкірного введення CCl_4 , розведеного 1:1 в дозах: перші три введення по 0,5 мл/100 г ваги, решта — по 0,15 мл/100 г ваги щура. Про розвиток гострого та хронічного уражень печінки при таких схемах введення CCl_4 свідчать дані гістології [7]. Малі (стимулюючі) дози АГЦС і АМЦС вводили в кількості $2,5 \cdot 10^{-3}$ мл/100 г ваги на фоні отруєння чотирьохлористим вуглецем триразово наступного дня після кожного введення (в серії дослідів з триразовим введенням CCl_4) і наступного дня після кожного з трьох останніх введень (в серії дослідів з семиразовим введенням CCl_4). Досліди були проведені на 154 дорослих щурах. Одержані дані оброблені методом варіаційної статистики [11].

Результати досліджень та їх обговорення

У першій серії дослідів ми вивчали вплив великих доз АГЦС і АМЦС на активність сироваткової холінестерази. Контролем була нормальна кроляча сироватка (НКС), яку вводили в тих же дозах і по такій же схемі. Активність ХЕ визначали на 3-, 10- і 27-у добу після останнього введення сироватки. Введення згаданих сироваток не викликає статистично достовірних змін активності ХЕ сироватки крові. Однак, можна говорити про тенденцію в зміні її активності. Так, введення великих доз АГЦС приводить до зменшення активності ХЕ, яка на третю добу дорівнює 75% ($p > 0,1$) від норми, прийнятої за 100%. На десятю добу активність ХЕ відновлюється до 83,9% і на 27-у добу — майже дорівнює спостережуваний у інтактних тварин (98,9%).

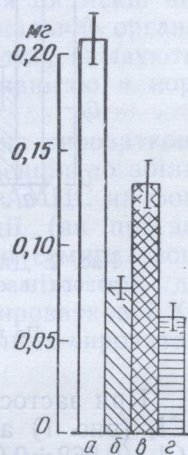


Рис. 1. Активність сироваткової холінестерази після триразового введення CCl_4 та малих доз сироваток (в мг гідролізованого ацетилхоліну).

а — норма, б — CCl_4 , в — CCl_4 + АГЦС, г — CCl_4 + АМЦС.

АМЦС проявляє протилежну дію на рівень ХЕ в сироватці крові — підвищує її активність, яка на третю добу дорівнює 138,8% в порівнянні з нормою. На десятю добу рівень ферменту знижується (111,4%) і на 27-у добу дорівнює 95,8%.

Зміна активності ХЕ при введенні великих доз НКС має ту ж направленість, що і при введенні АГЦС, тобто виявляє тенденцію до зниження. Але зниження це виражене в меншій мірі, ніж при введенні АГЦС. Так, на третю добу активність ХЕ дорівнює 82,2% в порівнянні з нормою, на десятю добу — 92,2%, на 27-у добу — 82%.

В другій серії дослідів ми вивчали зміни активності сироваткової ХЕ при гострому та хронічному ураженні печінки чотирьохлористим вуглецем. При гострому ураженні печінки активність ХЕ визначали на третю добу після останнього введення CCl_4 , а при хронічному — в динаміці на 3-, 7-, 10-, 14-, 17-, 21- і 32-у добу. Результати проведених дослідів наведені на рис. 1 і 2.

Як видно з одержаних даних, при гострому ураженні печінки чотирьохлористим вуглецем (рис. 1) спостерігається різке зниження активності ХЕ сироватки крові до $0,077 \pm 0,006$ мг в порівнянні з вихідним рівнем ($0,208 \pm 0,014$; $p < 0,001$).

У щурів з хронічним ураженням печінки (рис. 2) активність ХЕ в сироватці крові значно зменшується ($0,126 \pm 0,031$ мг) в порівнянні з спостережуваною у здорових тварин ($0,407 \pm 0,025$; $p < 0,001$) вже на третю добу. Активність ферменту відновлюється повільно і на 32-у добу ще не досягає вихідного рівня ($0,265 \pm 0,035$; $p < 0,001$).

В третій серії дослідів вивчали вплив малих доз АГЦС і АМЦС на активність сироваткової ХЕ на фоні ураження печінки чотирихлористим вуглецем.

При застосуванні малих доз АГЦС на фоні триразового введення CCl_4 (рис. 1), активність ХЕ залишається на більш високому рівні ($0,132 \pm 0,013$ мг) і статистично достовірно відрізняється від зареєстрованої при дії одного CCl_4 ($p < 0,001$).

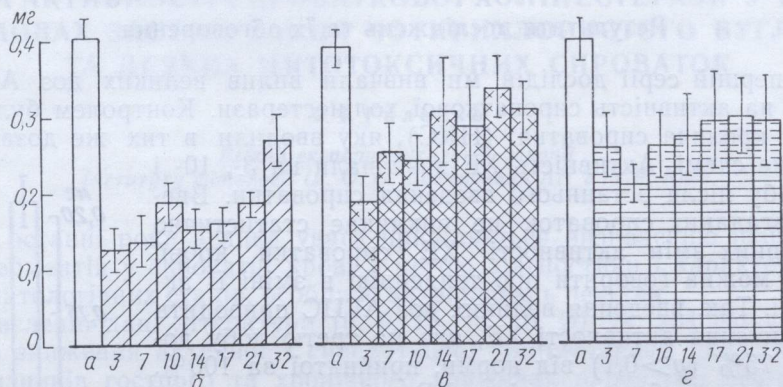


Рис. 2. Динаміка активності сироваткової холінестерази після семиразового введення CCl_4 і триразового введення малих доз сироваток (в мг гідролізованого ацетилхоліну).

По горизонталі — дні досліджень. Умовні позначення див. рис. 1.

При застосуванні малих доз АМЦС на фоні триразового введення CCl_4 (рис. 1) активність ХЕ не змінюється в порівнянні з дією одного CCl_4 ($0,062 \pm 0,008$ мг; при дії одного CCl_4 — $0,077 \pm 0,06$ мг).

Як показано на рис. 2 після застосування малих доз АГЦС на фоні семиразового введення CCl_4 , що викликає хронічне ураження печінки, активність ХЕ залишалась на більш високому рівні, ніж після введення одного CCl_4 (рис. 2) у всі дослідженні строки, і вже на 14-у добу не відрізнялась від норми ($0,302 \pm 0,070$ мг; при нормі $0,397 \pm 0,027$ мг; $p > 0,2$), тоді як при введенні одного CCl_4 навіть на 32-у добу спостерігається статистично достовірне зниження.

Процес оновлення активності ХЕ в сироватці крові під впливом малих доз АГЦС має фазний характер (рис. 2). На сьому добу активність ферменту збільшується в порівнянні з третьою добою, потім незначно знижується на десяту добу. На 14-й день активність ХЕ знов збільшується, досягаючи більш високого рівня, ніж на сьому добу і знову незначно зменшується на 17-у добу тощо.

Після введення малих доз АМЦС (рис. 2) активність ХЕ так само, як і при введенні АГЦС, знижується в меншій мірі, ніж при дії одного CCl_4 . На відміну від АГЦС нормалізація настає дещо пізніше — на 17-у добу ($0,291 \pm 0,066$ мг; $p < 0,1$); дещо інший характер має динаміка відновлення (рис. 2).

Таким чином, одержані дані показали, що при ураженні печінки чотирихлористим вуглецем активність сироваткової холінестерази різко знижується. При дії великих доз антигепатотоксичної сироватки спостерігається лише тенденція до зниження ХЕ, що свідчить про менш виразну ушкоджуючу дію на печінку великих доз специфічної імунної цитотоксичної сироватки в порівнянні з дією чотирихлористого вуглецю.

Малі дози АГЦС, застосовані на фоні ураження печінки чотирихлористим вуглецем, проявляють захисну дію, сприяючи менш вираженому зниженню активності ХЕ та більш швидкому її оновленню.

Нормальна кроляча сироватка впливає на сироватку ХЕ по тому ж типу, що і АГЦС, але вплив цей дещо менш виявлений. Наші дані про дію НКС на сироватку ХЕ шурів узгоджуються з даними ряду авторів про вплив нормальної гетерогенної сироватки на структуру і функцію печінки та інших органів. Так, Барштейн [13] показав, що НКС, введена у великих дозах мишам, проявляє ушкоджену дію на морфологічну структуру ряду внутрішніх органів, в тому числі і на печінку. Євсев'єва [8] показала, що НКС як і АГЦС викликає порушення структурно-функціональної організації клітин первинної культури печінки шурів, а також виявляє пригнічуючий вплив на екскреторну функцію печінки за даними бромсульфалеїнової проби, однак дія ця менш виражена. Зміни, що відбуваються в структурно-функціональній організації органів під впливом нормальної кролячої сироватки, зв'язують, по-перше, з дією гетерогенного білка, по-друге — з наявністю в нормальній гетерогенній сироватці нормальних антитіл.

Антиміоцитотоксична сироватка виявляє іншу дію на сироваткову ХЕ. Після введення великих доз її спостерігається тенденція до збільшення активності ХЕ. Після застосування малих доз АМЦС на фоні триразового введення CCl_4 не виявляється її захисної дії (як при застосуванні АГЦС); при застосуванні малих доз на фоні семиразового введення CCl_4 оновлююча дія АМЦС менш виражена, ніж при дії АГЦС. Різниця впливу АГЦС і АМЦС на активність сироваткової ХЕ свідчить про специфічність цих двох імунних цитотоксичних сироваток.

Література

1. Алексеева І. М.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1968, 14, 6, 774.
2. Алексеева І. Н., Галенко Т. І.— В сб.: Тез IV Укр. респ. конфер. патофизиол. Ивано-Франковск, 1972, 5.
3. Барштейн Ю. А.— В сб.: Вопросы иммунологии, К., 1968, 3, 33.
4. Благман Г. Ф.— Клин. мед., 1940, 18, 12, 95.
5. Браунер Р., Сору Е. и др.— Клин. мед. (Бухарест), 1961, 7, 27.
6. Бикоріз А. І., Кулик Г. І.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1964, 10, 2, 271.
7. Громашевская Л. Л.— Бюлл. exper. биол., 1968, 11, 42.
8. Евсевьева А. И.— О механизме действия на печень и опухоль Герена крыс гепатоцитотоксич. сыворотки и сыворотки против трансплантата этой опухоли, Автореф. дисс., К., 1970, 10.
9. Мажбич И. Б.— В сб.: Труды Омского мед. ин-та, 1948, 13, 2, 101.
10. Можайцева И. Б.— Сов. мед. 1971, 12, 12.
11. Ойвин И. А.— Патол. физиол. и exper. терапия, 1960, 4, 76.
12. Покровский А. А.— Воен. мед. журн. 1960, 4, 76.
13. Покровский А. А.— Вопросы мед. химии, 1960, 6, 3, 228.
14. Пономарева О. А.— В сб.: Труды I Всерос. съезда терапевтов, М., 1960, 192.
15. Прахов Н. В., Зинин М. И., Итин А. Б.— Клин. мед., 1964, 5, 34.
16. Раушенбах М. О.— Бюлл. exper. биол. и мед., 1974, 24, 3, 9, 230.
17. Родионов Г. А., Король С. А.— Механизмы старения, К., 1963, 105.
18. Родионов Г. А., Король С. А.— В сб.: Цитотоксины в соврем. мед., К., 1966, 3, 47.
19. Саляев В. Н., Столярчук А. А., Ушаков Г. К.— Врач. дело, 1958, 9, 903.
20. Тареев Е. М.— Сов. мед., 1958, 8, 9.
21. Тодоров И.— Клин. лабор. исслед. в педиатрии, София, 1963, 736.
22. Усов Д. В., Хохлова В. И.— Клин. мед., 1967, 3, 72.
23. Шкляр Б. С.— Клин. мед., 1949, 2, 52.
24. Mc Ardle B.— Quart. J. Med., 1940, 33, 107.
25. Bertolini A., Guardamagna C., Massari N.— Acta vitaminol., 1959, 13, 13.

Надійшла до редакції
28.III 1973 г.

CHANGE IN THE ACTIVITY OF SERUM CHOLINESTERASE IN RATS UNDER CONDITIONS OF CARBON TETRACHLORIDE AND SOME CYTOTOXIC SERA APPLICATION

T. I. Galenko

*Department of Experimental Therapy, the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev*

Summary

The data obtained showed that when the rats are poisoned with carbon tetrachloride (CCl_4) the level of cholinesterase (CE) in the blood serum lowers considerably. Under the effect of large doses of the antihepatocytotoxic serum (AHCS) only a tendency to a decrease in the activity of CE is observed, that evidences for a less pronounced damaging effect of large doses of the specific immune cytotoxic serum on the liver in comparison with the effect of carbon tetrachloride. Small doses of AHCS applied against a background of the liver damage with CCl_4 manifest a protective effect, favouring a less developed decrease in the activity of CE and its quicker restoration. The antimyocytotoxic serum (AMCS) has a different effect on the serum CE. After administering it in large doses a tendency to an increase in the enzyme activity is observed. After application of AMCS in small doses against a background of CCl_4 thrice administration the protective effect of the serum is not found, after administration of the serum small doses against a background of CCl_4 seven-fold application its restoring action is developed to a less extent than under that of AHCS.

The influence of the normal rabbit serum on the serum CE is of the same type as that of AHCS, but this effect is less pronounced.

УДК 612.616.31

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЦИТОТОКСИНОТЕРАПІЇ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ СТАТЕВИХ ЗАЛОЗ

О. В. Нищименко, А. Г. Гоноровський

*Відділ експериментальної терапії Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ*

Початком досліджень в галузі неінфекційної імунології було одержання І. І. Мечниковим і його співробітниками перших цитотоксичних сироваток, діючим началом яких є специфічні антитіла, що вибірково впливають на антигенні структури, які викликали їх утворення.

Перші повідомлення, що відносяться до 1900 р. стосувались умов одержання деяких цитотоксичних сироваток, а також свідчили про те, що введення великих або малих доз їх викликає пригнічення або стимуляцію функції відповідних клітинних елементів.

Дальший теоретичний розвиток і практичне тлумачення проблем застосування цитотоксичних сироваток здійснено академіком О. О. Богомольцем і його школою. З часу виходу перших праць О. О. Богомольця [3], присвячених вивченню дії малих доз супрареноцитотоксичної сироватки, проблема цитотоксинів набула не тільки морфологічного, але і фізіологічного значення.

Виходячи з уявлень про роль реактивності організму і значення сполучної тканини при різних патологічних станах, О. О. Богомолець запропонував новий метод патогенетичної терапії — антретикулярну цитотоксичну сироватку [АЦС], відому в усьому світі як «сироватка Богомольця». АЦС застосовується як біологічний стимулятор при лікуванні тих захворювань (незалежно від їх етіології), в патогенезі яких зниження реактивності організму відіграє основну роль. Численні клінічні спостереження свідчать про ефективність АЦС терапії при внутрішніх та інфекційних хворобах, лікуванні хірургічних захворювань, в отолярингології, офтальмології, в післяопераційному періоді після видалення пухлин, при лікуванні передчасного старіння тощо.

Водночас позитивна дія АЦС на організм не виключає можливості цілеспрямованого впливу на функціональний стан різних органів і тканин за допомогою відповідних специфічних цитотоксичних сироваток.

У відділі експериментальної терапії Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР на протязі ряду років проводяться комплексні експериментальні дослідження по вивченню механізму та ефекту дії реактивуючих та пригнічуючих доз антитестикулярної (АТЦС) та антиоваріальної (АОЦС) цитотоксичних сироваток [1, 2, 5, 6, 9, 10]. Результати цих досліджень обумовили можливість одержання і застосування в клініці антитестикулярної і антиоваріальної цитотоксичних сироваток, специфічних відповідно по відношенню до сім'яників чоловіків і яєчників жінок [4, 7, 12]. У 1966 р. такі сироватки вперше були одержані у відділі експериментальної терапії.

Проведеними експериментальними дослідженнями [7, 11] встановлено, що АТЦС і АОЦС, специфічні для людей, мають переважну органну специфічність, обмежену видом. Застосування АТЦС та АОЦС є

фізіологічним методом терапії, який дозволяє дозовано впливати на функцію статевих залоз, знижену внаслідок різноманітних патологічних процесів.

Рішенням Фармакологічного Комітету МОЗ СРСР від 19 червня 1972 р. (протокол 11) АТЦС і АОЦС присвоєно відповідно назви протестикулін і прооварин, а також дозволено їх промисловий випуск і медичне застосування.

Лабораторно-клінічні дослідження показали, що застосування протестикуліну викликає виражений лікувальний ефект у хворих на кортико-спінальну та ендокринну імпотенцію, а прооварин ефективний при лікуванні жінок з порушеним оваріально-менструальним циклом (вторинна аменорея, гіпоменструальний синдром, ановуляторний менструальний цикл, абсолютна недостатність жовтого тіла) гіпооваріального генезу. Ін'єкції хворим протестикуліну і прооварину викликають нормалізацію порушеного ритму виділення статевих гормонів, що сприяє підтриманню гомеостазу організму.

Проведеними нами раніше дослідженнями [8, 12] було встановлено, що у хворих на кортико-спінальну форму імпотенції у віці від 21 до 60 років спостерігається закономірне зниження рівня в сечі нейтральних 17-кетостероїдів (КС) і їх α -фракції. У хворих віком від 21 до 30 років виявлено деяке зниження рівня β -фракції; у віці від 31 до 50 років він не відрізняється від показників у здорових чоловіків, а у віці від 51 до 60 років має місце підвищення рівня β -фракції. Виділення естрогенів підвищене у хворих усіх вікових груп. У чоловіків з ендокринною імпотенцією незалежно від віку спостерігається зниження рівня в сечі 17-КС та їх α -фракції, а також підвищення рівня β -фракції. Найбільш характерним в екскреції статевих гормонів у всіх хворих на ендокринну імпотенцію є високий рівень гіперестрогенізму, що досягає у деяких хворих 400 мкг/добу. Одночасно має місце як абсолютний, так і відносний гіперестрогенізм, обумовлений низьким рівнем 17-КС і їх α -фракції. Поряд із зниженням андрогенної функції яєчок і кори надниркових залоз у хворих на кортико-спінальну та ендокринну імпотенцію відзначається підвищення гонадотропної активності гіпофіза, що проявляється збільшенням рівня гонадотропінів у сечі.

Протестикулін і прооварин вводили хворим підшкірно в низхідних дозах: 0,75, 0,5, 0,3 і 0,2 мл. Курс лікування складався з трьох-чотирьох ін'єкцій з інтервалом між ними — два-три дні *.

Аналіз результатів застосування реактивуючих доз протестикуліну хворим на кортико-спінальну імпотенцію показав, що максимальне підвищення рівня 17-КС і їх α -фракції наставало на десятий день після закінчення курсу лікування і залишалось таким на протязі 5—6 місяців після лікування.

Через рік спостерігалось деяке зниження екскреції 17-КС і α -фракції, але їх рівень залишався вищим, ніж до лікування. Виділення β -фракції 17-КС після введення протестикуліну закономірно знижувалося. На десятий день після курсу лікування екскреція β -фракції наближалась до вихідної і зберігалась на цьому рівні через 5—6 місяців і рік після застосування препарату. Коефіцієнт співвідношення α - до β -фракції підвищувався, починаючи з першої ін'єкції сироватки і зберігався на нормальному рівні на протязі року після лікування. Максимальне зниження рівня естрогенів спостерігалось після третьої ін'єкції сироватки і зберігалось на протязі року після лікування.

* Клінічні дослідження проводились у сексологічному відділенні Київської клінічної лікарні ім. Жовтневої революції.

У хворих на ендокринну імпотенцію статистично вірогідно підвищення рівня 17-КС і α -фракції починалося вже після першої ін'єкції протестикуніну. У процесі лікування зберігалась тенденція до підвищення виділення з сечею 17-КС і α -фракції і наприкінці лікування воно досягає норми. Цей рівень 17-КС і α -фракції зберігався на протязі року після лікування. Екскреція β -фракції у хворих нормалізувалась після першої ін'єкції протестикуніну і зберігалась на цьому рівні на протязі року після закінчення лікування, що слід вважати компенсаторною реакцією надниркових залоз на підвищення рівня α -фракції. Нормалізація коефіцієнта співвідношення α - і β -фракції спостерігалась після третьої ін'єкції протестикуніну і залишалась такою на протязі року після лікування. Рівень естрогенів знижувався після першої ін'єкції протестикуніну. В процесі лікування їх рівень поступово знижувався. Через рік екскреція естрогенів залишалась нижчою, ніж до лікування. Вміст гонадотропінів у сечі хворих на кортико-спінальну і ендокринну імпотенцію вірогідно знижувався на десятий день після застосування протестикуніну, залишаючись вищим, ніж у нормі.

Лікувальна ефективність протестикуніну у хворих на кортико-спінальну і ендокринну імпотенцію виражалась підвищенням статевого потягу, нормалізацією адекватної та спонтанної ерекції, збільшенням тривалості статевого акту, що давало їм можливість жити нормальним статевим життям. У більшості хворих тривалість лікувального ефекту після одного курсу лікування зберігалась на протязі 6 місяців після застосування протестикуніну, після чого хворим проводили повторні курси лікування препаратом.

Для ілюстрації лікувальної дії наводимо клінічне спостереження.

Хворий Л., 29 років, холостий, звернувся з скаргою на відсутність статевого потягу, недостатню адекватну та спонтанну ерекцію. Хворіє на протязі 8 років. Спадковість не обтяжена. З 14 до 20 років займався мастурбацією. Статеве життя з 24 років. Перша спроба в стані легкого алкогольного сп'яніння. Статевий потягу хворий не відчував. Через 2 роки мав повторні невдалі спроби до статевих зносин. Вторинні статеві ознаки слабо виражені. При урологічному обслідуванні яєчки нормального розміру, передміхурова залоза при пальпації збільшена, рівна, в'яла, в міру болюча, боріздка згладжена. Сім'яні пухирці не пальпуються. В секреті передміхурової залози 18—20 лейкоцитів у полі зору, лецитинових зерен мало.

При обстеженні ендокринної системи виявлена гіперплазія щитовидної залози І стадії. З боку нервової системи та внутрішніх органів відхиленя від норми не виявлено.

Хворий безуспішно лікувався стимулюючими засобами, гормональними препаратами (екстракт алое, фосфрен, вітаміни В, Е, хоріогонін, тестостерон).

3.VI—67 г. проведене гормональне дослідження сечі: 17-КС — 11,6 мг/добу, α -фракції — 9,6 мг/добу, β -фракції — 1,5 мг/добу, естрогени — 326 мкг/добу, гонадотропіни — 160 м. м. о. Діагноз: ендокринна імпотенція (гіперестрогенізм).

6.VI—67 р. почали курс лікування протестикуніном. Внаслідок проведеного лікування у хворого з'явився статевий потяг, нормалізувалась адекватна та спонтанна ерекція. Розпочав статеве життя.

14.VI—67 р. проведене контрольне дослідження сечі: 17-КС — 16,7 мг/добу, α -фракції — 15,1 мг/добу, β -фракції 1,2 мг/добу, естрогени — 126 мкг/добу, гонадотропіни — 110 м. м. о. Статевий потяг виражений. Статеві зносини один-два рази на тиждень при нормальній ерекції і тривалості.

Аналіз сечі через 12 місяців після лікування: 17-КС — 16,4 мг/добу, α -фракція — 15 мг/добу, β -фракція—1,3 мг/добу, естрогени—144 мкг/добу, гонадотропіни—90 м. м. о. Лікувальний ефект від застосування протестикуніну триває. Через 15 місяців після лікування звернувся із скаргами на деяке зниження статевий потягу, ослаблення ерекції. Проведено повторний курс лікування протестикуніном, після чого спостерігалось підвищення статевий потягу, нормалізація ерекції. Хворий оженився, живе нормальним статевим життям.

При дослідженні функціонального стану яєчників жінок, які хворіють на вторинну аменорею, виявилось, що рівень екскреції із сечею естрогенів і прегнандіолу у них знижений порівняно з показниками у здорових жінок, відсутня правильна циклічність в їх виділенні. У деяких

хворих одночасно із значним зниженням екскреції естрогенів виявлялось підвищення рівня нейтральних 17-КС. Дані кольпоцитологічних досліджень, арборизації слизу каналу шийки матки і спостережень за симптомом «зіниці» показали, що у хворих має місце естрогенна недостатність, відсутні циклічні процеси в статевій системі.

Ми провели також дослідження у жінок з гіпоменструальним синдромом. Характерним у них був пізній початок і тривалий період становлення менструальної функції. При дослідженні функціонального стану яєчників цих хворих виявилось, що рівень екскреції естрогенів і прегнандіолу у них знижений, відсутній правильний ритм їх виділення і характерні піки. Всі показники свідчили про повільне зростання естрогенної насиченості організму хворих, яка навіть наприкінці циклу не досягала нормальних величин. Базальні термограми були постійно монофазними.

Під нашим наглядом перебувала також група хворих з ановуляторним менструальним циклом. Основною їх скаргою була відсутність вагітності. Проведеними дослідженнями встановлено, що у хворих відсутній лютеїновий пік екскреції із сечею естрогенів, виділення прегнандіолу у другій фазі циклу значно знижене в порівнянні із здоровими жінками. У деяких хворих визначався підвищений рівень 17-КС, що супроводжувалось гірсутизмом. Інші тести свідчили про уповільнене дозрівання фолікулів з наступною короткочасною їх персистенцією, відсутність овуляцій і жовтих тіл.

При дослідженні функціонального стану яєчників жінок з абсолютною недостатністю жовтого тіла виявилось, що у них має місце знижений рівень екскреції естрогенів і особливо прегнандіолу у другій фазі циклу при збереженні правильного ритму їх виділення. Всі показники свідчили про уповільнене дозрівання фолікулів, зниження їх гормонотворювальної функції, часте запізнення овуляції, скорочення лютеїнової фази і утворення функціонально неповноцінних жовтих тіл.

Клінічні спостереження і дослідження, проведені нами в динаміці у хворих вказаних груп після курсу лікування прооварином* показали, що у 20% хворих вторинною аменореєю після лікування відновився оваріально-менструальний цикл. У них нормалізувався ритм і рівень виділення естрогенів і прегнандіолу. Після застосування прооварину у частини жінок з'явилися менструації, але цикл був ановуляторним. Як показали гормональні дослідження, у них спостерігалась статистично вірогідне підвищення екскреції естрогенів і прегнандіолу (але у другій фазі циклу рівень його був значно нижче норми). Далі екскреція гормонів у цих жінок поступово знижувалась і досягала вихідної лише через 12 місяців після лікування. Інші тести функціональної діагностики свідчили про значне поліпшення діяльності яєчників. Після курсу лікування прооварином у 52% жінок з вторинною аменореєю менструальна функція не відновилась. Але у них також виявлялося статистично вірогідне збільшення екскреції естрогенів і прегнандіолу порівняно з показниками до лікування. В тих випадках, коли виділення 17-КС було підвищене, після введення прооварину воно вірогідно знижувалось. Через 6 місяців рівень естрогенів і прегнандіолу у них наблизився до вихідного. Лікувальний ефект від застосування прооварину у хворих з вторинною аменореєю виражався появою менструацій і відновленням оваріально-менструального циклу, зменшенням або зникненням явищ вегетодистонії.

* Проводились на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 1 під керівництвом чл. кор. АМН СРСР проф. С. Бакшеева. Тут же розроблена методика застосування прооварину у хворих з порушеннями функції яєчників.

появою або підсиленням статевого потягу і задоволення від статевого життя. У багатьох хворих після лікування виявлялося збільшення матки, а кілька жінок завагітніли. У більшості хворих лікувальний ефект спостерігався на протязі 6 місяців.

Після курсу лікування прооварином у 42,9% хворих з гіпоменструальним синдромом відновився нормальний оваріально-менструальний цикл. У них спостерігалась нормалізація рівня і ритму екскреції естрогенів і прегнандіолу. У 35,7% жінок після лікування зменшилась тривалість менструального циклу і нормалізувались менструації, але овуляцій не було. У них визначався статистично вірогідний ріст екскреції естрогенів і прегнандіолу (але рівень його в лютеїновій фазі був значно нижчим, ніж у здорових жінок). Через 3 і 6 місяців рівень виділення гормонів знизився порівняно з показниками в циклі після лікування і наблизився до вихідного лише через 1 рік після лікування прооварином. У 21,4% жінок після лікування виявлена недостатня функція жовтого тіла. У них також мав місце ріст виділення гормонів, але рівень прегнандіолу у другій фазі циклу був нижче норми. Проведені після лікування хворих з гіпоменструальним синдромом кольпоцитологічні та інші дослідження свідчили про підсилення естрогенного впливу на організм, а у частини жінок про відновлення правильних циклічних процесів у статевій системі. Лікувальний ефект від застосування прооварину у хворих з гіпоменструальним синдромом виражався в зменшенні тривалості менструального циклу, нормалізації крововтрати під час менструацій, появи або підсиленні статевого потягу, збільшенні матки. 28,6% хворих після лікування завагітніли. Віддалені спостереження і дослідження показали, що у більшості хворих лікувальний ефект спостерігався більше року.

Після лікування прооварином жінок з ановуляторним менструальним циклом в 33,4% випадків виявлено відновлення овуляцій. У цих хворих мало місце збільшення рівня і нормалізація ритму екскреції естрогенів і прегнандіолу. Незважаючи на те, що у більшості хворих після лікування менструальний цикл залишався однофазним, у них також виявлялось статистично вірогідне підвищення виділення естрогенів і прегнандіолу. Через 3 і 6 місяців їх рівень дещо знизився, але наблизився до вихідного лише через рік після лікування. Всі інші показники, досліджені нами у хворих з ановуляторним менструальним циклом після лікування, свідчили про підсилення гормональних впливів в їх організмі, а у частини хворих вони вказували на відновлення овуляцій і нормалізацію функції жовтого тіла. Лікувальний ефект від застосування прооварину у хворих з ановуляторним менструальним циклом полягав у відновленні функції запліднення у 25,8% хворих. Жінки відзначали підсилення статевого потягу і задоволення від статевого життя. У багатьох хворих визначалось збільшення матки порівняно з даними до лікування. У більшості випадків лікувальний ефект від застосування прооварину спостерігався на протязі 6 місяців.

В результаті лікування прооварином хворих з абсолютною недостатністю жовтого тіла у 40% жінок його функція нормалізувалась. Клінічні дослідження і спостереження показали, що у них мало місце збільшення екскреції естрогенів і прегнандіолу, рівень якого на 21 день циклу дорівнював спостережуваному у здорових жінок. У 60% хворих після лікування функція жовтого тіла залишалась зниженою. Але у них теж визначалось вірогідне підвищення рівня екскреції естрогенів. Через 3 і 6 місяців їх виділення зменшилось і наблизилось до вихідного лише через рік. Всі інші показники функціональної діагностики яєчників після лікування прооварином свідчили про підсилення гормональ-

них впливів в організмі, а у частини жінок про нормалізацію функції жовтого тіла.

Лікувальний ефект у хворих з недостатністю жовтого тіла виражався у відновленні його функції, що в ряді випадків супроводжувалося нормалізацією менструальної фази і настанням вагітності. У деяких хворих підсилювався статевий потяг і з'явилося задоволення статевим життям. Як показали віддалені спостереження і дослідження, у більшості хворих лікувальний ефект від застосування прооварину спостерігався понад 6 місяців.

Для ілюстрації наводимо історію хвороби.

Хвора М., 29 років, одружена більше 2 років, звернулась із скаргами на відсутність менструацій на протязі 6 місяців, підсилений ріст волосся на обличчі і кінцівках, зниження статевого потягу. Менструації з 12 років регулярно по 3—4 дні через 30 днів. З 16 років почалися затримки до 2—3 місяців і більше. Статеве життя регулярне з 26 років, одружена. Статевий потяг був нормальним, задоволення від статевого життя мала завжди. Вагітності не було. Чоловік здоровий. При загальносоматичному і неврологічному дослідженні відхилень від норми не виявлено. Молочні залози розвинуті добре. При гінекологічному дослідженні шийка матки конічної форми, матка зменшена, яєчники не пальпуються.

На протязі 2 років лікувалась гормонами, приймала фізіотерапевтичні процедури. Ефект від лікування якщо і спостерігався, то лише під час прийому препаратів.

Хворій тричі на тиждень проведено дослідження сечі на вміст гормонів. 7.IX—67 г.: естрогени — 174 мкг/добу, прегнандіол — 3,8 мг/добу; 17-KC — 6,31 мг/добу; 14.IX—67 р.: естрогени — 167,3 мг/добу, прегнандіол — 4 мг/добу; 17-KC — 6,03 мг/добу; 21.IX—67 р.: естрогени — 171 мкг/добу, прегнандіол — 3,9 мг/добу, 17-KC — 6,57 мг/добу.

Діагноз: вторинна аменорея в зв'язку з гіпофункцією яєчників, гіпоплазія внутрішніх статевих органів, первинна неплідність.

24.X—67 р. почали курс лікування прооварином. Зроблено три підшкірних ін'єкції сироватки в дозі 0,75—0,5—0,3 мл з інтервалом у два дні.

На протязі менструального циклу, що почався після лікування, проведено такі ж дослідження. Сьомий день циклу (10.XI—67 р.): естрогени — 186 мкг/добу, прегнандіол — 4,6 мг/добу, 17-KC — 6,5 мг/добу; 14 день (17.XI—67 р.): естрогени — 225 мкг/добу, прегнандіол — 4,9 мг/добу і 17-KC — 7,1 мг/добу; 21 день (24.XI—67 р.): естрогени — 173 мкг/добу, прегнандіол — 9,6 мг/добу і 17-KC — 6,7 мг/добу.

5.I—68 р. з'явилася у зв'язку з затримкою менструації. При огляді матка збільшена відповідно 6—7 тижнем вагітності. Проба Галі—Манніні різко позитивна.

11.I—68 р. Хвора надійшла в гінекологічний відділ з спонтанним абортom. В зв'язку з кровотечею зроблено вискоблення порожнини матки. Діагноз вагітності підтверджено гістологічно.

9.II—68 р. у хворої почалася скудна менструація, що тривала 3 дні, базальна температура монофазна. Слідуюча менструація почалася 13.III—68 р. Протікала 4 дні.

19.IV—68 р. Розпочато повторний курс лікування прооварином. 5.IV—68 р. у хворої почалася менструація, що протікала нормально, базальна температура двофазна. Наступні менструації приходили регулярно через 28—30 днів.

3.IX—68 р. хвора з'явилася з приводу затримки менструації. При огляді матка збільшена відповідно 6—7 тижням вагітності. Проба Галі—Манніні різко позитивна. Вагітність протікала нормально. В строк народився здоровий хлопчик. Після припинення лактації у матері відновився менструальний цикл.

Контрольні дослідження, проведені нами у восьми хворих з аменореєю, п'яти — з гіпоменструальним синдромом, п'яти — з ановуляторним менструальним циклом і п'яти — з недостатністю жовтого тіла, після застосування НКС показали відсутність змін у функціональному стані яєчників, не спостерігалось і лікувального ефекту.

Отже, наведені результати досліджень свідчать про те, що застосування реактивуючих доз протестикіну у хворих на кортикоспінальну і ендокринну форми імпотенції викликає у них нормалізацію рівня в сечі нейтральних 17-KC і їх α - і β -фракцій та зниження рівня естрогенів і гонадотропних гормонів. У 73,4% хворих на кортико-спінальну і 82,6% на ендокринну імпотенцію відзначається нормалізація або поліпшення статевої функції. Застосування реактивуючих доз прооварину у жінок із вторинною аменореєю, гіпоменструальним синдромом, ано-

вуляторним менструальним циклом і недостатністю функції жовтого тіла оваріального генезу викликає у них ріст екскреції естрогенів і прегнандіолу у лютеїновій фазі циклу. У частини жінок відновлюється правильний ритм їх екскреції, овуляції і настає вагітність.

Одержані дані дають підставу вважати протестикулін і прооварин активними біологічними препаратами, що на відміну від гормональних засобів, застосування яких, здебільшого, носить характер замісної терапії, здатні впливати на структуру і функцію статевих залоз, що порушилася внаслідок різних патологічних процесів, з метою реактивації і відновлення.

Література

1. Барченко Л. И.— Патол. физиол. и exper. терапия, 1965, 4, 38.
2. Барченко Л. И.— Бюлл. exper. биол. и мед., 1968, 65, 3, 106.
3. Богомолец А. А. (1909) — К вопросу о микроскопич. строении и физиол. знач. надпочечных желез в здоровом и больном организме. Избр. труды, К., Изд-во АН УССР, 1956, I, 61.
4. Гоноровский А. Г.— Влияние иммунной антиовар. цитотокс. сывор. на функц. сост. яичников женщин при некоторых формах их недостаточности. Автореф. дисс., К., 1973.
5. Зеленская Т. М.— В сб.: Матер. I Закавказ. научн. конф. «Соврем. вопр. геронт. и гериатр.», Тбилиси, 1965.
6. Зеленская Т. М.— Влияние антиовар. и антитестик. цитотокс. сывороток на функц. сост. и морфол. структуру яичников и семенников крыс в возрастном аспекте. Автореф. дисс., К., 1967.
7. Нищенко О. В.— Физиол. журн. АН УССР, 1969, 15, 4, 456.
8. Нищенко О. В.— Физиол. журн. АН УССР, 1972, 8, 5, 628.
9. Спасокукоцкий Ю. О.— Физиол. журн. АН УССР, 1964, 10, 6, 709.
10. Спасокукоцкий Ю. А.— В сб.: Цитотокс. в совр. мед., К., 1967, 4, 97.
11. Спасокукоцкий Ю. О., Гоноровский А. Г.— Физиол. журн. АН УССР, 1970, 16, 6, 741.
12. Спасокукоцкий Ю. О., Нищенко О. В.— Физиол. журн. АН УССР, 1973, 19, 1, 70.

URGENT PROBLEMS OF CYTOTOXINOTHERAPY OF GONAD FUNCTION DISTURBANCE

O. V. Nishchimenko, A. G. Gonorovsky

Department of Experimental Therapy, the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Summary

The results are presented for the medicinal efficiency of protesticulin and proovarin. The studies of the former were performed in 196 patients with corticospinal and endocrine impotentia and of the latter in 69 women suffering from some disturbances in the ovary-menstrual cycle (secondary amenorrhea, hypomenstrual syndrome, anovulatory menstrual cycle, absolute insufficiency in the yellow body) of hypoovary genesis. It is established that administration of protesticulin reactivating doses to the patients evokes normalization in the disturbed rhythm of androgen excretion with urea and a decrease in excretion of estrogens and gonadotropins. Normalization or improvement of the sex function is observed in 73.4% of the patients with corticospinal impotentia and 82.6% — endocrine one after protesticulin treatment.

Application of proovarin reactivating doses to the patients with disturbances in the ovary-menstrual function of hypoovarial genesis causes a steady growth of estrogen excretion and a considerable increase in the level of pregnandiol in the luteinic stage of the cycle. In some women the excretion rhythm is normalized, ovulation appears and the disturbed function of fertilization is restored.

СЕРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИТЕСТИКУЛЯРНИХ ЦИТОТОКСИЧНИХ СИРОВАТОК, СПЕЦИФІЧНИХ ДЛЯ БУГАЇВ

В. Г. Нацик

Відділ експериментальної терапії Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ

Як відомо, специфічні антитіла можуть утворюватись в організмі не лише при наявності антигенів мікробного походження, а і на введення емульсії з клітинних елементів іншого організму, при цьому сироватка крові імунізованої тварини набуває властивостей у великій дозі діяти токсично на спеціалізовані клітинні елементи тієї тканини чи органа, які було використано як антиген для імунізації, а в малих дозах обумовлювати зворотну, тобто стимулюючу дію на відповідну тканину чи орган.

Перспектива використання специфічних цитотоксичних сироваток для регуляції діяльності відповідних тканин і органів була предметом вивчення вітчизняних і зарубіжних вчених, результати досліджень яких підсумовані в ряді наукових праць. Автори [2] вказували на доцільність вивчення і широкі перспективи використання різних цитотоксичних сироваток у тваринництві і медичній практиці, але дослідження з цієї важливої проблеми не були доведені до впровадження в практику і наприкінці 40-х років були майже припинені.

Беручи до уваги важливість цих досліджень, а також необхідність вивчення ефектів і механізмів дії цитотоксичних сироваток, у нашому відділі починаючи з 1960 р. були розгорнуті дослідження по одержанню і вивченню дії цитотоксичних сироваток, зокрема специфічних до статевих залоз. Проводяться комплексні експериментальні дослідження дії антитестикулярних (АТЦС) і антиоваріальних (АОЦС) цитотоксичних сироваток на експериментальних тваринах: білих щурах, морських свинках і кроликах. Методом культур тканин [1] показано, що при контакті малих доз АТЦС з клітинними елементами сім'яників і АОЦС з клітинними елементами яєчників посилюється ріст і біологічна активність в експлантатах. Гістологічними і гістохімічними дослідженнями [4] була встановлена активація структурно-функціональних елементів статевих залоз при дії малих доз АТЦС і АОЦС. Проведені лабораторні дослідження давали підстави для розгортання роботи по одержанню, серологічному дослідженню і вивченню дії АТЦС і АОЦС у медичній практиці і тваринництві. Була доведена доцільність застосування антитестикулярних [5] і антиоваріальних [3] цитотоксичних сироваток у медичній практиці.

Починаючи з 1967 р. у нашому відділі почали одержувати і випробовувати в господарствах цитотоксичні сироватки, специфічні до статевих залоз корів (АОЦС-ВРХ) і бугаїв (АТЦС-ВРХ). Вивчення дії АОЦС-ВРХ на функцію яєчників ялових корів, зокрема дослідження, проведені нами у 1971 р. комплексно з Кіровоградським відділенням Українського інституту експериментальної ветеринарії, а також дослідження дії АТЦС-ВРХ на показники активності статевих рефлексів і

сім'япродукцію бугаїв-плідників, проведені нами у 1973 р. на Київській Облдержплемстанції (с. Бородянка), довели можливість одержання стимулюючого ефекту при застосуванні цих сироваток; але проведені дослідження показали, що у деяких тварин після ін'єкцій 0,5—1 мл цитосироваток, одержаних нами шляхом імунізації кроликів, відзначалися ускладнення (анафілаксія), що можна пояснити сенсibiliзацією великої рогатої худоби до кролячих тканин внаслідок систематичних (два рази на рік) ін'єкцій протиящурної формолвакцини, яку, як відомо, одержують на кроликах. У зв'язку з цим нами проводяться дослідження з метою одержання АОЦС-ВРХ і АТЦС-ВРХ шляхом імунізації тварин, до тканин яких велика рогата худоба не сенсibiliзована, а також вивчається дія малих доз цитосироваток на функціональний стан статевих залоз (до 0,1—0,2 мл), при ін'єкції яких ми не спостерігаємо ускладнень. Виникла необхідність у всебічному дослідженні сироваток АТЦС-ВРХ і АОЦС-ВРХ, одержаних шляхом імунізації кроликів, з метою вивчення можливості виділення з них діючих фракцій і створення активних і нешкідливих для тварин препаратів, що сприятиме проведенню дальших досліджень цих сироваток з метою пошуків оптимальних стимулюючих доз і схем ін'єкцій та розробки показань до їх застосування, а також дозволить розгорнути випробування великих доз з метою пригнічення функції статевих залоз у відгодівельних тварин, що може дати значний економічний ефект господарствам. Отже розробка методик імунізації тварин з метою одержання цитотоксичних сироваток, специфічних до статевих залоз сільськогосподарських тварин, а також всебічне вивчення властивостей цих сироваток має як теоретичне, так і практичне значення.

Розроблено багато методів і схем імунізації тварин з метою одержання специфічних цитотоксичних сироваток. Експрес-метод імунізації, розроблений Спасокукоцьким [6], дає можливість одержувати АТЦС-ВРХ з титрами специфічних антитіл до 1:400. Додаткова (четверта) імунізація дозволяла підвищувати титр специфічних комплементзв'язуючих антитіл у сироватці крові імунізованих тварин до 1:640.

При імунізації кроликів антигенною емульсією з сім'яників бугаїв найбільша концентрація специфічних комплементзв'язуючих антитіл спостерігається на 9—11 день після останньої імунізації, отже попереднє дослідження сироватки крові на наявність специфічних антитіл слід провадити з таким розрахунком, щоб знекровлення кролика припало саме на ці дні. При одержанні АТЦС-ВРХ ми використовували антигенну емульсію з сім'яників статевозрілих бугаїв, забитих на м'ясокомбінаті. До складу цієї емульсії крім специфічних клітин, властивих лише сім'яникам, входили сполучнотканинні та інші структурні елементи, спільні для різних тканин і органів, повне видалення яких з антигенної емульсії було практично неможливим. Цим можна пояснити той факт, що при постановці перехресних реакцій зв'язування комплементу в АТЦС-ВРХ виявляється наявність антитіл до клітинних елементів інших тканин і органів бугаїв, але в значно меншому титрі (табл. 1).

Як видно з наведених даних, АТЦС-ВРХ має переважаючу специфічність до антигенів сім'яника і містить порівняно невелику кількість комплементзв'язуючих антитіл до антигенів інших органів бугаїв. Як встановлено в дослідях на лабораторних тваринах, навіть при введеннях великих (токсичних) доз специфічних цитотоксичних сироваток, які обумовлюють у відповідних органах структурні і функціональні розлади, у інших органах при цьому може спостерігатись стимулюючий ефект. Отже навіть великі дози АТЦС-ВРХ, дію яких доцільно вивчати на молодих бичках з метою функціональної кастрації при відгодівлі на

м'ясо, не можуть обумовити побічний негативний вплив на функціональний стан інших органів.

Цитотоксичні сироватки рекомендується зберігати в темному місці при температурі не вище $+4^{\circ}\text{C}$, але і за цих умов зберігання титр специфічних антитіл АТЦС-ВРХ іноді знижувався значною мірою. Так АТЦС-ВРХ, які мали титри специфічних антитіл 1:200, 1:160 і 1:100 після тримісячного зберігання в холодильнику мали титри відповідно 1:160, 1:120, і 1:80, а ще через три місяці відповідно 1:100, 1:100, і 1:40. Окремі цитотоксичні сироватки за тих же умов зберігання змінювали титр специфічних антитіл в значно більшій або меншій мірі від наведених величин. Отже АТЦС-ВРХ з титрами специфічних антитіл 1:100 доцільно перевіряти вже після тримісячного зберігання.

Таблиця 1

Наявність в АТЦС-ВРХ антитіл до інших органів

Сім'яник	Нирка	Надниркова залоза	Гіпофіз	Печінка
1:640++++	1:80+++	1:50+++	1:20++++	1:40+++
1:400+++	1:50++	1:40++++	1:10+++	1:10++++
1:320+++	1:50+++	1:20+++	1:10++	1:20+++
1:200++++	1:40+++	1:20+++	—	1:10+++

За даними Вікторова [2], цитотоксичні сироватки мають чітко виявлену органну специфічність і майже не мають видової специфічності, отже для одержання ефекту можна використовувати і гетерогенні сироватки, дози яких (для одержання однакового ефекту) повинні бути збільшені. В трьох серіях АТЦС-ВРХ, одержаних нами шляхом імунізації кроликів антигенною емульсією з сім'яників бугаїв, нами була проведена перевірка наявності комплементзв'язуючих антитіл, специфічних до сім'яників кнурів. Результати дослідження наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Наявність а АТЦС-ВРХ антитіл, специфічних до сім'яників кнурів

Вид антигену	Титри по реакції зв'язування комплементу		
Сім'яники бугая	1:160+++	1:200++	1:160++++
Сім'яники кнура	1:40+++	1:80+++	1:50+++

Отже антестестиккулярні цитотоксичні сироватки мають як органну, так і видову специфічність. Можна висловити припущення, що гетерогенні цитотоксичні сироватки, зокрема АТЦС-ВРХ, можна застосовувати для стимуляції активності статевих рефлексів та спермопродукції кнурів, збільшуючи при цьому дозу в кілька разів, зважаючи на те, що АТЦС-ВРХ має в 2,5—4 рази менше специфічних комплементзв'язуючих антитіл до антигенів сім'яників кнурів. Можливо, що при імунізації комплексом антигенів (тканинами сім'яників різних видів сільськогосподарських тварин) можна одержати антестестиккулярну цитотоксичну сироватку з майже однаково високим титром комплементзв'язуючих антитіл до тканин сім'яників різних видів сільськогосподарських тварин.

Висновки

1. Антитестикулярні цитотоксичні сироватки, специфічні для бугаїв (АТЦС-ВРХ), мають переважачу специфічність до тканин сім'яників і значно меншу кількість комплементзв'язуючих антитіл до антигенів інших органів бугаїв: нирок, надниркових залоз, гіпофіза, печінки, отже застосування великих доз АТЦС-ВРХ не може обумовити негативний вплив на функціональний стан цих органів.

2. АТЦС-ВРХ містить комплементзв'язуючі антитіла до антигенів сім'яників кнурів у 2,5—4 рази меншій кількості, ніж до антигенів сім'яників бугаїв, отже може бути доцільним вивчення дії і гетерогенних цитосироваток, а також одержання цитосироваток на комплекси антигенів, що мало б практичне значення для тваринництва.

3. Цитотоксичні сироватки з титрами специфічних антитіл 1:100 доцільно перевіряти на активність вже після тримісячного зберігання.

Література

1. Барченко Л. І.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1964, 10, 6, 720.
2. Викторов К. Р.— Цитотоксины и их значение в зоотехнии, ветеринарии и медицине. Казань, 1946.
3. Гоноровский А. Г.— Влияние иммунной антиовар. цитотокс. сыворотки на функц. сост. яичников женщин при некоторых формах их недостаточности. Автореф. дисс., 1973.
4. Зеленская Т. М.— Влияние антиовар. и антитестик. цитотокс. сывороток на функц. сост. и морфол. структуры яичников и семенников крыс в возрастном аспекте. Автореф. дисс., 1967.
5. Нищенко О. В.— Влияние иммунной антитест. цитотокс. сыворотки на мужские половые железы при нарушении их гормон. функции. Автореф. дисс., 1970.
6. Спасокукоцкий Ю. О.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1964, 10, 6, 709.

Надійшла до редакції
25.V 1973 р.

SEROLOGICAL CHARACTERISTIC OF ANTITESTICULAR CYTOTOXIC
SERA SPECIFIC FOR BULLS

V. I. Natsik

*Department of Experimental Therapy, the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev*

Summary

Antitesticular cytotoxic serum specific for bulls was studied for the presence of specific complement-fixing antibodies to antigens of other bull organs: kidneys, adrenal glands, hypophysis, liver — by means of cross complement fixation tests. It is proved that the antitesticular cytotoxic serum obtained by immunization of rabbits with antigen from the bull testicle tissues contains chiefly antibodies to the tissues of the bull testicles and the number of those to the tissues of other bull organs is much smaller. When setting the cross tests with the boar testicle tissues, it is established that the number of complement-fixing antibodies to the boar testicles in antitesticular cytotoxic serum specific from the bull testicles is 2.5—4-fold as low, therefore possibility is not excluded for application of the heterogeneous cytotoxic sera when the dose is increased.

ВЕГЕТАТИВНО-СУДИННИЙ ГІПОТАЛАМІЧНИЙ СИНДРОМ (КЛІНІКО-ФІЗІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА І ЛІКУВАННЯ)

О. Ф. Макаrenchенко, Г. Д. Дінабург, А. Д. Лауга, М. Л. Горбач

*Відділ фізіології проміжного мозку Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця
АН УРСР, Київ*

Гіпоталамус відіграє найважливішу інтегративну роль у регуляції вегетативних, ендокринних, трофічних функцій, обміну речовин, м'язового тону, відчуття голоду і спраги, емоціональної поведінки; останнім часом показана також участь гіпоталамуса і в процесах імунорегуляції. Такий широкий діапазон функціональної діяльності гіпоталамуса, забезпечуваний його нейрогуморальними механізмами і величезним числом прямих і зворотних зв'язків з усіма відділами мозку і з ендокринними залозами, зумовлює багатогранність і складність функціональних розладів, що настають при його ураженні тієї чи іншої етіології.

Клінічні прояви уражень гіпоталамуса, які характеризуються звичайно тривалим, нерідко ремісивним перебігом, потребують для свого розшифрування поглибленого функціонального аналізу, який провадять з допомогою сучасних клініко-фізіологічних і біохімічних методів. Проте вже на підставі домінування тих чи інших клінічно визначених розладів при ураженнях гіпоталамуса виділено ряд чітко окреслених синдромів.

Широкого визнання останнім часом дістала класифікація гіпоталамічних синдромів, запропонована Гращенковим [2]. З ряду виділених ним дієнцефальних синдромів найчастіше в клінічній практиці спостерігається судинно-вегетативний гіпоталамічний синдром. Велике поширення цього синдрому, його поліетіологічність та можливість виникнення в результаті дії навіть відносно слабо виражених уражуючих агентів має певні причини. Оскільки гіпоталамус є вищим інтегративним центром вегетативних процесів і окремих регуляцій, то в ньому — на морфологічно досить невеликій функціональній структурі — протікають численні і інтенсивні нейрогуморальні процеси, що реалізують вищу інтеграцію, яка за своєю суттю не може не бути надзвичайно складною і тонкою. Природно, що така функціональна організація є високочутливою до різноманітних і навіть нерізко діючих ушкоджуючих факторів, у тому числі й «чисто функціонального», психогенного характеру.

Клініко-фізіологічна характеристика гіпоталамічного вегетативно-судинного синдрому

Характерними рисами для вегетативно-судинного гіпоталамічного синдрому є поліморфність вегетативних розладів та їх тенденція до появи у вигляді кризів, тобто пароксизмів бурхливого комплексного розвитку вегетативних і емоціональних порушень при слабкій вираженості їх у міжприступному періоді. Вегетативні розлади полягають у головному болю, запамороченні, болей в області серця, почастишанні серце-

вих скорочень іноді за типом пароксизмальної тахікардії, нерідко приглушеності тонів серця, ознобу, похолодання кінцівок, артеріальної гіпертонії або гіпотонії. Дихальні розлади проявляються в утрудненні дихання з порушенням дихальної ритміки. Крім того часто спостерігається субфебрильна температура, порушення сну, звичайно у вигляді безсоння. Вегетативні розлади звичайно поєднуються з емоціональними зрушеннями астено-іпохондричного характеру. Кризи тривають від кількох годин до діб і настають з частотою від кількох протягом дня до двох-трьох на тиждень. Приступи можуть проявлятися не в усій сукупності вегетативних розладів і бувають абортивного характеру.

Щодо етіології захворювання, то провідну роль відіграють інфекції та інтоксикації (грип, тонзиліт, гепатохолестит), зрідка — травма черепа, психотравма, тощо.

На підставі клініко-фізіологічних і біохімічних обслідувань хворих на вегетативно-судинний гіпоталамічний синдром нами була встановлена можливість нового підходу до розуміння вегетативних розладів у плані їх залежності від стану тонуусу нейрогормональних систем організму. При ураженні гіпоталамуса рівень функціональної активності цих систем, особливо симпатико-адреналової і гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової, патологічно активується або пригнічується, що веде до дезорганізації вегетативних реакцій з порушенням їх комплексності. При цьому все ж встановлюється домінування підвищеного або зниженого тонуусу нейрогормональних систем з відповідною симпатичною або парасимпатичною направленістю вегетативних реакцій і особливостями прояву обмінних процесів, стану м'язового тонуусу, тенденції до підвищення або зниження артеріального тиску тощо. Все це й послужило підставою до розчленування вегетативно-судинного синдрому на гіпертонічний з вираженими пресорними реакціями і гіпотонічний — з депресорними реакціями.

У хворих на гіпотонічний вегетативно-судинний синдром відзначалось зниження щодо норми екскреції із сечею 17-оксикортикостероїдів, катехоламінів (адреналіну, норадреналіну, дофаміну і дофа), більш низька екскреція із сечею 17-кетостероїдів і естрогенів. Вміст серотоніну в крові знижений, екскреція із сечею метаболіту серотоніну 5-оксиміндалоцтової кислоти перебувала на нижній межі норми. У хворих на гіпертонічний синдром підвищеному тонуусу нейрогормональних систем відповідала висока екскреція із сечею 17-оксикортикостероїдів, катехоламінів, 5-оксиміндалоцтової кислоти при нормальному рівні в крові серотоніну. Рівень гістаміну в крові у хворих обох груп підвищений при зниженому до нуля у більшості хворих гістамінопектичному індексі, що є показником того, що гістамін перебуває у зв'язаному стані з білками і ліпідами.

Наведеним неоднотипним зрушенням тонуусу нейрогормональних систем при гіпотонічному і гіпертонічному синдромах відповідала й різна направленість вегетативних реакцій. При гіпотонічному синдромі провідними симптомами є наведені розлади вегетативно-судинного характеру при прояві їх за депресивним типом, судинна гіпо- і ареактивність. Частими симптомами були також вісцеральні і вестибулярні порушення. Хоч озноби, почастищення пульсу, субфебрильна температура належать до симптомів симпатичного типу, вони нерідко відзначались і у хворих з гіпотонічним синдромом.

У хворих з гіпертонічним синдромом превалювали кризи невеликої тривалості (по кілька годин) з направленістю за симпатичним типом і домінуванням пресорних судинних реакцій. Артеріальна гіпертонія нерідко була транзиторного характеру, проявляючись під час кризів, у

дальшому перебігу захворювання вона часто набувала стійкого характеру. Серцева патологія у хворих цієї групи поглиблювалась наявністю на фоні змін міокарда склеротичного характеру, пов'язаних з централь-но зумовленими пресорними і дистрофічними впливами. У розвитку серцевих розладів слід брати до уваги і значення підвищення у хворих цієї групи рівня катехоламінів і глюкокортикоїдів, що веде до збільшення серцевого виштовху і частоти серцевих скорочень, а також активно-го розпаду глікогену.

Зрушення в характері змін нейрогормональних систем при гіпертонічному і гіпотонічному синдромах дістали відображення в прояві кисневих режимів організму. У хворих обох груп відзначається підвищення ХОД і ХОК. Ці показники у хворих з гіпертонічним синдромом вищі, ніж з гіпотонічним.

Порушення кисневих режимів організму найбільш чітко виявляється при вдиханні суміші азоту, яка містить 15% кисню. При цьому у хворих з гіпотонічним синдромом насичення артеріальної крові киснем знижується до 88,4%, споживання кисню до 2 мл/кг, а у хворих з гіпертонічним синдромом насичення крові киснем знижується до 87,6%, споживання кисню до 1,44 мл/кг.

У хворих з вегетативно-судинними гіпоталамічними синдромами відзначені окремі симптоми ураження інших відділів нервової системи (ністагм, легка пірамідна симптоматика, звуження артерій сітківки), а при залученні периферичних відділів вегетативної нервової системи — болючість у точках проекції шийних симпатичних вузлів (звичайна двобічна) і позитивний симптом мізинця [3].

Обмінні, трофічні і алергічні компоненти вегетативно-судинного гіпоталамічного синдрому

Нормальному стану нейрогуморального регулювання відповідає, зокрема, гомеостатична постійність внутрішнього середовища організму. У хворих з вегетативно-судинними гіпоталамічними синдромами виявляються деякі порушення вуглеводного, ліпідного і білкового обмінів. Порушення вуглеводного обміну, судячи з глікемічних кривих, після подвійного навантаження глюкозою, полягають у часто спостережуваному торпідному типі кривих, підвищенні коефіцієнта Бодуена, зниженні використання глюкози, що свідчить про пригнічення функції апаратів, які беруть участь у регуляції рівня глюкози в крові. Різний стан тонусу нейрогормональних систем у хворих обох груп, очевидно, позначається і на характері змін вуглеводного обміну у них, оскільки ці зміни менш різко виражені у хворих з гіпертонічним синдромом, ніж з гіпотонічним.

Характерною особливістю зміни ліпідного обміну у хворих з гіпотонічним синдромом є наявність на фоні незначного підвищення вмісту загальних ліпідів, фосфоліпідів і холестерину значного зменшення вмісту неестеризованих жирних кислот (НЕЖК), які поряд з глюкозою є основним джерелом енергетичних процесів в організмі. При гіпертонічному синдромі, поряд з високим вмістом НЕЖК, відзначається чітке підвищення холестерину, загальних ліпідів, очевидно, внаслідок активації ліполізу, в стимуляції якого беруть участь АКТГ, кортикостероїди, катехоламіни і ліпомобілізуєчий фактор гіпофіза.

При дієнцэфальних синдромах відзначено також порушення зв'язувальної здатності білків з різними біологічно активними речовинами — адреналіном, аскорбіною кислотою, яке, за даними, одержаними в нашому відділі [11], викликане змінами макроструктури білкової молекули. Про таке порушення свідчить і спостережуване у хворих стійке

зниження рівня сульфгідрильних груп сироватки крові та гальмування електрофоретичної гомогенізації (злиття в прогрітій сироватці крові α - і β -фракцій в єдину зону, спостережуване в нормі).

Перебіг захворювання при гіпоталамічних синдромах у більшості хворих хронічний (у 75% від півроку до 20 років) з ремісіями і загостреннями під впливом інфекції або неспецифічних факторів. У зв'язку з цим важливо підкреслити, що в клінічній картині захворювання часто виявляється алергічний фон: мігренозного характеру головний біль, риніти, артралгії, нестерпність до лікарських речовин і до адреналіну навіть у малих дозах, позитивна реакція Уанье до адреналіну. У розвитку алергії могла відігравати роль і часто відзначається алергічна природа захворювань, які є етіологічним фактором у розвитку гіпоталамічних синдромів (грип, ревматизм, хронічний холецистоангіохоліт). Одним з показників алергічного характеру гіпоталамічного процесу є спостережуваний у хворих підвищений вміст гістаміну в крові (у середньому 8,8 мг%) при нульовому гістамінопектичному індексі у більшості хворих. У розвитку алергії могла відігравати роль і сама зміна функцій гіпоталамуса, на участь якого в імунотенезі вказують останніми часом літературні дані [6]. Значення гіпоталамуса в імунотенезі визначається і його роллю в гормональній діяльності, оскільки в імунотенезі і алергічній активності надається велике значення гормональним і ендокринним факторам.

У хворих з вегетативно-судинними гіпоталамічними синдромами відзначаються порушення симпатико-адреналової і гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, підвищення рівня гістаміну в крові і зниження холінестеразної активності, зміна регуляції сполучної тканини, підвищення судинної і тканинної проникності, тобто змін, спостережуваних і при алергічних захворюваннях. Цим, очевидно, і визначається клінічний перебіг захворювання за типом істинних алергічних. Велике значення при цьому слід надавати відзначуваному в анамнезі багаторазовим захворюванням на грип і тонзиліт, які могли призвести до зміни реактивності організму.

Комплексне лікування хворих з гіпоталамічними вегетативно-судинними (гіпотонічним і гіпертонічним) синдромами

Виходячи з наведених даних, лікування хворих з гіпоталамічними вегетативно-судинними синдромами неодмінно має бути комплексним. Важливо брати до уваги етіологію захворювання, характер впливу на організм численних патогенетичних факторів, прояв клініко-фізіологічної картини за гіпертонічним або гіпотонічним типом з супутніми вегетативними, ендокринними і емоціональними зрушеннями. При організації на цій основі етіологічної, патогенетичної і симптоматичної терапії вона стає достатньою мірою перспективною.

З допомогою анамнестичних даних і клінічного обстеження вдається в багатьох випадках встановити етіологію захворювання і наявність змін реактивності організму. Про це свідчать багаторазово перенесені грип, ангіна, а також хвороба Боткіна, рецидивуючий холецистоангіохоліт, захворювання жіночої статеві сфери, поява набряків і висипань під впливом різних інфекцій, нестерпність до лікарських речовин тощо. Ліквідація основного захворювання, яке призвело до розвитку гіпоталамічного синдрому, супроводжується поступовим згасанням вегетативних розладів і нерідко веде до повного видужання хворого. Проте часто після перенесеного грипу, травми черепа можуть залишати-

ся необоротні зміни, що нерідко перебувають у латентному стані. У цих випадках слід звертати увагу на поліпшення реактивності організму для уникнення рецидивів і загострень захворювання. При первинних інфекційних гіпоталамічних синдромах у гострій стадії захворювання проводиться активна протизапальна терапія із застосуванням антибіотиків.

У тих хворих, у яких психотравма, тривале психічне напруження служили етіологічним фактором у розвитку захворювання, нормалізація трудової діяльності, усунення травмуючого агента (при закритій черепно-мозковій травмі), патогенетична терапія (дегідратація, застосування холінолітичних, розсмоктуючих, антигістамінових препаратів) можуть виявити сприятливий вплив.

Беручи до уваги, що захворювання при вегетативно-судинних синдромах протікають за типом алергічних, широко застосовується антигістамінова терапія (димедрол, супрастин, піпольфен, тавегіл, кальцій, амідопірин у вигляді ін'єкцій, або при прийомі всередину; перевага віддається супрастину).

Нами запропоновано лікування хворих з вегетативно-судинними синдромами гістаглобуліном. Він застосовується при деяких алергічних захворюваннях: кропив'янці, набряку Квінке, нейродерміті, бронхіальній астмі, капіляротоксикозі, ексудативному діатезі у дітей. Препарат вводять за методом Безредка по 2 мл через два-три дні. Курс лікування складався з чотирьох—семи ін'єкцій. У 75% хворих відзначався позитивний ефект, який полягав, за клінічними спостереженнями, в зниженні вегетативних розладів — зменшенні головних болей, зникненні або порідженні кризів, зникненні болючості в точках проекції шийних вегетативних вузлів; спостерігалась також схильність до нормалізації електроенцефалограми. Важливе значення має патогенетичний вплив гістаглобуліну: його введення супроводжувалось зниженням рівня гістаміну в крові, підвищенням гістамінопектичного індексу, тенденцією до нормалізації рівня 17-глюкокортикоїдів, зникненням змін, викликаних шкірно гістаміновою пробою Ратшов-Брюгге. Протипоказаннями до застосування гістаглобуліну, за нашими спостереженнями, є активна форма ревматизму і ниркова патологія.

Гормональну терапію ми провадили тільки при наявності ендокринних розладів у вигляді порушення менструального циклу.

Ми не вважаємо доцільним застосування АКТГ, запропоноване при гіпоталамічних синдромах деякими авторами [2, 13], внаслідок побічних порушень (ожиріння, гіпертонія тощо), які настають при цьому методі лікування.

При гіпертонічному гіпоталамічному синдромі безперечно показане застосування препаратів раувольфії (резерпіну, раунатину, раувазану). Їх призначають у поєднанні з судинорозширювальними (папаверин, платифілін) та іншими гіпотензивними (дибазол, вінкопан) препаратами.

З гангліоблокаторів ми широко застосовуємо спазмолітин, який є Н-холінолітиком, особливо при залученні в процес периферичних відділів вегетативної нервової системи. Холінолітичні характеристики притаманні й згаданим антигістаміновим препаратам — димедролу, піполфену. В літературі наведені дані про позитивний вплив при гіпоталамічних синдромах і симпаталгіях ганглерону, який виявляє холінолітичну і спазмолітичну дію. До рекомендованого в літературі застосування аміназину ми ставимось негативно, оскільки він нерідко викликає погіршення стану хворого.

До препаратів, широко застосовуваних при гіпоталамічних синдромах, належать речовини з групи алкалоїдів, атропіну і платифіліну —

беласпон, белатамінал, белоїд. Вони знижують активність холінергічних і адренергічних систем і виявляють гальмівний вплив на вегетативну і емоціональну збудливість.

До нейротропних засобів, рекомендованих при лікуванні хворих з гіпоталамічними синдромами, належать седативні речовини (броміди і похідні борнеолу). Позитивний вплив на хворих з гіпоталамічними синдромами малих транквілізаторів (еленіуму, седуксену, нопатону, та-зепану тощо) пояснюється зниженням під їх впливом збудливості лімбічних систем, таламуса і гіпоталамуса, тобто областей, відповідальних за вегетативну і емоціональну поведінку. З цих препаратів ми віддаємо перевагу седуксену, оскільки, за нашими спостереженнями, він спричиняє більш виражений синхронізуючий вплив на біоелектричну активність кори головного мозку, ніж еленіум.

При гіпоталамічних синдромах для підтримання гомеостатичної рівноваги широко застосовується вітамінотерапія (В₁, В₁₂, В₆, РР, аскорбінова кислота, кокарбоксілаза, рибофлавін) у вигляді ін'єкції або комплексних препаратів ундевіту, декамевіту, деліпіну.

Внутрішньовене введення АТФ у вигляді курсу ін'єкцій по 1—2 мл 1%-ного розчину натрієвої солі (всього 30 мл), запропоноване нами при лікуванні хворих з гіпоталамічними синдромами [7], дістало великого поширення. Патогенетичними показаннями до його застосування послужило зниження рівня АТФ у крові і ферменту трифосфатази, особливо при гіпотонічному синдромі. Після проведеного курсу лікування настає зменшення вегетативних розладів, часткова нормалізація судинної реактивності і показників ЕЕГ. Проте ефект дії недостатньо стійкий, застосування АТФ не запобігає розвитку загострень і рецидивів, при яких рекомендується проведення повторного курсу лікування.

Рентгенотерапія при дієнцефальних синдромах рекомендована багатьма авторами [1, 2, 13]. При гіпоталамічних синдромах ми не застосовували її внаслідок нестійкості ефекту і спостережуваного в деяких випадках погіршення стану хворих.

Під час кризів може бути рекомендована тільки симптоматична терапія. Відновлення працездатності при гіпоталамічних синдромах здійснюється повільно. Після проведеного лікування навіть з позитивними результатами у більшості хворих стан протягом тривалого часу залишається нестійким; після інфекційних захворювань і перенапруження нерідко настають рецидиви і загострення захворювання. Беручи це до уваги, необхідний підтримуючий загальнозміцнювальний режим. Рекомендується проведення повторних курсів АТФ, вітамінотерапії, гістаміноглобулінотерапії, кліматичного зміцнювального лікування.

На закінчення слід відзначити, що наведена комплексна терапія, беручи до уваги етіологію, патогенез і симптоматичні прояви захворювання, є виправданою, оскільки більшість хворих зберігають працездатність і в значному проценті випадків повністю видужують.

Література

1. Гехт Б. М., Соловьева А. Д.— В кн.: Физиол. и патол. диэнцефальной области, М., 1963, 79.
2. Гращенко Н. И.— Гипоталамус, его роль в физиол. и патол., М., «Наука», 1964.
3. Динабург Г. Д.— Міжхребцеві диски, К., 1960.
4. Кассиль Г. Н.— В кн.: Физиол. и патол. диэнцефальной области, М., 1963, 7.
5. Кассиль Г. Н., Боєва Е. М., Вейн А. М., Каменецкая Б. И., Мальцина В. С., Мельникова, Фишман Е. М.— Вестник АМН СССР, 1961, 3: 37.
6. Корнева Е. А., Хай Л. М.— Физиол. журн. СССР, 1967, 53, 1, 42.
7. Макаренко А. Ф., Динабург А. Д., Грипп и нервная система, К., 1961.

8. Макаrenchенко А. Ф., Динабург А. Д.— Межуточный мозг и вегетативная нервная система, К., 1971.
9. Маньковська І. М.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1966, 12, 4, 550.
10. Орбели Л. А.— Лекции по физиол. нервной системы, М., 1935, 2.
11. Ройтуб Б. А.— Макроструктурные изменения белков. сыворотки крови при различных состояниях нервной системы. Автореф. докт. дисс., 1969.
12. Стрелкова Н. И.— Журн. невропатол. и психиатр., 1958, 58, 4, 432.
13. Шефер Д. Г.— Дизэнцефальные синдромы, М., 1962.
14. Julesz M., Winkler E.— In: Allergie und allergische Erkrankungen. Budapest Acad. Kiado, 1959, 369, 1.
15. Rajaka E.— Allergie und allergische Erkrankungen. Budapest, Academia Kiado, 1959, 258, 1.

Надійшла до редакції
16.V 1974 р.

VEGETATIVE-VASCULAR HYPOTHALAMIC SYNDROME (CLINICAL AND PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT)

A. F. Makarchenko, A. D. Dinaburg, N. L. Gorbach

*Department of Physiology of Diencephalon, the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev*

Summary

A disturbance in the vegetative function as a vegetative-vascular syndrome is a particular manifestation of hypothalamus affection under the effect of primary and secondary infections, skull trauma, psychotrauma, etc.

The vegetative-vascular hypothalamic syndrome is divided by the authors into hypertonic and hypotonic. Such a division is determined by predominance either of sympathetic or parasympathetic direction of the vegetative reactions in dependence on the tonus state of the neurohormonal sympathoadrenal and hypothalamo-hypophysial-adrenal systems — their inhibition or activation.

Disfunction of these system as well as an increase in the level of histamine in blood (with the lowered histaminopeptic index), disturbance in the vascular permeability, frequency of the infectious-toxic etiology and character of the disease course evidence for the changed reactivity of the organism and for the relation of the disease to the allergic process.

On the basis of these data a complex therapy is developed which is directed to etiology and pathogeny of the disease. In particular, the role is emphasized of the antiallergic therapy with application of the anticholinesterase preparations, especially histoglobulin.

ВПЛИВ ПОДРАЗНЕННЯ ТА ЗРУЙНУВАННЯ РЕТИКУЛЯРНОЇ ФОРМАЦІЇ СЕРЕДЬНОГО МОЗКУ НА НЕЙРОСЕКРЕТОРНУ СИСТЕМУ ГІПОТАЛАМУСА

О. А. Ващенко

*Відділ фізіології проміжного мозку Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця
АН УРСР, Київ*

В проблемі нейросекреції одним з актуальних, але мало досліджених залишається питання про характер впливу нервових центрів різних відділів головного мозку на функцію нейросекреторних елементів гіпоталамуса.

Ретикулярна формація мозку являє собою важливий інтегруючий механізм гомеостатичного контролю обмінно-ендокринних і вегетативних функцій організму.

В зв'язку з цим метою нашого дослідження було вивчення функціонального стану нейросекреторних елементів усіх відділів гіпоталамо-гіпофізарної нейросекреторної системи (ГГНС) при активації та виключенні ретикулярних структур середнього мозку, зокрема ретикулярного ядра покрішки.

Методика досліджень

Досліди проведені в осінньо-зимовий період в умовах хронічного досліду на 142 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар.

Для подразнення ретикулярної формації застосовували біполярні електроди з ніхромового дроту діаметром 90 мкм, які вживляли в ретикулярне ядро покрішки стереотаксичним методом. На восьму добу після вживлення електродів проводили одноразове подразнення ретикулярної формації протягом 15 хв прямокутними імпульсами (тривалість 0,2 мсек, частота 200 гц, напруга 2—3 в, сила струму 40—80—100 мка). Декапітацію тварин здійснювали через 20 хв, 1, 6 і 12 год після подразнення.

Для електрокоагуляції (одно- і двобічної) ретикулярного ядра покрішки застосовували сталеву голку, ізольовану на всьому протязі, крім кінчика. Двобічне зруйнування проводили в два етапи: спочатку з одного, а через 4—5 діб з другого боку. Електрокоагуляцію здійснювали постійним струмом силою 2—3 ма, тривалість експозиції — 25—50 сек. Тварин декапітували через 8—10 діб після зруйнування о 9—10 годині.

Мозок і гіпофіз фіксували в рідині Буена. Парафін-целоїдинові зрізи товщиною 5—6 мкм забарвлювали паральдегід-фуксином за Гоморі—Габу з дофарбуванням азокарміном.

Функціональний стан ГГНС оцінювали за: співвідношенням типів нейросекреторних клітин супраоптичного і паравентиккулярного ядер, що відбивають різний ступінь їх активності; даними цито- і каріометрії; показниками вмісту гоморі-позитивних (ГПП) гранул нейросекрету в різних відділах системи (в перикаріонах і відростках клітин супраоптичного та паравентиккулярного ядер, в нейросекреторних волокнах та їх розширеннях в ділянці серединного підвищення та в головній задній частці нейрогіпофіза); станом судин [8].

У кожному з нейросекреторних ядер підраховували для 100 клітин процентне співвідношення п'яти їх типів, умовно виділених Поленовим [6]. При цьому вважають, що найбільш активно функціонуючими щодо синтезу та виведення нейросекрету є блідо-забарвлені нейросекреторні клітини, що містять мінімальну кількість гоморі-позитивних гранул (ГПП) нейросекрету (I тип). Ясні клітини II типу виводять нейросекрет помірно, а клітини, цитоплазма яких заповнена ГПП (III тип), відбивають стан зниженої активності щодо виведення нейросекрету. Темнозabarвлені клітини (IV тип) характеризуються низькою функціональною активністю, клітини V типу — пікноморфні, дегенеруючі елементи.

Для об'єктивної оцінки функціонального стану клітини визначали об'єм її ядра за формулою еліпсоїда ($4/3 \pi a b^2$) і ядерець за формулою кулі ($4/3 \pi r^3$).

Оцінку загальної кількості нейросекрету в різних відділах ГНС здійснювали візуально. Крім того, при подразненні ретикулярної формації ми проводили гістоспектрофотометричне визначення концентрації нейросекрету в головній задній частці нейрогіпофіза.

Цифрові дані оброблені методом варіаційної статистики за допомогою електронно-обчислювальної машини М-220 з наступним визначенням вірогідності відмінностей за методом Стюдента. Достовірно вважали відмінність при $p \leq 0,05$.

Контролем в наших дослідженнях служили інтактні тварини (контроль I) і тварини з електродами, вживленими в ретикулярну формацію (контроль II). Тварин декапітували в різний час доби (9—10, 15—16 і 21—22 год). Строки забою дослідних і контрольних груп тварин збігалися.

Друга серія контрольних дослідів була поставлена для більш правильної оцінки результатів експериментів з подразненням ретикулярної формації.

Результати досліджень

Через 20 хв після подразнення ретикулярного ядра покритишки середнього мозку в супраоптичних і паравентрикулярних ядрах збільшується в порівнянні з контролем кількість блідозabarвлених (ясних) нейросекреторних клітин I типу. Вони відрізняються ясною цитоплазмою з незначною кількістю переважно перинуклеарно розташованих ГПГ. Ядра клітин ясні, з однією-двома глибокими хроматину і часто двома ядерцями. Ядерця розташовані ексцентрично, нерідко прилягають до ядерної мембрани. Кількість клітин III типу, цитоплазма яких рівномірно заповнена гранулами нейросекрету, в цей період дослідів зменшується.

Відзначається гіпертрофія цитоплазми, ядер і ядерців нейросекреторних клітин. Водночас зменшується кількість нейросекрету у відростках клітин. Відростки мають вигляд коротких широких ниток, а також розширень різного розміру, заповнених ГПГ, розташування яких у порівнянні з контролем значно пухкіше. Судини гіперемійовані.

В дистальних відділах ГНС в цей період дослідів спостерігається значне зменшення вмісту нейросекрету в середній і задній частинах серединного підвищення. Помітних змін у загальній кількості ГПГ в головній задній частці нейрогіпофіза не виявлено. Концентрація нейросекрету в ній за даними гістоспектрофотометрії дорівнює $70,2 \pm 3,41$ ум. од. (контроль — $65,2 \pm 1,63$ ум. од.; $p < 0,2$). В серединному підвищенні розташування ГПГ в нейросекреторних волокнах та їх розширеннях в порівнянні з контролем пухкіше. Спостерігаються більш численні дрібні, середні та крупні розширення, позбавлені гранул нейросекрету. Синусоїдні капіляри гіперемійовані, відзначається розширення їх контакту з нейросекреторними волокнами (рис. 1).

Через 1 год після подразнення ретикулярної формації в нейросекреторних центрах поряд зі зменшенням кількості клітин III типу, стає ще більше клітин I типу. Цитоплазма клітин ясна, кількість ГПГ в них незначна. Багато клітин повністю позбавлені нейросекрету.

Ядра клітин, як правило, кульковидні і мають два ядерця. Ядерця здебільшого прилягають до ядерної мембрани. Максимально збільшуються розміри клітин, об'єми їх ядер і ядерців. Водночас продовжує зменшуватися вміст нейросекрету у відростках клітин. Розташування ГПГ в них дуже пухке. Нейросекреторні волокна у вигляді стрічок і розширень містять незначну кількість гранул нейросекрету, або повністю спустошені (рис. 2).

Нейросекреторні елементи нейрогіпофіза характеризуються різким зменшенням кількості ГПГ в його головній задній частці. Концентрація нейросекрету знижується до $46,3 \pm 3,04$ ум. од. (контроль — $65,2 \pm$

$\pm 1,63$ ум. од.; $p < 0,001$). Розташування ГПГ в нейросекреторних волокнах та їх термінальних розширеннях на відміну від контролю дуже пухке. З'являються численні розширення різного розміру, частково або повністю позбавлені нейросекрету, які здебільшого прилягають до гіперемійованих капілярів.

В серединному підвищенні вміст нейросекреторної речовини в цей період досліджу зростає, проте не досягає контрольного рівня.

Через 6 год. після подразнення ретикулярної формації, на відміну від попередніх періодів досліджу, в нейросекреторних ядрах збільшується кількість клітин III типу, але не досягає контрольного рівня. Водночас зменшується кількість клітин I типу, однак вона перевищує контрольний рівень. Гіпертрофія клітин, їх ядер і ядерець зберігається, але менш виражена. Привертає увагу нагромадження нейросекрету у відростках клітин. Численні фрагменти нейросекреторних волокон мають вигляд ниток різної довжини і форми, а також розширень, заповнених більш компактно розташованими ГПГ.

В нейрогіпофізі спостерігається нагромадження нейросекреторної речовини як у серединному підвищенні, так і в головній задній частці, яке перевищує контрольний рівень.

Концентрація нейросекрету в головній задній частці зростає до $85,0 \pm 2,25$ ум. од. (контроль — $58,3 \pm 2,37$ ум. од.; $p < 0,001$).

Розташування гранул у нейросекреторних волокнах та їх розширеннях у порівнянні з по-

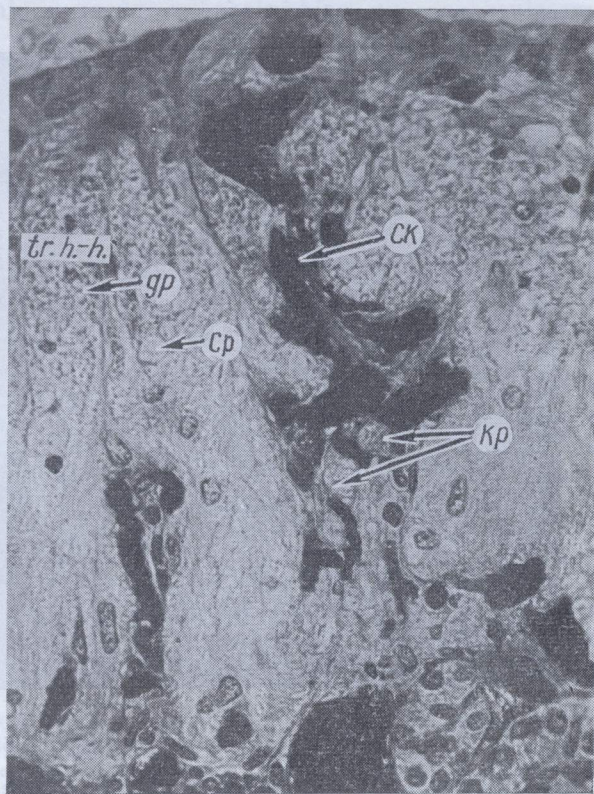


Рис. 1. Серединне підвищення білого шура, забитого через 20 хв після подразнення ретикулярної формації.

tr. h.-h. — нейросекреторні волокна гіпоталамо-гіпофізарного тракту; дрібні (gp), середні (cp) і крупні (kp) розширення; синусоїдні капіляри (ck). Паральдегід-фуксин+азокармін ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

передніми періодами досліджу стає менш пухким, деякі з них дуже компактно заповнені ГПГ. Менш виражена гіперемія капілярів.

Через 12 год після подразнення співвідношення типів клітин у супраоптичних і паравентрикулярних ядрах майже не відрізняється від контрольного. Спостерігається тенденція до нормалізації розмірів клітин, об'ємів їх ядер і ядерець.

В нейрогіпофізі помітних змін у порівнянні з контролем не виявлено. Кількість ГПГ наближається до контрольного рівня. Концентрація

нейросекреторної речовини в головній задній частці становить $61,9 \pm \pm 2,30$ ум. од. (контроль — $52,5 \pm 2,34$ ум. од., $p < 0,01$).

Таким чином, результати проведених нами досліджень дозволяють зробити висновок, що подразнення ретикулярного ядра покришки середнього мозку викликає підвищення функціональної активності нейросекреторних елементів усіх відділів ГГНС.

Зміни активності нейросекреторних елементів різних відділів системи характеризуються певною фазністю.

Реакція на подразнення ретикулярної формації настає перш за все (через 20 хв) в серединному підвищенні і посередньо вказує на активний вихід нейрогормонів, які містяться в нейросекреті, в капіляри портальної системи передньої частки гіпофіза. Водночас спостерігається посилення виведення і синтезу нейросекрету в супраоптичних і паравентрикулярних ядрах.

Далі (через 1 год після подразнення) спостерігається активація процесів виведення нейрогормонів у капіляри загального кровотоку.

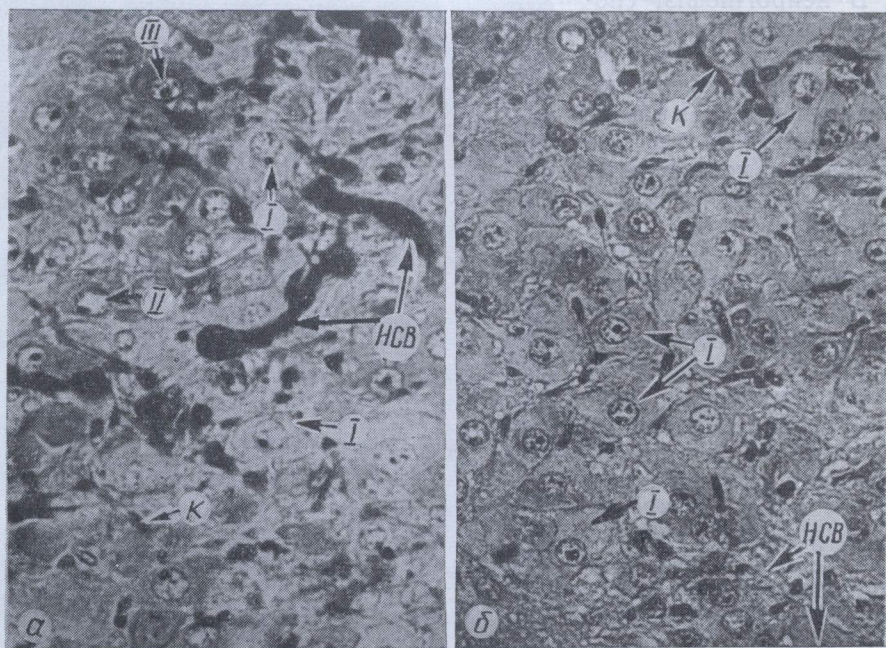


Рис. 2. Паравентрикулярне ядро білого щура.

а — контроль, б — дослід (через 1 год після подразнення ретикулярної формації): ясні нейросекреторні клітини I, II і III типу; фрагменти нейросекреторних волокон (НСВ); капіляри (К). Паральдегід-фуксин+азокармін. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

ня, про що свідчить функціональний стан нейросекреторних елементів головної задньої частки нейрогіпофіза. Внаслідок цього, очевидно, максимально підвищується активність нейросекреторних центрів.

Після цього (через 6 год) інтенсивність процесів виведення нейрогормонів у нейрогіпофізі зменшується нижче контрольного рівня, в результаті чого, ймовірно, знижується секретоутворювальна здатність нейросекреторних клітин, а також активність процесів виведення нейросекрету.

В останньому періоді досліді (через 12 год) інтенсивність процесів синтезу і виведення нейросекрету наближається до контрольного рівня.

Одержані нами результати узгоджуються з даними гістофізіологічних досліджень про активуючий вплив фенаміну і больового подразнення на гіпоталамічну нейросекреторну систему, що зв'язують з їх стимулюючою дією на ретикулярну формацію [2, 3, 5, 7, 15].

Результати проведених досліджень співзвучні з електрофізіологічними даними про активуючий вплив ретикулярної формації середнього мозку на електричну активність клітин супраоптичного і паравентрикулярного ядер [11, 12, 14]. Відомо, що при подразненні ретикулярної формації відбувається вивільнення вазопресину [10, 13, 14]. Зіставлення наведених літературних даних з результатами проведеного нами дослідження вказує на наявність паралелізму між вивільненням вазопресину при подразненні ретикулярної формації і зменшенням кількості нейросекрету в головній задній частці нейрогіпофіза, яке спостерігається в наших дослідках. Це необхідно підкреслити, оскільки відомо, що нейросекреторна речовина є носієм антидіуретичного — гормона — вазопресину [1, 4, 6, 9].

Оскільки функціональні зміни в гіпоталамо-гіпофізарній нейросекреторній системі при одно- і двобічному зруйнуванні ретикулярного ядра покритишки середнього мозку не відрізняються за характером, а тільки за їх вираженістю, ми вважали можливим дати їх загальний опис.

Після зруйнування ретикулярної формації в супраоптичних і паравентрикулярних ядрах значно частіше в порівнянні з контролем трапляються темнозабарвлені нейросекреторні клітини IV типу. Цитоплазма їх щільна, темна, із значною кількістю компактно розташованих більш темних ГПГ. Більш численні також в порівнянні з контролем пікноморфні, дегенеруючі елементи (V тип). Поряд з цим збільшується кількість блідозабарвлених нейросекреторних клітин I типу. Вони відрізняються ясною, пухкою цитоплазмою, часто з нечіткими контурами. В цитоплазмі часто трапляються оптично порожні вакуолі. ГПГ в цих клітинах мало, розташовані вони перинуклеарно. Багато клітин цілком позбавлені нейросекрету.

Відзначається гіпертрофія клітин, їх ядер і ядерця. Вміст ГПГ у відростках клітин у порівнянні з контролем зменшений. Нейросекреторні волокна у вигляді коротких широких стрічок і розширень різного розміру містять невелику кількість дуже пухко розташованих ГПГ, або повністю спустошені (рис. 3).

В нейрогіпофізі спостерігається зменшення кількості нейросекрету як у серединному підвищенні, так і в головній задній частці. Розташування ГПГ стає більш пухким, збільшується кількість розширень, позбавлених нейросекрету.

Отже, одержані нами дані свідчать про те, що зруйнування ретикулярної формації середнього мозку викликає зниження функціональної активності ГНС.

Можна думати, що зруйнування призводить до зниження, або втрати функції частини нейросекреторних клітин. Підвищена активність інших клітин, ймовірно, є компенсаторною.

Зменшення кількості нейросекрету в нейрогіпофізі, очевидно, зумовлене зниженням його вмісту в системі внаслідок зниження її активності і функціональної неповноцінності.

Наші дані узгоджуються з літературними відомостями, що вказують на зниження активності нейросекреторної системи при введенні

аміназину, який блокує адренергічні активуючі механізми ретикулярної формації [2, 5, 7].

Проведені нами дослідження дозволяють зробити висновок про наявність функціональних зв'язків між ретикулярним ядром покришки середнього мозку і нейросекреторними елементами гіпоталамуса, які полягають у підвищенні їх активності при стимуляції ретикулярних

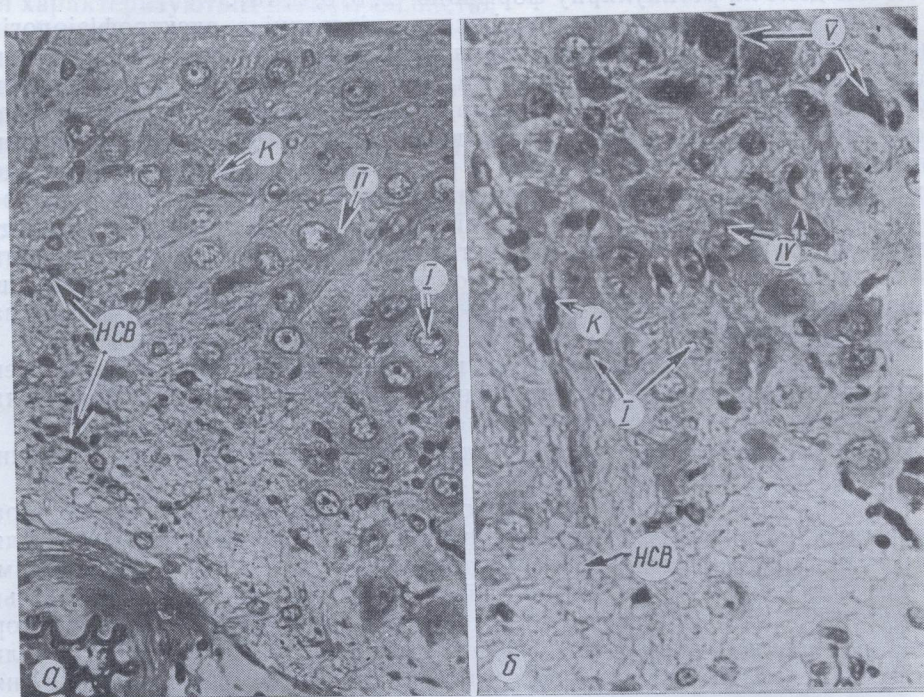


Рис. 3. Супраоптичне ядро білого щура.

а — контроль, б — дослід (після зруйнування ретикулярної формації): ясні нейросекреторні клітини I, II і III типу; темнозбарвлені з ГПГ (IV тип) і пікноморфні (V тип) клітини; фрагменти нейросекреторних волокон (НСВ); капіляри (К). Паральдегід — фуксин+азокармін. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

структур. Зниження функціональної активності нейросекреторної системи в умовах зруйнування ретикулярної формації, очевидно, є результатом позбавлення нервових впливів з боку ретикулярних структур.

Література

1. Алешин Б. В. — Гистофизиол. гипоталамо-гипофизарной системы. М., «Медицина», 1971.
2. Алешин Б. В. — В сб.: Тез. докл. к науч. конфер. «Действие фармакол. веществ на эндокринные железы». Л., 1965, 15.
3. Владимиров С. В. — Гипоталамо-гипофизарная нейросекреторная система некоторых видов млекопитающих в норме и под влиянием обезвоживания или болевых раздражителей. Автореф. дисс., М., 1963.
4. Войткевич А. А. — Нейросекретия. М., «Медицина», 1967.
5. Войткевич А. А., Зубкова-Михайлова Е. И., Дедов И. И. — Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1965, 11, 3, 106.
6. Поленов А. Л. — Гипоталамическая нейросекретия. Л., «Наука», 1968.
7. Поленов А. Л., Балонов Л. Я. — Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1963, 9, 5, 40.

8. Поленов А. Л., Федорова Л. А.— В сб.: Современ. методы диагностики и лечения нейрохирург. забол. Л., 1966, 4, 141.
9. Bargmann M., Scharrer E.— Amer. Scientist, 1951, 39, 2, 255.
10. Benetato Cr.— Revue romaine de physiologie, 1966, 3, 201.
11. Brooks C., Koizumi K., Zeballes G.— Acta physiol. latinoamerican., 1966 (1967), 16, 2, 83.
12. Brooks C., Ushiyama J., Lange G.— Amer. J. Physiol., 1962, 202, 3—4, 487.
13. Hayward J., Smith W.— Amer. J. Physiol., 1964, 206, 1, 15.
14. Ishikawa T., Koizumi K., Brooks C.— Neurology, 1966, 16, 1, 101.
15. Kivalo E., Rinne U.— Acta Endocrinol., 1960, 34, 1, 8.

Надійшла до редакції
31.V 1973 р.

EFFECT OF STIMULATION AND DISTRUCTION OF THE MIDBRAIN RETICULAR FORMATION ON NEUROSECRETORY SYSTEM OF HYPOTHALAMUS

E. A. Vashchenko

*Department of Physiology of Diencephalon, the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev*

Summary

The functional changes in the hypothalamic neurosecretory system of albino male rats of the Vistar line were studied in the chronic experiment at different times (20 min., 1, 6 and 12 hrs) after the direct electrical stimulation of the midbrain reticular formation (in particular, the reticular nucleus of the tegmen) as well as after its unilateral and bilateral electrolytic destruction.

Stimulation of the reticular formation evokes an increase in the activity of the system. Changes in the activity of the neurosecretory elements of the system different links (supraoptic and paraventricular nuclei, medial eminence and main posterior part of neurohypophysis) are of definite phase character. The activity of the system has a tendency to the subsequent restoration. The distruction of the reticular formation evokes a decrease in the activity of the supraoptic and paraventricular nuclei cells which determines a decrease in the content of neurosecret in the area of the medial eminence and in the main posterior part of neurohypophysis.

ВПЛИВ ПОДРАЗНЕННЯ ГІПОТАЛАМУСА НА АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ АДАПТИВНИХ ФЕРМЕНТІВ ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

В. В. Фролькіс, В. В. Безруков, Х. К. Мурадян

Лабораторія фізіології Інституту геронтології АМН СРСР, Київ

Гіпоталамус є важливим центром підтримання гомеостазису організму. Між тим, не можна не звернути уваги на невідповідність у вивченні гіпоталамічної регуляції обміну та функції організму. В літературі є численні дані з гіпоталамічного контролю функціонального стану різних систем організму, але майже поза увагою дослідників перебувають можливі впливи гіпоталамуса на процеси біосинтезу білка, на генетичний апарат клітини. Водночас саме на цьому шляху можливе з'ясування найважливіших механізмів нейрогуморальної регуляції трофіки тканин. Цей підхід набуває особливо великого значення, коли йдеться про з'ясування механізмів старіння.

На підставі клінічних, морфологічних та функціональних даних деякі автори висувують положення про виняткове місце вікових змін гіпоталамічної ділянки серед механізмів функціональних та метаболічних зрушень при старінні і навіть про першопричинну роль цих змін у старінні хребетних [1, 5—7, 14, 17, 28, 35, 38, 43].

Разом з тим, безсумнівно, провідним механізмом старіння є зміни в генетичному апараті, в біосинтезі білка [3, 21, 23, 36, 51, 52]. Ось чому при вивченні гіпоталамічної регуляції біосинтезу білка виникає можливість з'ясувати роль нейрогуморальних впливів серед механізмів старіння клітини. Зручним показником діяльності генетичного апарата є індуктивний (адаптивний) синтез ферментів, зокрема, таких важливих ферментів вуглеводного та білкового обміну, як глюкозо-6-фосфатаза, фруктозо-1,6-дифосфатаза, тирозин-аміотрансфераза та триптофан-піролаза. Більшість авторів вважають, що підвищення активності цих ферментів при введенні субстратів, гормонів, дії ряду стресорів є результатом синтезу молекул цих ферментів *de novo*, результатом активації відповідних генетичних локусів [12, 46, 49]. Відомі праці про вікові особливості субстратної індукції цих ферментів [3, 15, 44, 54], гормональної індукції під впливом гормонів гіпофіза, надниркових залоз [3, 15, 16, 41, 42, 50, 54], індукції ферментів при дії болювого та холодового стресів [16, 20, 41]. Але при звичайних умовах існування вплив багатьох факторів зовнішнього середовища на індуктивний синтез ферментів значною мірою здійснюється через гіпоталамус. Водночас гіпоталамічні механізми регуляції активності адаптивних ферментів при старінні практично не вивчені.

Все це обумовило мету даного дослідження — з'ясувати, як впливає електричне подразнення гіпоталамуса тварин різного віку на індуктивний синтез глюкозо-6-фосфатази, фруктозо-1,6-дифосфатази, тирозин-аміотрансферази та триптофан-піролази печінки, а також визначити деякі механізми змін активності цих ферментів при подразненні гіпоталамічної ділянки.

Методика досліджень

Досліди проведені на 116 дорослих (8—10 місяців) та 87 старих (22—26 місяців) білих щурах-самцях. Біполярні ніхромові електроди були вживлені в ділянку вентромедіального ядра гіпоталамуса за координатами атласа Фіфкової та Маршала [39] з власними поправками на вік та вагу тварин. Інтервал між вживленням електродів та подразненням гіпоталамуса дорівнював 1,5—4,5 тижні. Подразнення гіпоталамуса тварин, що перебували в умовах вільної поведінки у великій скляній ємкості, здійснювали прямокутними імпульсами струму від стимулятора ІСЕ-01. Параметри подразнення: тривалість імпульсу 1 мсек, частота 100 імп/сек, тривалість періоду подразнення — 10—15 хв. Зміну полярності подразного струму здійснювали кожні 30 сек. Силу подразнення підбирали до появи чітких змін поведінки (насторожування, обнюхування, вмивання, занепокоєння). Сила подразного струму дорівнювала в середньому 40—70 мка для дорослих та 50—80 мка для старих тварин, тобто істотно не відрізнялась.

Декапітацію тварин і наступні біохімічні визначення здійснювали через 1, 3, 4, 5 та 7 год після закінчення подразнення гіпоталамуса, приблизно о 13—15 год. Контрольними тваринами були щури, яким одночасно з піддослідними в гіпоталамус були вживлені електроди.

Визначення активності ферментів здійснювали за методиками: глюкозо-6-фосфатази (г6ф) — КФ 3.1.3.9 — за Харпером та Янгом [45], фруктозо-1,6-дифосфатази (ф1, 6ф) — КФ 3.1.3.11 — за Вебером та Кантеро [53], тирозин-амінотрансферази (ТАТ) — КФ 2.6.1.5 — за Ліном та Ноксом [48], триптофан-піролази (ТП) — КФ 1.11.1.4 — за Ноксом та Ауербахом [47]. Активність ферментів перераховували на вологу вагу печінки і виражали: г6ф та ф1, 6ф — в мкМ Р на 1 г тканини за 1 хв, ТАТ в мг тирозину, розкладеного 1 г тканини за 1 год, ТП — в ум. од. різниці між показниками ФЕК для проби та контролю.

Двобічне видалення надниркових залоз здійснювали за методикою, наведеною Кіршенблатом [10], через 2 тижні після вживлення гіпоталамічних електродів і за 2,5 тижні до подразнення гіпоталамуса. АКТГ вводили в дозі 2 од./100 г ваги одноразово внутріочеревинно. З метою блокади біосинтезу білка за 3,5—4,5 год до декапітації тварин здійснювали одноразове внутріочеревинне введення актиноміцину Д в дозі 40 мкг/100 г, або олівоміцину — 500 мкг/100 г.

Статистична обробка матеріалу проведена з визначенням M , m , t , p за загальноприйнятими методиками [2, 4].

Результати досліджень

Вихідний рівень активності ферментів у контрольних тварин різного віку був практично однаковим. Це стосується як інтактних, так і контрольних тварин з вживленими електродами.

Водночас встановлено, що електричне подразнення гіпоталамуса викликає зміни активності г6ф, ф1, 6ф, ТАТ, ТП, що відрізняються у дорослих і старих тварин (див. таблицю). У дорослих тварин 10—15-хвилинне подразнення гіпоталамуса викликає істотне збільшення активності ферментів. Максимальне збільшення активності г6ф та ф1, 6ф у них відзначається на п'ятій годині, ТАТ і ТП — приблизно на третій годині після закінчення подразнення (рис. 1, А). У старих тварин зміни активності ТАТ і ТП значно менш різкі та більш тривалі, ніж у дорослих. Змін активності ф1, 6ф на протязі досліджуваного часу нема, а активність г6ф навіть поступово знижується до сьомої години.

Наступний аналіз було спрямовано на виявлення шляхів реалізації впливів гіпоталамуса на активність ферментів, а також на встановлення зв'язку між змінами активності ферментів та посиленням їх біосинтезу. Для цього були проведені досліди, в яких: 1) порівнювали ефекти подразнення гіпоталамуса та ін'єкції адренокортикотропного гормону гіпофіза; 2) досліджували функціональний стан надниркових залоз після подразнення гіпоталамуса; 3) подразнення гіпоталамуса здійснювали у тварин, надниркові залози яких були заздалегідь видалені; 4) подразнення гіпоталамуса здійснювали після введення блокаторів білкового синтезу — актиноміцину Д або олівоміцину.

Як видно з рис. 2, розмір та характер змін активності г6ф та ф1, 6ф у дорослих тварин після подразнення гіпоталамуса та внутріочеревинного введення АКТГ в дозі 2 од./100 г практично не відрізнялись.

В дослідях, частина яких була проведена разом з Н. В. Вержиківською, було виявлено, що у дорослих тварин після подразнення гіпоталамуса спостерігається зниження вмісту кортикостерону, холестерину та аскорбінової кислоти в надниркових залозах, а у старих тварин змін

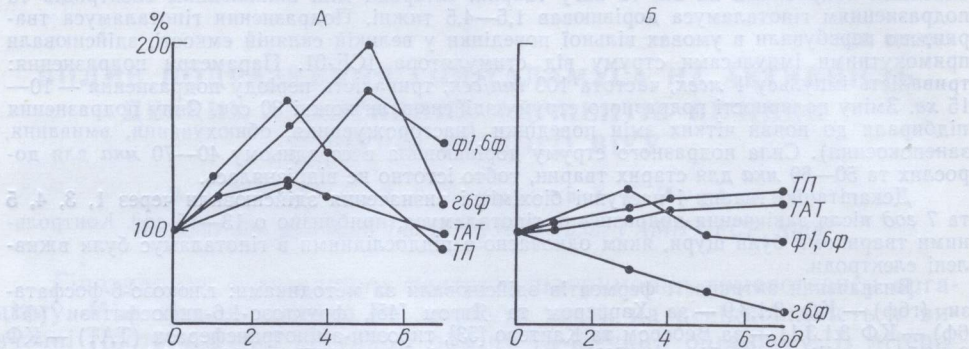


Рис. 1. Вплив подразнення гіпоталамуса на активність ферментів у щурів різного віку.

За 100% прийнято активність ферментів у контрольних тварин з електродами в гіпоталамусі. А — дорослі, Б — старі.

майже не виявлено (рис. 3). Слід зазначити, що вихідний рівень холестерину та аскорбінової кислоти в надниркових залозах старих тварин був нижчим, ніж у дорослих (холестерину — на 33%), аскорбінової кислоти — на 28%).

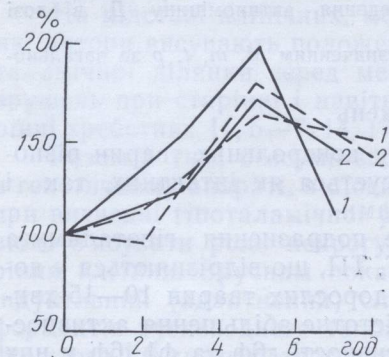


Рис. 2. Зміни активності ферментів у дорослих тварин після подразнення гіпоталамуса (суцільна лінія) або введення АКТГ (штрихова лінія).

1 — г6ф, 2 — ф1, 6ф.

що вихідний рівень активності г6ф через 2,5 тижні після адrenaлектомії не змінився. Водночас вихідна активність ф1, 6ф стала менша, ніж у інтактних тварин на 36%.

Попереднє введення інгібіторів білкового синтезу — актиноміцину Д або олівоміцину, які блокують ДНК-залежний синтез РНК, істотно змінювало вплив подразнення гіпоталамуса на активність ферментів (рис. 5). Після ін'єкції актиноміцину Д зміни активності г6ф внаслідок подразнення гіпоталамуса практично усувались, а активність ф1, 6ф при цьому навіть трохи знижувалась. Олівоміцин впливав аналогічно на зміни активності ф1, 6ф, а абсолютне підвищення активності г6ф зменшувалось більше, ніж у три рази.

Обговорення результатів досліджень

Останнім часом важлива увага серед механізмів старіння приділяється одному з найважливіших центрів регуляції трофіки, вегетатики, різних видів обміну — гіпоталамусу. Це стосується не тільки вивчення таких традиційних показників функціонального стану організму та

впливу центрів на периферію, як гемодинаміка, дихання, вміст у середовищах та тканинах організму біологічно активних речовин, але і впливу на біосинтез білка.

Істотне значення в реалізації гіпоталамічного контролю мають гіпоталамо-ендокринні зв'язки. Водночас відомо, що велика кількість гормонів є індукторами генетичного апарата клітини [12, 33, 34, 47, 48]. Вважається, що цілий ряд вікових особливостей генетичної активності та біосинтезу білка пояснюється змінами саме в гормональній регуляції цих процесів [32—34]. Разом з тим, запуск багатьох гормональних механізмів здійснюється через гіпоталамус [9, 11, 31, 37].

Активність деяких адаптивних ферментів печінки після електричного подразнення гіпоталамуса у щурів різного віку

Ферменти	Статистичні показники	Контроль	Час після закінчення подразнення (год)				
			1	3	4	5	7
Дорослі							
Г6ф	<i>M</i>	20,82		32,53		41,62	21,67
	$\pm m$	2,66		4,70		6,73	1,80
	<i>p</i>	—		0,05		0,05	0,5
Ф1,6ф	<i>M</i>	4,82		6,01		8,42	6,90
	$\pm m$	0,30		1,06		1,52	0,89
	<i>p</i>	—		0,2		0,05	0,05
ТАТ	<i>M</i>	4,61	5,50	5,79	5,47		4,75
	$\pm m$	0,11	0,25	0,26	0,19		0,20
	<i>p</i>	—	0,01	0,001	0,001		0,5
ТП	<i>M</i>	6,45	8,42	10,86	9,10		6,90
	$\pm m$	0,42	0,78	1,40	1,17		1,00
	<i>p</i>	—	0,05	0,01	0,05		0,5
Старі							
Г6ф	<i>M</i>	19,12		15,32		13,18	11,00
	$\pm m$	2,26		2,90		0,95	1,91
	<i>p</i>	—		0,2		0,05	0,02
Ф1,6ф	<i>M</i>	4,28		5,27		4,14	4,12
	$\pm m$	0,41		0,82		0,78	0,22
	<i>p</i>	—		0,2		0,5	0,5
ТАТ	<i>M</i>	4,51	4,54	4,94	5,11		5,21
	$\pm m$	0,10	0,15	0,15	0,12		0,27
	<i>p</i>	—	0,5	0,05	0,01		0,05
ТП	<i>M</i>	6,44	6,90	7,17	7,50		7,88
	$\pm m$	0,46	0,57	0,75	1,77		1,22
	<i>p</i>	—	0,5	0,2	0,5		0,2

Одержаний нами фактичний матеріал прямо свідчить про вікові зміни впливу гіпоталамуса на індуктивний синтез деяких ферментів вуглеводного та білкового обмінів. Практично однакова сила подразнення гіпоталамуса викликає істотно більші зміни активності г6ф, ф1,

6ф, ТАТ і ТП у дорослих тварин у порівнянні із старими, у яких змінюється і характер зрушень активності ферментів. Час виникнення та розгортання максимальних зрушень активності ТАТ і ТП у них зсувається на більш пізні строки, активність ф1, 6ф у старих тварин під дією

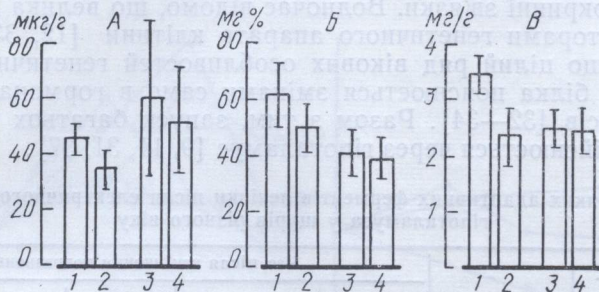


Рис. 3. Вплив подразнення гіпоталамуса на вміст у надниркових залозах кортикостерону (А), холестерину (Б) та аскорбінової кислоти (В) у щурів різного віку.

1, 2 — дорослі, 3, 4 — старі. 1, 3 — контроль, 2, 4 — дослід. А — через 3 год, Б, В — через 1 год після подразнення гіпоталамуса.

електричного подразнення гіпоталамуса практично не змінюється, а активність 6ф навіть зменшується.

Основний фізіологічний механізм змін активності даних адаптивних ферментів під впливом подразнення гіпоталамуса — це активація

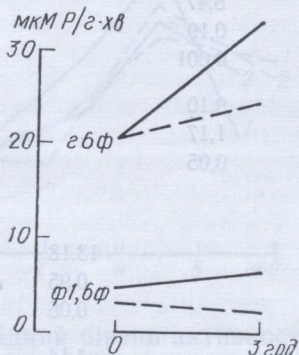


Рис. 4. Вплив подразнення гіпоталамуса на активність ферментів після адrenaлектomії.

Суцільна лінія — ефект у тварин з наднирковими залозами, штрихова лінія — ефект у тварин після адrenaлектomії.

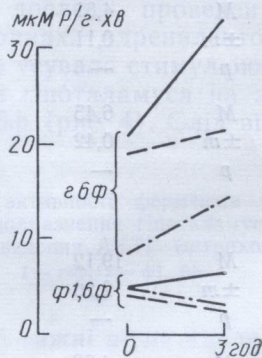


Рис. 5. Зміни активності ферментів після подразнення гіпоталамуса у щурів, яким заздалегідь введено актиноміцину Д або олівоміцину.

Суцільна лінія — ефект гіпоталамічної стимуляції у тварин без введення антибіотиків; штрихова лінія — ефект у тварин з попереднім введенням актиноміцину Д; штрихпунктирна лінія — ефект у тварин з попереднім введенням олівоміцину.

системи гіпоталамус — гіпофіз — кора надниркових залоз. На користь цього свідчать результати проведених дослідів про схожість впливу введення адренокортикотропного гормону гіпофіза та ефекту гіпоталамічної стимуляції на активність ферментів, дані про вплив гіпоталамуса на активність ферментів в умовах видалення надниркових залоз, про вплив гіпоталамуса на функціональний стан надниркових залоз.

У старих тварин такої активації системи гіпоталамус — гіпофіз — кора надниркових залоз, як у дорослих, не спостерігається. Це може бути зв'язано з віковими змінами в самому гіпоталамусі, в шляхах передачі впливів з гіпоталамуса на надниркові залози (як гуморальних, включаючи дію через гіпофіз, так і нервових), зі змінами в надниркових залозах. Так, при аферентному збудженні гіпоталамуса (електричне подразнення ядер мигдалевидного комплексу, які тісно зв'язані з гіпоталамусом), нейросекреторний процес в гіпоталамо-гіпофізарній системі дорослих тварин змінюється більше, ніж у старих [28, 29]. Холодове або больове подразнення, які обов'язково включають гіпоталамічні механізми, викликають більш виражену реакцію надниркових залоз у дорослих тварин [25, 30]. При старінні зменшуються потенціальні можливості гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [8, 13, 22, 24].

Не виключена можливість й інших механізмів дії гіпоталамуса на активність досліджуваних адаптивних ферментів, наприклад, внаслідок дії на медулярний шар надниркових залоз або позанаднирковий механізм, наприклад, через підшлункову залозу.

Слід підкреслити, що підвищення активності досліджуваних ферментів печінки при подразненні гіпоталамуса є синтезом білкових молекул *de novo*. Про це свідчать одержані нами дані про те, що попереднє введення інгібіторів ДНК залежного синтезу РНК — актиноміцину Д або олівоміцину практично усувало вплив подразнення гіпоталамуса на активність ф1, 6ф та г6ф печінки. Було виявлено деякі відмінності в дії актиноміцину Д та олівоміцину на індукцію та вихідну активність ферментів. Так, вплив гіпоталамуса на активність г6ф в значній мірі усувається, а на активність ф1, 6ф змінюється, тобто після подразнення гіпоталамуса в останньому випадку спостерігається зниження активності ф1, 6ф. Актиноміцин Д не впливає на вихідний рівень активності ф1, 6ф та г6ф. Олівоміцин, не впливаючи на активність ф1, 6ф, викликає істотне зменшення активності г6ф. Не виключено, що олівоміцин не тільки пригнічує ДНК-залежний синтез інформаційної РНК, що відповідає за синтез г6ф, але зумовлює й розпад білкових молекул г6ф (можливо, внаслідок пригнічення транспорту амінокислот на рибосоми). Можливо, ця обставина пояснює менш виразний блокуючий вплив олівоміцину на стимулюючий ефект гіпоталамуса на активність г6ф, оскільки деяке підвищення активності г6ф за цих умов може бути зумовлене поступовим зменшенням дії інгібітора та відновленням вихідного рівня активності цього ферменту.

Виходячи з міркувань про взаємовідношення процесу біосинтезу білка та функції клітини [18, 19, 25, 26], і, зокрема, функції нервової клітини [20, 27], можна було припустити, що неефективність гіпоталамічного подразнення після введення блокаторів біосинтезу білка пояснюється пригнічуючим впливом актиноміцину Д або олівоміцину на функцію клітин гіпоталамуса. Остаточного не виключаючи цю можливість, слід зауважити, що, по-перше, вплив подразнення гіпоталамуса на поведінкові реакції тварин, яким вводили актиноміцин Д або олівоміцин, були майже однаковими. По-друге, у цих тварин відзначалось лише деяке зменшення реакції надниркових залоз, тобто дози антибіотиків, застосовані в наших дослідах, майже не впливали на діяльність системи гіпоталамус — гіпофіз — кора надниркових залоз. Це дає змогу центральне місце в дії інгібіторів віддати впливу на білок-синтезуючі системи печінки.

Весь комплекс одержаних даних свідчить про вікові зміни гіпоталамічних впливів на індуктивний синтез деяких ферментів, про важливу роль у цих змінах шляхів реалізації впливів гіпоталамуса на наднир-

кові залози. Результати досліджень дають змогу пояснити дані інших авторів про ослаблення з віком індуктивного синтезу ферментів під впливом больового подразнення [13], про вікові особливості динаміки підвищення активності адаптивних ферментів під впливом холодового стресу [40, 41] тощо.

Відзначені особливості гіпоталамічної регуляції індукції ферментів можуть бути важливим механізмом скорочення пристосувальних можливостей старіючого організму до факторів внутрішнього та зовнішнього середовища.

Слід вважати, що виявлені зміни гіпоталамічної регуляції генетичної індукції ферментів можуть мати важливе значення для вікових змін біосинтезу білка. Активування генетичного апарата, інтенсифікація біосинтезу білка в різних умовах діяльності організму (м'язове навантаження, приймання їжі, стрес) значною мірою зумовлені нейрогормональними впливами, що запускаються гіпоталамусом. Наведені нами дані свідчать про ослаблення цього важливого шляху регулювання активності генетичного апарата клітин при старінні. Можна припустити, що описаний механізм є одним з провідних у старінні на рівні цілісного організму.

Література

1. Баранов В. Г., Пропп М. В., Савченко О. Н., Степанов Г. С.— В кн.: Ведущие факторы онтогенеза, К., «Наукова думка», 1972, 303.
2. Беленький М. Л.— Элементы колич. оценки фармакол. эффекта, Рига, 1959.
3. Бердышев Г. Д.— Эколого-генетич. факторы стар. и долголет. Л., «Наука», 1968.
4. Бирюкова Р. Н.— Гигиена и санитария, 1962, 7, 43.
5. Борисов И. Н.— Успехи соврем. биол., 1966, 62, 222.
6. Дильман В. М.— Старение, климакс и рак. М., «Медицина», 1968.
7. Дильман В. М.— В кн.: Ведущие факторы онтогенеза, К., «Наукова думка», 1972, 219.
8. Држевецкая И. Д., Серебрякова Д. Д.— Пробл. эндокринологии, 1973, 19, 6, 59.
9. Караулова Л. К.— Физиол. журн. СССР, 1973, 59, 9, 1322.
10. Киршенблат Я. Д.— Практикум по эндокринологии, М., «Высшая школа», 1969.
11. Коновалова Л. К.— Пробл. эндокринологии, 1974, 20, 2, 58.
12. Крицман М. Г., Конилова А. С.— Индукция ферментов в норме и патол., М., 1968.
13. Кушашвили М. А.— Структура аденогипофиза и коры надпочечных желез в процессе старения организма человека, Тбилиси, «Мецниереба», 1967.
14. Макаренко О. Ф., Динабург Г. Д., Лаута А. Д.— Физиол. журн. АН УРСР, 1973, 19, 2, 159.
15. Мандельблат Л. Ш.— В сб.: Матер. IX конф. по возрастной морфол., физиол. и биохимии, М., 1969, 2, 14.
16. Мандельблат Л. Ш.— В сб.: Матер. X конф. по возрастной морфол., физиол. и биохимии, М., II, 2, 15.
17. Маньковский Н. Б., Минц А. Я.— Старение и нервная система, К., «Здоров'я», 1972.
18. Меерсон Ф. З.— О взаимосвязи физиол. функции и генетич. аппарата клетки, М., 1963.
19. Меерсон Ф. З.— Пластическое обеспечение функций организма, М., «Наука», 1967.
20. Меерсон Ф. З., Кругликов Р. И.— Журн. высш. нервн. деят., 1966, 16, 2, 274.
21. Нагорный А. В., Никитин В. Н., Буланкин И. Н.— Проблема старения и долголетия, М., 1963.
22. Никитин В. Н.— В кн.: Приспособит. возможн. стареющего организма, К., 1968, 119.
23. Парина Е. В.— Возраст и обмен белков, Харьков, 1967.
24. Ставицкая Л. И.— В кн.: Проблемы возрастной физиол., биохим. и биофиз., К., «Наукова думка», 1974, 174.
25. Фролькіс В. В.— Регулирование, приспособление и старение, М., «Наука», 1970.
26. Фролькіс В. В.— Физиол. журн. АН УРСР, 1970, 2, 221.
27. Фролькіс В. В.— Доклады АН СССР, 1972, 202, 2, 494.

28. Фролькис В. В., Безруков В. В., Генис Е. Д., Дупленко Ю. К., Танин С. А.— В кн.: Ведущие факторы онтогенеза, К., «Наукова думка», 1972, 93.
29. (Фролькис В. В., Безруков В. В., Дупленко Ю. К., Генис Е. Д.) Frolikis V. V., Bezrukov V. V., Duplenko U. K., Genis E. D.— J. Exp. Geront., 1972, 7, 169.
30. Фролькис В. В., Свечникова Н. В., Вержиковская Н. В., Вержикатский Н. С.— В кн.: Механизмы старения, К., 1963, 31.
31. Центральная регуляция функций эндокринных желез, М., «Медицина», 1971.
32. Адельман Р. С. (Adelman R.) и др.— В сб.: Матер. IX междунар. конгр. геронтологов, К., 1972, 2, 413.
33. Adelman R., Freeman C.— Endocrinology, 1972, 90, 6, 1551.
34. Britton E., Britton V., Adelman R.— The Gerontologist, 1973, 13, 3, 33.
35. Comfort A.— In: Perspectives in exper. gerontology, Thomas Springfield, Ill., 1966, 245.
36. (Cutler R.) Катлер Р.— В сб.: Матер. IX междунар. конгр. геронтологов, К., 1972, I, 88.
37. Dunn J., Critchlow V.— Endocrinology, 1973, 93, 4, 835.
38. Everitt A.— Exp. Geront., 1973, 8, 5, 265.
39. Fifikova E., Marsala J.— Stereotaxie podkorovych struktur mozku krysy kralika a kocky, Praha, 1960.
40. Финч К. (Finch C.)— В сб.: Матер. IX междунар. конгр. геронтологов, К., 1972, I, 93.
41. Finch C., Foster J., Mirsky A.— J. Gen. Physiology, 1969, 54, 690.
42. Gregerman R.— Am. J. Physiol., 1959, 197, 53.
43. Groen J.— Geriatrics, 1959, 14, 5, 318.
44. Haining J., Correll W.— J. Gerontology, 1969, 24, 2, 143.
45. Harper A., Loung R.— Biochem. J., 1959, 71, 696.
46. Kenney F.— J. Biol. Chem., 1962, 237, 3495.
47. Кнох W., Auerbach V.— J. Biol. Chemistry, 1955, 214, 1, 307.
48. Lin E., Кнох W.— J. Biol. Chem., 1958, 233, 1186.
49. Rosen F., Milholland R.— J. Biol. Chem., 1963, 238, 3730.
50. Singhal R.— J. Gerontology, 1967, 22, 77.
51. (Strehler B.) Стрелер Б. Время, клетки и старение, М., «Мир», 1964.
52. (Verzar F.) Верцар Ф.— В сб.: Матер. IX междунар. конгр. геронтологов, К., 1972, I, 40.
53. Weber C., Cantero A.— Cancer Research., 1959, 19, 763.
54. Wilson P.— Gerontologia, Basel, 1972, 18, 36.

Надійшла до редакції
4.IV 1974 р.

EFFECT OF HYPOTHALAMIC STIMULATION ON ACTIVITY OF LIVER SOME ADAPTIVE ENZYMES IN RATS OF DIFFERENT AGE

V. V. Frolikis, V. V. Bezrukov, Kh. K. Muradyan

*Laboratory of Physiology, Institute of Gerontology,
Academy of Medical Sciences, USSR, Kiev*

Summary

In experiments on adult and old rats with the chronically implanted electrodes the activity of glucose-6-phosphatase, fructoso-1,6-diphosphatase, tyrosine-aminotransferase and tryptophan-pyrrolase of the liver was studied as affected by electrical stimulation of the ventromedial area of the hypothalamus in different periods after cessation of the stimulation. It is shown that the practically equal intensity of the stimulation results in much greater changes in the activity of adaptive enzymes in adult animals than in old ones. The maximal shifts in the enzymes activity come earlier in adult animals. The age differences in the hypothalamic induction of the enzymes are found to be connected with the changes in the system hypothalamus — hypophysis — adrenal cortex. The changes in the enzymes activity due to the hypothalamus stimulation and administration of ACTH in the adult animals are shown to be approximately the same. Adrenalectomy and administration of inhibitors of DNA-dependent RNA synthesis (actinomycin D, olivomycin) practically remove the changes in the enzymes activity induced by hypothalamus stimulation. The described changes in the hypothalamic induction of enzymes may be an important mechanism of the whole organism aging.

ЕЛЕКТРОКОРТИКАЛЬНІ РЕАКЦІЇ НА СВІТЛО ПРИ СТАРІННІ ЛЮДИНИ

М. Б. Маньковський, Р. П. Білоног

Інститут геронтології АМН СРСР, Київ

Вивчення спонтанної біоелектричної активності людини в стані спокою може лише вказувати на загальний рівень функціонального стану великих півкуль мозку або ж на локальні зрушення при великих деструктивних ураженнях, тоді як функціональна електроенцефалографія (ЕЕГ) з світловими та звуковими подразненнями дозволяє встановити навіть незначні нейродинамічні зміни у різні вікові періоди.

Вперше Едріан та Метьюз [24], застосувавши ритмічну світлову стимуляцію, виявили реакції перебудови коркового ритму в частоту (8—25 пер/сек) світлового подразнення.

Як відомо, засвоєння ритму подразнення в нервових центрах було відкрито ще А. А. Ухтомським [18] та Н. В. Голіковим [5].

Слід зазначити, що в процесі дозрівання головного мозку людини та тварин спостерігається поступове збільшення частоти домінуючого ритму з розширенням діапазону в бік високих частот, досягаючи максимуму в зрілому віці [1, 9, 10, 15, 17, 21].

В літературі вказується на широкі межі варіації реакції засвоєння світлових подразнень у здорової людини. Так, Томан [31] виявив засвоєння в одних випадках 1—23, в інших 8—11 пер./сек. Є дані про те [29, 32], що верхня межа засвоєння у здорових людей може варіювати від 20 до 40 пер./сек.

До цього часу також нема єдиної думки щодо величини латентного періоду реакції на світло. На думку деяких авторів [12, 25, 26], він може бути в межах 150—340, 75—120 та 400 мсек. Гоф [28] вважає, що для одиничних засвітлень латентний період коливається в межах 75—100, а для ритмічних — 250—300 мсек. На думку більшості авторів, величина латентного періоду реакції та діапазон засвоєних світлових стимулів перебувають у тісному зв'язку з функціональним станом великих півкуль мозку.

Особливості електрокортикальних реакцій на світло при старінні людини висвітлені лише в поодиноких працях. Як правило, з віком відбувається збільшення латентного періоду і післядії на світло та звуження діапазону відтворюваних коливань в частоті подразника [2, 10, 16, 19, 22]. Ці зміни пов'язують із збільшенням інертності нервових процесів та зниженням фізіологічної лабільності.

Ми досліджували особливості електрокортикальних реакцій на одиничну та ритмічну світлову стимуляцію у 400 практично здорових людей 20—105 років. Зокрема, у віці 20—35 років було 45 осіб, 45—59—80 осіб, 60—74—100 осіб, 75—89—80 осіб, та 90 років і старше — 95 осіб.

Методика досліджень

Біоелектричну активність головного мозку реєстрували за допомогою восьмиканальних електроенцефалографів при швидкості руху паперу 15 і 30 мм/сек.

Біоструми мозку відводили від потиличних, тім'яних, скроневих, центральних та лобних областей мозку моно- та біполярним методом.

Функціональною пробою була одинична та ритмічна світлова стимуляція з частотою 4, 6, 8, 10, 12, 16, 18 та 20 подразнень на сек, яка посилялася за допомогою фотостимулятора «Біофізприлад». Тривалість одного світлового імпульсу 50 мсек, а енергія на одне подразнення дорівнювала 0,3 дж. Рефлектор лампи знаходився при опущених віях на відстані 10—15 см від очей. Тривалість дії подразнень дорівнювала 10 сек, а інтервали спокою між ними — 20 сек.

Результати досліджень

Аналізуючи одержані дані, ми звертали увагу на латентний період появи перших ознак ЕЕГ реакції на світло від початку стимуляції у вигляді повної або ж часткової депресії альфа-активності (десинхронізації) із змінами в тій чи іншій мірі структури ЕЕГ кривої.

При ритмічній стимуляції обчислювали діапазон так званих за своєю світлових подразнень, амплітуду та індекс відтворюваних коливань. За індекс ми вважаємо час, на протязі якого реєструються електричні коливання в ритмі подразника в процентному відношенні до загального часу стимуляції.

Латентний період. Як відомо, величина латентного періоду у молодих коливається в широких межах. Ми умовно виділяли невеликий (короткий) латентний період — 0,05—0,2 сек, середній — 0,25—0,4 і великий — понад 0,45 сек. Зміни величин латентного періоду у осіб різ-

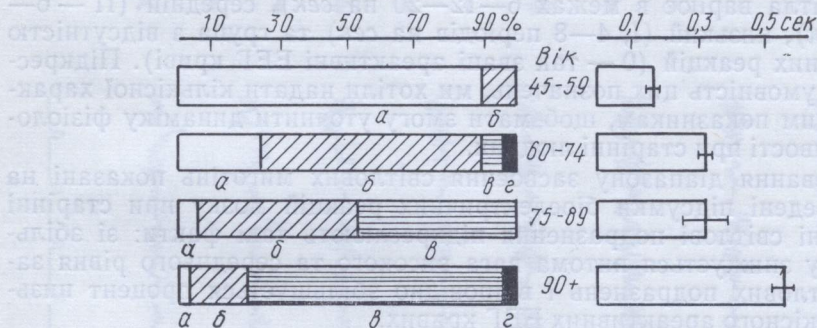


Рис. 1. Латентний період реакції на світло у осіб різного віку.

Зліва — частота випадків, справа — середні показники; α: 0,05—0,2 сек, β: 0,25—0,4 сек, γ: 0,45 сек, δ: не виражено.

ного віку наведені на рис. 1. З наведених фактів чітко видно, що з віком прогресивно знижується процент осіб з невеликими та середніми показниками латентного періоду реакції і зростає кількість осіб з великими, особливо у довгожителів. Якщо в групі 25—30 років латентний період дорівнював $0,07 \pm 0,01$ сек, 45—57 — $0,17 \pm 0,01$ сек, то у довгожителів — $0,55 \pm 0,03$ сек ($p < 0,001$).

Оскільки величина латентного періоду реакції відображає динаміку збудливості мозкового субстрату, то зростання цього показника може свідчити про її зниження при старінні.

Аналізуючи реакцію депресії альфа-ритму на одиничні засвітлення, ми відзначили, що пригнічення його в більш похилих вікових групах зменшується, що не виключає в окремих випадках досить чіткої депресії навіть у осіб десятого десятиліття.

Порівняння частоти альфа-ритму з величинами латентного періоду реакції на світло встановило наявність відповідної кореляції між ними: чим менша частота домінуючого ритму, тим більша величина латентного періоду реакції на світло. Можливе припущення, що це явище є наслідком зміни збудливості із збільшенням інертності нейродинамічних процесів [23, 30].

Діапазон засвоєних ритмів. Залежно від широти діапазону відтворених електричних коливань при світловій стимуляції ми

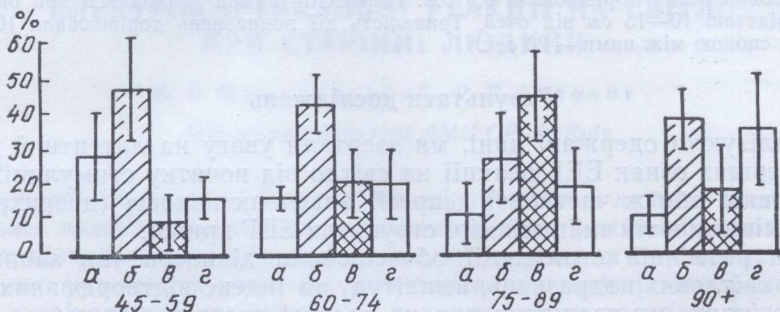


Рис. 2. Динаміка рівнів засвоєння світлових подразників у осіб різного віку.

По вертикалі — кількість випадків у %, по горизонталі — вік у роках; а — високий рівень засвоєння світлових подразнень (III), б — середній (II), в — низький (I), г — «ареактори» (0).

умовно виділили чотири рівні засвоєння: високий (III, частота коливань миготінь світла варіює в межах 6—12—20 на *сек*), середній (II — 6—8—14 на *сек*), низький (I, 4—8 періодів на *сек*) та група з відсутністю біоелектричних реакцій (0 — так звані ареактивні ЕЕГ криві). Підкреслюючи всю умовність цих позначень, ми хотіли надати кількісної характеристики цим показникам, щоб мати змогу уточнити динаміку фізіологічної рухливості при старінні людини.

Вимірювання діапазону засвоєння світлових миготінь показані на рис. 2. Наведені підсумки біоелектричних реакцій мозку при старінні на аферентні світлові подразнення підкреслюють такі факти: зі збільшенням віку знижується питома вага високого та середнього рівня засвоєння світлових подразнень і відповідно збільшується процент низького та кількісного ареактивних ЕЕГ кривих.

Водночас слід зазначити, що навіть у довгожителів в 12% спостережень встановлено високий рівень фізіологічної лабільності з чіткою реакцією перебудови коркового ритму в частоту світлової стимуляції. Наочним прикладом цього може служити ЕЕГ С-ко, 97 років (рис. 3). Практично здорова людина. Фонова ЕЕГ представлена альфа-ритмом 10 *гц* з амплітудою до 35 *мкв*, вираженим здебільшого в потилично-тім'яних відведеннях. В лобних областях реєструється бета-ритм 16 *гц* до 15 *мкв*.

При світловому подразненні засвоєння перебуває в межах 6—16 періодів на *сек* з високою амплітудою та індексом відтворених ритмів. Латентний період реакції 0,1 *сек*.

Підсумовуючи особливості біоелектричних реакцій у молодих людей, ми відзначили майже у всіх випадках наявність чіткої реакції перебудови в діапазоні нанесених світлових подразнень (6—18—20 *пер/сек*), що узгоджується з даними Макарової [12]. Слід зазначити, що уже в 45—59-річній віковій групі ми встановили наявність ареактивних ЕЕГ кривих у 17%, а у довгожителів — у 34% випадків.

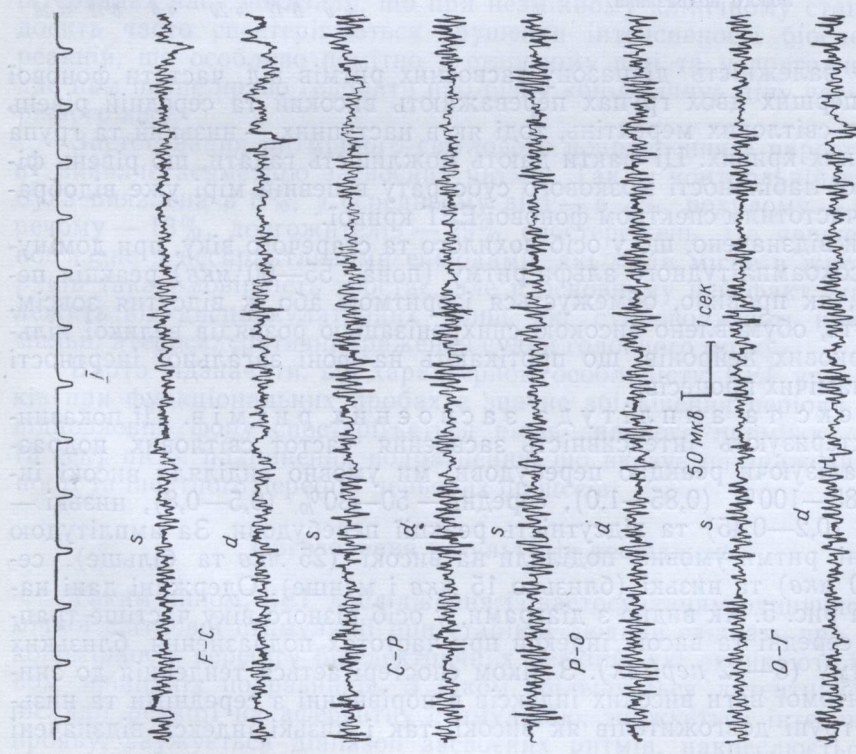
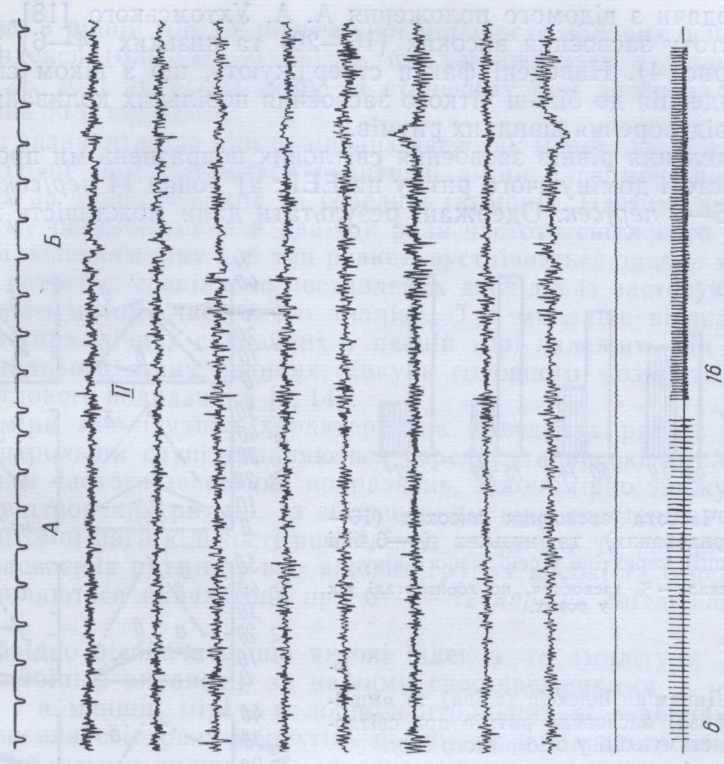


Рис. 3. ЕЕГ С-ко, 97 років.

I — фонова крива, II — ЕЕГ при ритмічній світловій стимуляції; А — мінімум; Б — максимум засвоєння світлових подразнень. I: F-C — лобно-центрально, C-P — центрально-парієтальні, P-O — тім'яно-потилічні, O-T — потилично-скроневі; s — ліва, d — права півкуля мозку.



Виходячи з відомого положення А. А. Ухтомського [18], ми зіставили частоту засвоєння високих (16—20) та низьких (4—6) мерехтінь світла (рис. 4). Наведені факти стверджують, що з віком спостерігається тенденція до більш чіткого засвоєння повільних коливань з погіршенням відтворення швидких ритмів.

Зіставлення рівнів засвоєння світлових подразнень ми провели при різній частоті домінуючого ритму на ЕЕГ: а) понад 14 *пер/сек*, б) 9,5—13, в) 7,5—9 *пер/сек*. Одержані результати дали можливість встанови-

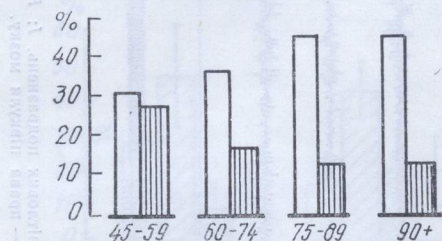


Рис. 4. Частота засвоєння високих (16—20 заштрихованих) та низьких (4—6 білих) мерехтінь у осіб різного віку.

По вертикалі — % засвоєння, по горизонталі — вік у роках.

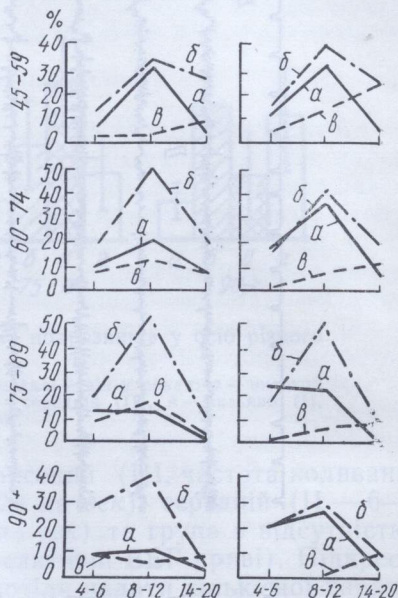


Рис. 5. Динаміка індексів (зліва) та амплітуд (справа) засвоєних ритмів при світловій стимуляції у осіб різного віку.

α — високі, β — середні та γ — низькі індекси та амплітуди. По вертикалі — кількість випадків у % та вікові групи. По горизонталі — частота дії світлового подразника.

ти чітку залежність діапазону засвоєних ритмів від частоти фонові ЕЕГ. В перших двох групах переважають високий та середній рівень засвоєння світлових мерехтінь, тоді як в наступних — низький та група ареаєктивних кривих. Ці факти дають можливість гадати, що рівень фізіологічної лабільності мозкового субстрату в певній мірі уже відображається частотним спектром фонові ЕЕГ кривої.

Нами відзначено, що у осіб похилого та старечого віку, при домінуванні високоамплітудного альфа-ритму (понад 55—60 *мкв*) реакція перебудови, як правило, обмежується ізоритмом або ж відсутня зовсім. Це, мабуть, обумовлено високою синхронізацією розрядів великої кількості коркових нейронів, що протікають на фоні загальної інертності нейродинамічних процесів.

Індекс та амплітуда засвоєних ритмів. Ці показники характеризують інтенсивність засвоєння частот світлових подразнень. Аналізуючи реакцію перебудови, ми умовно виділяли високі індекси — 85—100% (0,85—1,0), середні — 50—80% (0,5—0,8), низькі — 20—45% (0,2—0,45) та відсутність реакції перебудови. За амплітудою відтворені ритми умовно поділяли на високі (25 *мкв* та більше), середні (20 *мкв*) та низькі (близько 15 *мкв* і менше). Одержані дані наведені на рис. 5. Як видно з діаграми, у осіб різного віку частіше трапляються середні та високі індекси при частотах подразнення, близьких до ізоритму (8—12 *пер/сек*). З віком спостерігається тенденція до зниження питомої ваги високих індексів в порівнянні з середніми та низькими. В групі довгожителів як високі, так і низькі індекси відзначені

приблизно в рівній мірі. У переважної більшості молодих осіб виявлені високі індекси (близько 85—90%), що узгоджується з даними Макарової [12], тоді як у похилому та старечому віці домінували середні (не більше 50% випадків).

Слід зазначити, що при повільних частотах мерехтінь світла в контрольній групі спостерігаються реактивні зміни в гармонійних співвідношеннях за типом високих та середніх гармонік. Частота відтворюваного ритму перевищувала в два-три рази частоту світлового подразника. Зі збільшенням віку цей тип реакції зустрічається значно менше. Це питання потребує спеціально поставлених дослідів із застосуванням автоматичного методу частотного аналізу. Тут ми лише відзначимо, що характер гармонічних складових у певній мірі залежить від вихідного функціонального стану великих півкуль головного мозку та інтенсивності світлового подразника [2, 14].

Проміри амплітудних характеристик наведених ритмів показали, що в контрольній групі трапляються середні та високі амплітуди, із зростанням частоти засвоєних подразнень, закономірно знижується амплітуда відтворених ритмів. Із збільшенням віку спостерігається зменшення питомої ваги кількості випадків із середніми та високими амплітудами засвоєних ритмів. У всіх вікових групах високі та середні амплітуди трапляються найчастіше при 6—8—12 *пер/сек* світлового подразника.

Необхідно відзначити, що високі індекси та амплітуди засвоєних ритмів найбільш виражені, за нашими спостереженнями, в потилично-тім'яних і в меншій мірі — в лобно-центральных відведеннях, а оптимум засвоєння світлових мерехтінь перебуває в діапазоні власних частот, або ж близьких до них.

Багаторічні дослідження одних і тих же осіб в 3—5—7—10-річних інтервалах часу показали, що при незмінному клінічному стані на ЕЕГ досить часто спостерігаються зрушення інтенсивності біоелектричних реакцій, що особливо помітно у старечому віці та у довгожителів. Це дає нам певне право говорити про різну «біологічну» ціну часу для осіб різного віку.

Застосування ритмічного світлового подразнення з наростанням віку виявляє асиметрію засвоєних ритмів. Так, у контрольній групі вона була виявлена в 5%, у середньому віці — в 7%, похилому — 10%, старечому — 13%, довгожителів — 29% спостережень. Це явище, мабуть, пов'язане з несприятливими епізодами, які мали місце в житті. У стариків така ймовірність зростає, але в основному цей факт, мабуть, залежить від дисциркуляторних явищ, які супроводжують навіть мінімальні атеросклеротичні ураження судин головного мозку.

Варто відзначити, що характерною особливістю ЕЕГ кривих стариків при функціональних пробах є значне збільшення періоду післядії: відновлення фону спостерігається після значного проміжку часу (до 10 *сек*) після припинення подразнення, що вказує на зниження лабільності та інертного перебігу нервових процесів.

Обговорення результатів досліджень

Таким чином, ЕЕГ дослідження із застосуванням одиничної та ритмічної світлової стимуляції при старінні людини свідчать про певні закономірності перебігу біоелектричних реакцій, які виникають під впливом зовнішніх подразників. З віком збільшується латентний і період післядії реакції на аферентну стимуляцію, знижується інтенсивність її прояву, звужується діапазон засвоєних ритмів, накреслюється певна

тенденція до відтворення більш повільних коливань світлового подразнення з погіршенням засвоєння високочастотних ритмів.

Ці факти стають зрозумілими з позицій вчення Н. С. Введенського — А. А. Ухтомського [4, 18]. Вони є доказом зниження збудливості і працездатності певних клітинних елементів мозку, які беруть участь у створенні складної гами ритмічних хвильових форм та їх динаміки під дією світлового подразнення.

Як відомо, Едріан і Метьюз [24] припускають, що у виникненні коливань в діапазоні наносимих частот світлового подразнення провідне місце займає кора великих півкуль мозку. Уолтер [32] вбачав провідну роль таламічних ділянок стовбура мозку, що базувалось на результатах, одержаних на хворих, у яких реакція перебудови спостерігалась і після екстирпації однієї півкулі мозку. Отже, він робить висновок, що для реалізації реакції засвоєння кора «не необхідна».

Цьому заперечують багато експериментальних та клінічних ЕЕГ досліджень [6, 7, 8, 11, 17, 27], які показали чітку залежність цього феномена від змін функціонального стану кори великих півкуль мозку (природний сон, прийом хлоралгідрату, кофєїну тощо).

Мабуть, слід погодитись з думкою Н. П. Бехтєревої [3], що при реалізації «реакції засвоєння» можна лише говорити про провідну роль глибинних структур (таламуса, стовбура) при гармонійному взаємодіюванні з іншими архітектонічними утвореннями. Динаміка цього фізіологічного феномена перебуває в тісному зв'язку з функціональним станом та рівнем лабільності структур великого мозку.

Як вказувалось раніше, у обслідуваних осіб старшого віку мали місце незначні початкові прояви атеросклерозу судин головного мозку з гіпоксією, що, ймовірно, відкладає певний відбиток на характер біоелектричного рисунку мозку, який виникає під дією світлової стимуляції.

Слід відзначити, що в цілому особливості біоелектричних реакцій мозку при старінні людини залежать від вікових структурно-функціональних змін на всіх рівнях центральної нервової системи, особливо полісинаптичного міжцентрального зв'язку, змін нейромедіаторного обміну (катехоламінового, ацетилхолінового та серотонінового), зниження рецепції та функціональних впливів біохімічних реактивних структур стовбурово-гіпоталамічного рівня на кору великих півкуль мозку [13, 20].

Висновки

1. В процесі старіння людини спостерігається зниження інтенсивності біоелектричних реактивних змін із збільшенням латентного періоду та післядії на світлову стимуляцію.

2. Виявлена тенденція до чіткого засвоєння з віком більш повільних коливань та звуження діапазону відтворюваних ритмів при ритмічній світловій стимуляції, що не виключає високого рівня його навіть у людей віком понад 90 років.

3. Одержані результати свідчать про зниження збудливості, інертний перебіг нейродинамічних процесів із звуженням в цілому параметра фізіологічної лабільності, що зумовлено, в певній мірі, зміною функціональних впливів з ретикуло-гіпоталамічних структур на вищерозташовані мозкові утворення на заключному етапі онтогенезу людини.

Література

1. Болдырева Г. Н.— В сб.: Тез. докл. III конф. по вопр. электрофизиол. нервной системы. К., 1960, 60.
2. Беловог Р. П.— Биоэлектрическая активность мозга при старении и церебральном атеросклерозе. Автореф. дис. Днепропетровск, 1967.
3. Бехтерева Н. П.— Нейрофизиологич. аспекты психич. деят. человека. Л., 1972.
4. Введенский Н. Е.— Полное собр. соч., Л., 1952, ч. II.
5. Голиков Н. В.— Работы физиол. лаборатории ЛГУ. 1930, II, 133.
6. Гуляев П. И.— Физиол. журн. СССР, 1956, 42, 3, 245.
7. Зислина Н. Н.— Журн. высш. нервн. деят., 1955, 5, 5, 677.
8. Копылов А. Г.— В сб.: Нервная система, Л., 1960, 1, 105.
9. Кудряшова Л. Я.— Возрастные особен. электрич. активности коры гол. мозга человека. Автореф. дисс., Л., 1955.
10. Кудряшова Л. Я.— В сб.: Тез. докл. конфер. по вопр. электрофизиол. цент. нервн. системы, Л., 1957, 67.
11. Майорчик В. Е.— В кн.: Соврем. пробл. электрофизиол. исслед. нервн. системы, М., 1964, 289.
12. Макарова Л. Г.— Бюлл. exper. биол. и мед., 1962, 12, 3.
13. Маньковский Н. Б., Белоног Р. П.— В кн.: Регуляция функций в различные возрастн. периоды. К., 1966, 125.
14. Маньковский Н. Б., Белоног Р. П.— Журн. невролог. и психиатрии, 1971, 3, 406.
15. Новикова Л. А.— Журн. высш. нервн. деят. 1961, 11, 1, 60.
16. Семенов Н. В., Горбач Н. Л.— В кн.: Возраст. изменения обмена веществ и реактивн. организма. К., 1951, 245.
17. Русинов В. В.— Клинич. электроэнцефал., М., 1973.
18. Ухтомский Л. А.— Усвоение ритма. Собр. соч., 1951, II.
19. Фаликов С. М.— Журн. Высш. нервн. деят. 1963, 13, 3.
20. Фроликс В. В.— В кн.: Механизмы старения, К., 1963, 131.
21. Шпильберг П. И. Педиатрия, 1953, 4, 41.
22. Шпильберг П. И.— В сб.: Тез. и реф. докл. III научн. совещ. по возраст. физиол. и патол. высш. нервн. деят. человека. Л., 1957, 91.
23. Шпильберг П. И.— Физиол. журн. СССР, 1963, 49, 1, 16.
24. Adrian E., Mathews B.— Brain, 1934, 57, 355.
25. Barlow D.— EEG Clin. Neurophysiol., 1960, 12, 3, 663.
26. Ciganec L.— EEG Clin. Neurophysiol., 1961, 13, 2, 165.
27. Crigel E. (Кригель Е.) — Журн. высшей нервн. деят. 1958, 8, 4, 570.
28. Hoff M.— Acta physiol. et pharmacol., 1960, 9, 2, 210.
29. Mundy-Kastle M.— EEG Clin. Neurophysiol., 1954, 2, 341.
30. Surwillo W.— Nature, 1961, 4790, 823.
31. Toman J.— J. Neurophysiol., 1941, 4, 51.
32. Walter G.— EEG Clin. Neurophysiol., 1949, 1, 57.

Надійшла до редакції
14.XI 1973 р.

ELECTROCORTICAL RESPONSES TO LIGHT WITH AGING OF MAN

N. B. Man'kovsky, R. P. Belonog

Institute of Gerontology, Academy of Medical Sciences, USSR, Kiev

Summary

The results are presented of the EEG studies in 400 practically healthy people at the age of 20—105 under conditions of applying a single and rhythmic photostimulation. It is established that with aging of a man the latent period and the period of aftereffect to the afferent stimulation trustworthily increase, the intensity of the responses lowers, a range of the reproducible rhythms narrows, assimilation of lower frequency intensifies oscillations with the worsening in reproduction of the high ones. At the same time even in persons over 90 a high level of assimilation of the imposed rhythms was established in 19% of cases.

The results obtained are discussed on the basis of the theory on the parameter of physiological lability and a decrease in the functional effects from reticulohypothalamic structures on the located brain formations with aging of a man.

ВПЛИВ СТИМУЛЯЦІЇ УТВОРЕНЬ ЛІМБІКО-РЕТИКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСУ НА МОТОРНИЙ НАВИК СОБАК

Н. М. Сологуб, В. М. Синицький

Відділ патології вищої нервової діяльності Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ

В. П. Протопопов та співробітники розробили умови, за яких у вищих тварин (собак, мавп) були утворені моторні навички та визначені їх нейрофізіологічні основи. Було показано, що моторний навик формується за типом утворення умовних рефлексів на основі безумовної реакції подолання, причому на відміну від класичних умовних рефлексів до структури сформованого моторного навичку входять як позитивні (що треба робити), так і гальмівні (чого не треба робити) тимчасові зв'язки.

За умов стимульно-перешкодної ситуації форма навичку не залежить від характеру стимулу, а вона формується з елементів реакції подолання у відповідності з об'єктивними властивостями перешкоди, причому підкріпленням є ті подразнення, які сприймаються (шкірною і глибокою чутливістю) від опору, спричиненого перешкодою при адекватних і неадекватних діях.

Природним подовженням згаданих праць є дослідження впливу на моторний навик зміни функціонального стану окремих коркових і підкоркових структур — насамперед утворень лімбіко-ретикулярного комплексу, що відіграють важливу роль, за даними сучасної нейрофізіології, в механізмах саморегуляції мозку.

Питання про участь і значення лімбічних структур, зокрема старої кори і мигдалевидного тіла, у вищій нервовій діяльності досі залишається багато в чому нез'ясованим.

Одні автори [16, 18, 35, 39, 40, 43, 44, 49, 50] підкреслюють активуючу роль згаданих структур на кору великих півкуль, інші [28, 33, 34, 37, 45, 46, 47, 54] навпаки, розглядають їх як ланку єдиної гальмівної системи головного мозку. Нарешті, висловлюється думка про те, що лімбічні утворення (насамперед гіпокамп) можуть спричиняти на рефлекторну діяльність мозку як збуджувальний, так і гальмівний вплив [6, 8, 11, 17, 25, 26, 43, 53].

Численними дослідженнями [2, 8, 36, 41, 42] була доведена істотна роль утворень ретикулярної формації мозкового стовбура у вищій нервовій діяльності. Проте дані про ефект (збуджувальний або гальмівний) стимуляції тих самих ретикулярних структур, одержані різними авторами [2, 4, 8, 13, 22, 25, 26, 27, 29, 36, 41, 42, 51], виявились у ряді випадків суперечливими, що пов'язано, очевидно, з різною силою подразнення згаданих утворень [30, 31].

Нашою основною метою було дослідження зрушень у кількісній і якісній характеристиці простого моторного навичку при електричній стимуляції лімбічних (дорсальний і вентральний гіпокамп і базолатеральна група ядер мигдалевидного тіла) та ретикулярних (ретикулярного ядра покритки) утворень головного мозку.

Методика досліджень

Досліди проведені на дев'яти безпородних собаках-самцях за умов природного експерименту за методом «стимул—перешкода». В клітку вміщали їжу — «стимул». Щоб подолати «перешкоду» — дверки клітки — собака повинен був натиснути на важіль. На початку досліду собака знаходився рядом з експериментатором, сигналом до початку побіжки до клітки служив дзвоник. Після зміцнення моторного навичу в різні структури мозку вживляли множинні монополярні електроди. Орієнтацію електродів у мозку (рис. 1) здійснювали з допомогою стереотаксичного приладу за атласами Адріанова і Мерінг [1], Лім та ін. [48]. При цьому користувались поправочними коефіцієнтами Сиренського [21] і Звереві [10]. Контроль локалізації електродів здійснювали за да-



Рис. 1. Орієнтація вживлених електродів у головному мозку собак (за атласом Адріанова і Мерінг [1]).

ними ЕЕГ, а також вимірюванням електричного опору мозкових тканин. Остаточну перевірку розташування електродів здійснювали на фронтальних зрізах головного мозку після закінчення дослідів і вмертвіння собаки (рис. 2).

Структури мозку подразнювали прямокутними імпульсами з допомогою електронного стимулятора ІС-01 і радіостимулятора майстерень Інституту фізіології АН УРСР.

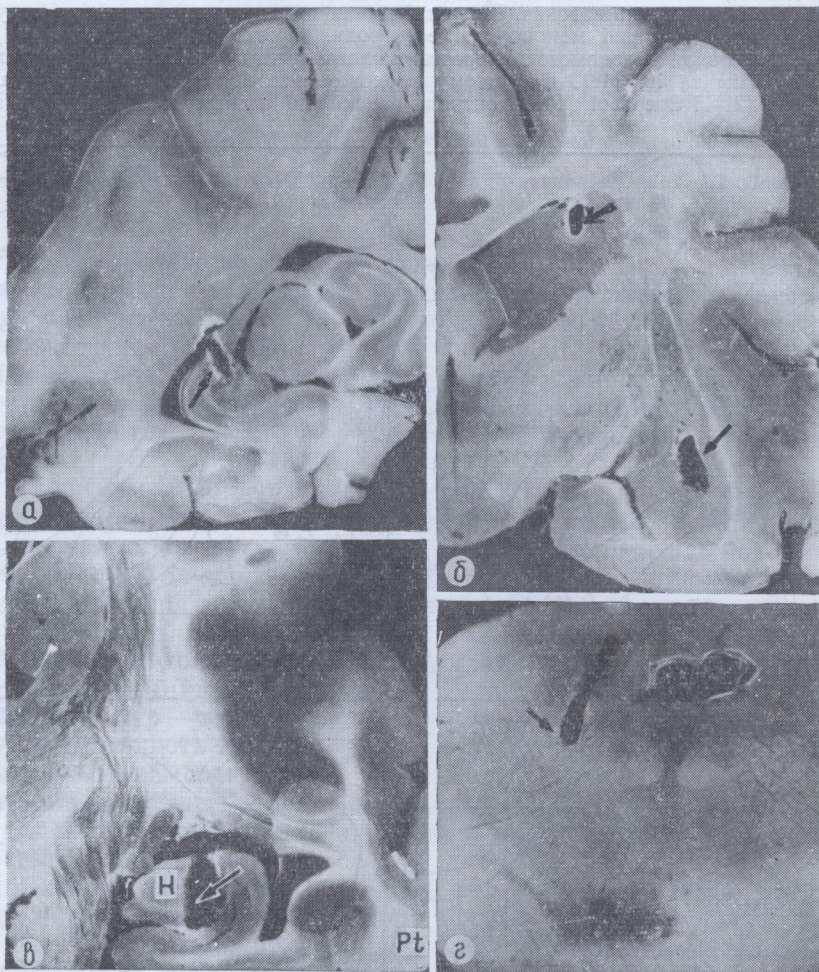


Рис. 2. Морфологічний контроль локалізації кінчика подразних електродів на фронтальних зрізах мозку собаки.

Локалізація кінчика електрода вказана стрілкою в дорсальному (а) і вентральному (в) гіпокампі, латеральному ядрі амігдали (б) і ретикулярному ядрі (г) покритки мозку.

Параметри стимуляції: частота 5 імп/сек, тривалість 0,05 мсек, напругу змінювали від 0,05 до 7,0 в з поступовим збільшенням вольтажу не більше, ніж на 0,25—0,5 в. Після кожної стимуляції проводили вісім проб з інтервалами 2—2,5 хв.

Досліди проводили у вихідній позиції собаки та в період здійснення навик (коли собака знаходився на відстані 1 м від дверки). Електростимуляція у вихідній позиції собаки тривала 15 сек, стимуляція в період подолання перешкоди 3—5 сек. У дослідях брали до уваги латентний період і тривалість побіжки, включаючи час подолання перешкоди, спосіб натиснення на важіль, що відкриває дверки камери, загальну поведінку собаки. Крім того, у собак реєстрували біоелектричну активність мозку. Біоструми відводили від нової кори, хвостатого ядра, гіпокампа, амігдали і ретикулярного ядра покритки.

Результати досліджень

Тривалість вироблення навичу у собак виявилась різною. У чотирьох тварин реакція подолання була високою, моторний навик виробився швидко. Інші п'ять собак виявились менш активними, моторний навик вироблявся повільніше.

В результаті статистичної обробки даних про тривалість латентного періоду, тобто часу від моменту дзвоника до початку побіжки (l), тривалості побіжки і часу подолання перешкоди (d) і всього рефлексаторного акту (t) встановлено, що $t=l+d$; $l=0,78\pm0,38$ сек; $d=3,42\pm0,085$ сек; $t=4,20\pm0,133$ сек.

Як видно з цих даних, за умов нашого експерименту у собак до електричної стимуляції мозкових структур відношення (K) латентного періоду (l) і тривалості побіжки, включаючи час подолання перешкоди

$$(d), \text{ становить: } K = \frac{l}{d} = \frac{0,78}{3,42} = \frac{1}{4}.$$

Кожний з піддослідних собак долав перешкоду по-своєму. Три собаки стереотипно в кожному досліді натискували на важіль правою передньою лапою, один — лівою, інші собаки — двома лапами. Дача пускового подразника (дзвоника) поза експериментальної кімнати жодної поведінкової реакції, крім орієнтувальної, не викликала.

В результаті проведених досліджень вдалося встановити залежність змін у кількісній характеристиці моторного навичу від величини електричного струму, що подразнює мозкові утворення. Досить чітко також при цьому проявилась фазичність зрушень (збільшення — зменшення) тривалості моторного навичу та окремих його компонентів (латентного періоду і побіжки з подоланням перешкоди), яка виникає при повторних відтвореннях навичу після кожної окремої електричної стимуляції.

Як видно з табл. 1, слабке електричне подразнення гіпокампа ($0,01-0,05$ в) у вихідній позиції собаки в 22,2% випадків повторних відтворень навичу викликало зменшення його тривалості. В 52,8% випадків тривалість моторного навичу збільшилась, в 25,0% — залишилась без змін.

Скорочення тривалості навичу здійснювалось за рахунок зменшення латентного періоду (23,0% проб), а також часу побіжки і подолання перешкоди (41,3% проб). Причому, якщо до стимуляції у тварин за умов наших експериментів співвідношення латентного періоду до тривалості побіжки, включаючи час подолання перешкоди, становило $K = \frac{1}{4}$, то при зменшенні тривалості навичу в результаті стимуляції гі-

покампа він дорівнював $K = \frac{1}{2}$.

При слабкому (пороговому) подразненні мигдалевидного комплексу ($0,03-0,08$ в) зменшення латентного періоду відзначалось ще в більшому проценті проб (56,5%) після кожної окремої стимуляції. Проте тривалість побіжки при цьому збільшилась (73,3%), що й приводило в кінцевому підсумку до відсутності змін тривалості всього навичу або до його збільшення (66,6%).

Ще більше зменшення тривалості латентного періоду (75,0% проб) зареєстровано при пороговій стимуляції ретикулярних ядер покришки мозку. Проте в зв'язку з уповільненням побіжки (70,8% проб) зменшення тривалості всього моторного навичу спостерігалось лише в 12,5%

проб $K = \frac{1}{10}$.

Таблиця 1

Зрушення в характеристиці моторного навичу при електричній стимуляції мозкових структур у вихідній позиції собаки

Стимульована структура	Значення под- разного стру- му ϵ ,	Латентний період, в %				Зміна тривалості побіжки, в %				Зміна тривалості всього навичу					
		зменшення		збільшення		зменшення		збільшення		зменшення		збільшення		зменшення	
		без змін	зменшення	без змін	збільшення	без змін	зменшення	без змін	збільшення	в %*	К	в %*	К	в %*	К
Гіпокамп	0,01—0,05	23,0	24,2	52,8	41,3	39,0	19,3	22,2	1/2	25,0	1/2	52,8	2/1	—	—
	0,08—0,25	5,0	16,1	78,9	4,9	26,3	68,8	5,0	1/9	21,0	1/5	74,0	1/2	—	—
	0,3—1,0	—	21,3	78,7	10,1	4,8	84,9	—	—	5,1	—	94,9	—	—	—
Амігдала	0,03—0,08	56,5	30,0	13,6	—	26,7	73,3	6,7	1/6	26,7	1/8	66,6	1/3	—	—
	0,1—1,0	15,2	12,1	72,7	—	15,0	85,0	3,3	1/8	3,3	1/5	93,4	1/1	—	—
	1,5—3,0	52,1	—	47,9	4,1	—	95,9	4,2	1/5	8,7	1/9	87,1	1/1	—	—
Ретикулярне ядро покришки	0,05—0,1	75,0	4,2	20,8	4,2	25,0	70,8	12,5	1/7	46,0	1/10	41,5	1/10	—	—
	0,25—0,5	27,3	27,3	45,4	—	—	100,0	—	—	12,5	1/18	87,5	2/1	—	—
	1,0—7,0	—	—	повне гальмування рефлекторного акту	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

* в % до загальної кількості відтворюваних моторних навичків.

Збільшення напруги струму (від 0,08—0,1 до 0,25—0,5 в), застосованого для подразнення гіпокампа, мигдалевидного тіла і ретикулярного ядра покритишки мозку у вихідній позиції собаки приводило до гальмування моторного навичу в переважному проценті проб після кожної окремої стимуляції (табл. 1) внаслідок збільшення латентного періоду, тривалості побіжки і часу подолання перешкоди. При цьому змінюється співвідношення латентного періоду і тривалості побіжки: при стимуляції гіпокампа $K = \frac{2}{1}$, мигдалевидного тіла $K = \frac{1}{1}$, ретикулярних ядер $K = \frac{2}{1}$.

Збільшення вольтажу (0,3—7,0 в) електричного подразнення цих структур викликало глибоке гальмування моторного навичу (особливо при подразненні ретикулярних ядер). При цьому після електричної стимуляції лімбічних структур струмом високого вольтажу дзвоник викликав не звичайну побіжку тварини до клітки, а цілий ряд поведінкових реакцій, яких не було відзначено при слабких подразненнях мозку — безцільне блукання по кімнаті, навколо камери, завмирання на одному місці, відсутність реакції на оклики. Характерною була поява автоматизмів — облизування, жвакання, почухування, а також міоклонії, здригання і судорожні посіпування окремих груп м'язів — переважно морди і шиї тварини. На ЕЕГ в таких випадках реєструвались гіперсинхронні судорожні розряди, пароксизми високовольтного тета-ритму, що виникають у гіпокампально-амігдаллярному комплексі.

Слід відзначити, що незалежно від величини електричної стимуляції гіпокампа, мигдалевидного тіла або ретикулярних ядер, в тих випадках, коли моторний навик здійснювався, спосіб подолання перешкоди (відчинення дверки клітки натисненням на важіль однією лапою або обома лапами) не порушувався.

В наступній серії дослідів електричне подразнення гіпокампа, мигдалевидного тіла або ретикулярних ядер покритишки починали по радіосигналу в той момент, коли тварина знаходилась на відстані 1 м до дверки клітки, і воно тривало до досягнення «стимулу» (їжі всередині клітки). У дослідах брали до уваги час від початку стимуляції до моменту подолання перешкоди (відчинення дверки натисненням на важіль). У період подразнення і відразу після нього звертали увагу на характер виробленого способу подолання перешкоди і, особливо, на поведінку собак.

Як видно з табл. 2, електрична стимуляція гіпокампа струмом 0,1—0,75 в сприяла більш швидкому подоланню перешкоди (відчинення дверки), більші величини електричного струму (1,0—1,5 в) викликали уповільнення навичу. При стимуляції ретикулярних ядер або мигдалевидного тіла струмом 0,1—2,0 в у всіх досліджених собак відзначалось подовження часу, витраченого ними на відчинення дверки. В усіх цих пробах спосіб натискання на важіль не змінювався.

Отже, слабка стимуляція гіпокампа сприяє більш швидкому здійсненню моторного навичу. Тривалість виробленого навичу зменшується як за рахунок латентного періоду і побіжки, так і внаслідок зменшення часу подолання перешкоди. Слабка стимуляція мигдалевидного тіла зменшує тривалість латентного періоду, але збільшує тривалість побіжки і час подолання перешкоди, що й викликає в кінцевому підсумку уповільнення у здійсненні всього моторного навичу.

Слабка електрична стимуляція мезенцефальних ретикулярних ядер скорочує тривалість латентного періоду рефлексу ще більшою мірою,

ніж це спостерігалось при подразненні лімбічних утворень. Час рухового компонента навику при цьому не змінюється або навіть збільшується.

В ряді дослідів вивчали вплив порогової стимуляції мезенцефальних ретикулярних ядер за умов гальмування моторного навику, викликаного достатньо сильним подразненням гіпокампа або мигдалевидного комплексу. В результаті цих досліджень встановлено, що гальмування моторного навику (викликане подразненням лімбічних структур) посилюється (збільшується тривалість обох компонентів реакції) після слабкої стимуляції (0,05—0,25 в) ретикулярних структур. Більш сильна стимуляція (0,3—0,45 в) ретикулярної формації викликає зменшення латентного періоду та подовжує тривалість побіжки. Нарешті, значні величини подразного струму (0,5—1,0 в) приводять до зникнення гальмування моторного навику, зменшують тривалість не тільки латентного періоду, але й рухового компонента рефлекторної реакції.

Таблиця 2

Зрушення в кількісній характеристиці моторного навику при стимуляції мозкових структур у період його реалізації (перед натисканням на важіль)

Значення подразного струму, в	Процент збільшення (+) або зменшення (—) тривалості навику по відношенню до вихідної величини на інтактній тварині при стимуляції структур		
	гіпокамп	амігдала	ретикулярне ядро покоришки
0,1	— 9,4	+24,0	+15,4
0,25	—24,2	+32,0	+11,5
0,5	—30,3	+ 4,0	—
0,75	—39,4	+ 6,0	—
1,0	+ 9,6	+12,0	+ 7,7
1,25	+84,0	—	—
1,5	+30,4	+18,0	+ 7,8
2,0	—	+24,0	+15,4

Обговорення результатів досліджень

Результати наведених досліджень досить переконливо, на нашу думку, демонструють залежність активуючих і гальмівних впливів підкоркових структур (лімбічних утворень і ретикулярних ядер покоришки) на вищу нервову діяльність від сили їх подразнення.

При значній величині стимуляції утворень лімбіко-ретикулярного комплексу виникає глибоке гальмування моторного навику. Причому (особливо при подразненні ядер мигдалевидного комплексу і гіпокампа) одночасно з'являється ряд поведінкових реакцій типу автоматизмів — облизування, жвакання, почухування, а також безцільне блукання або замирання тварини на одному місці при відсутності реакції на оклики, умовний сигнал (дзвоник) і безумовний подразник (їжа). Нерідко при цьому відзначались також міоклонії м'язів морди, шиї, посіпкування усього тіла, судорожні скорочення окремих груп м'язів, тобто явища, які слід віднести до епілептиформних реакцій. На ЕЕГ в таких випадках реєструвались гіперсинхронні судорожні розряди.

Отже, значні величини подразнення мозкових структур, незалежно від їх локалізації, викликають пригнічення умовнорефлекторної діяльності (можливо, за механізмом негативної індукції) і появу ряду патологічних реакцій.

Диференційований вплив різних утворень мозку на вищу нервову діяльність спостерігається, за нашими даними, лише при пороговому і невеликої сили подразненні тієї чи іншої мозкової структури. Причому, пороги стимуляції утворень мозку, які викликають кількісні зміни виробленого навику у собак, виявились різними.

Результати наших досліджень підтверджують літературні дані [1, 20, 43] про те, що найбільш низький поріг збудливості у гіпокампа, більш високий — у амігдали, ретикулярного ядра покритки і, нарешті, нової кори.

Слід відзначити, що зрушення функціонального стану структур лімбіко-ретикулярного комплексу (особливо ретикулярних ядер) при їх слабкому або пороговому подразненні позначається переважно на латентному періоді моторного навику, не змінюючи або навіть збільшуючи тривалість побіжки і час подолання перешкоди. Лише стимуляція гіпокампа приводить в ряді випадків до зменшення тривалості і рухового компонента рефлексорного акту. Причому, незалежно від величини стимуляції згаданих мозкових утворень спосіб подолання перешкоди не змінювався. Важливою особливістю лімбічних утворень (насамперед гіпокампа), крім того, є їх здатність викликати фазичні зрушення (збільшення — зменшення) тривалості моторного навику через різні періоди часу (протягом 5—10 хв) після їх стимуляції.

Отже, результати наших досліджень підтверджують думку, висловлену ще Сеченовим [19], а також іншими авторами [5, 9, 12] про те, що подразнення тих самих елементів мозку при різних характеристиках стимуляції може дати протилежні (збуджувальний або гальмівний) ефекти.

В цьому відношенні становлять інтерес наші дані про зникнення гальмування моторного навику, викликаного стимуляцією лімбічних утворень, при достатньо сильному подразненні мезенцефальної ретикулярної формації. Слід гадати, що значне посилення при цьому висхідних ретикулярних впливів викликає функціональне виключення гіпокампа і амігдали (очевидно, в результаті позамежного гальмування), як структур, що мають найвищу збудливість серед інших утворень мозку.

Отже, результати наших експериментів свідчать про те, що структури лімбіко-ретикулярного комплексу виявляють неспецифічний вплив на кору великих півкуль, підвищуючи або знижуючи її збудливість і тим самим полегшуючи або утруднюючи здійснення навику. Спосіб подолання перешкоди при цьому не змінюється.

Умовнорефлексорна діяльність, здійснювана корою великих півкуль, залежить також багато в чому від міжцентральных співвідношень на рівні підкорки, зокрема від функціонального стану гіпокампально-амігдаларного комплексу і середньомозкової ретикулярної формації.

Література

1. Адрианов О. С., Меринг Т. А. — Атлас мозга собаки, М., «Медгиз», 1959.
2. Аликметс Л. — Журн. неврол. и психиатр., 1964, 64, 8, 1241.
3. Анохин П. К. — Биол. и нейрофизиол. условного рефлекса, М., 1968.
4. Беленков Н. Ю. — В сб.: Физиол. высш. нервн. деят., М., 1970, 1, 268.
5. Бутхузи С. М. — В сб.: Матер. IV съезда Всесоюз. об-ва физиол. биох. форм. М. — Минск, 1959, 109.
6. Виноградова О. С. — В сб.: Нейронные механизмы ориентировочного рефлекса, М., 1970, 183.
7. Вавилова Н. М. — Журн. высш. нервн. деят., 1967, 17, 20.
8. Воронин Л. Г. — Курс лекций по физиол. высш. нервн. деят., М., 1965.
9. Голиков Н. В. — Физиол. журн. СССР, 1957, 43, 629.
10. Зверева Н. В. — Журн. высш. нервн. деят., 1971, 21, 5, 1096.
11. Зислина Н. Н. — В сб.: Электрофизиол. нервн. сист., Ростов-на-Дону, 1963, 156.

12. Нарикашвили С. П.— Физиол. журн. СССР, 1960, 46, 371.
13. Наумова Т. С.— Физиол. ретикулярной формации. М., 1963.
14. Нуцубидзе М. А.— Журн. высш. нервн. деят., 1964, 14, 172.
15. Протопопов В. Н.— В сб.: Исслед. высш. нервн. деят. в естеств. exper., К., 1950, 7.
16. Рожанский Н. А.— Физиол. журн. СССР, 1953, 39, 5, 549.
17. Серков Ф. Н.— Физиол. журн. АН УРСР, 1968, 14, 6, 830.
18. Серков Ф. Н.— Общая и частная физиол. нервн. сист. Л., 1969, 423.
19. Сеченов И. М., Пашутин В. В.— Новые опыты над головным и спинным мозгом лягушки, СПб, 1865.
20. Синицкий В. Н.— Нейрофизиол. механизмы возникновения и прекращения судорожного припадка (к механизму развития судорожной готовности). Автореф. дисс. К., 1972.
21. Сыренский В. И.— Механизмы саморегуляции головного мозга. Л., 1970.
22. Трофимов Л. Г., Любимов Н. Н., Наумова Т. С.— В сб.: Электроэнцефалограф. исслед. высш. нервн. деят., М., 1962, 276.
23. Урманчева Т. Г.— В сб.: Электрофизиол. нервн. сист., Ростов-на-Дону, 1963, 392.
24. Урманчева Т. Г.— В сб.: Физиол. и патол. лимб.-ретикул. комплекса, М., 1968, 31.
25. Черкес В. А.— В сб.: Тез. IX съезда Всесоюзн. об-ва физиол. биохим. и фармак. М., Минск, 1959, 1, 387.
26. Черешнев И. А.— В сб.: Матер. I научн. конфер., посвящ. пробл. физиол., морфол., фармакол., ретикул. формации гол. мозга. М., 1960, 118.
27. Шумилина А. И.— Физиол. журн. СССР, 1959, 45, 10, 1176.
28. Andersen P., Andersen S., Lomo T.— Arch. Ital. Biol., 1967, 185, 283.
29. Bloch V., Hebb D.— Psychologic Prancaise, 1956, 1, 8.
30. Bloch V., Bonvallet M.— J. Physiol., 1960, 52, 25.
31. Bloch V.— Le contrôle central de l'activité electrodermale. Paris, Masson, 1966.
32. Cazard P.— J. Physiol. (Paris), 1959, 51, 427.
33. Calvet J., Holinque M., Scherrer J.— EEG a. Clin Neurophysiol., 1960, 12, 537.
34. Dunsmore R., Lennox M.— J. Neurophysiol., 1950, 13, 3, 207.
35. Fandel C., Kaada B.— EEG a. Clin. Neurophysiol., 1960, 12, 575.
36. Fessard A.— Bull. Acad. Nat. Med., 1959, 143, 88.
37. Grastyan E.— In: The Central Nervous System and Behaviour., N. Y., 1959, 119.
38. Grastyan E., Lissak K., Kekesi F.— Acta Physiol. Hung., 1959, 9, 133.
39. Herrick C.— J. Morphol. USA, 1933, 54, 233.
40. Herrick C.— Proc., Nat. Acad. Sci. USA, 1933, 19, 7.
41. Jouvett M., Benoit O., Courjon J.— Abstr. Comm. XX int. Physiol. Congr., Bruxelles, 1956, 475.
42. Joshii N. et al.: (Юшии Н. и др.) — В: Электроэнцефалограф. исслед. высш. нервн. деят., М., 1962, 187.
43. Kaada B.— Acta Physiol. Scand., 1951, 24, 83, 1.
44. Kaada B., Johannessen N.— EEG a. Clin. Neurophysiol., 1960, 12, 567.
45. Lissak K., Grastyan E., Csanaky A., Kekesi R., Vereby G.— Acta Physiol. Pharmacol. Neerl., 1957, 6, 451.
46. Lissak K., Endröczy E. (Лишак К., Эндрочи Е.) — Нейроэндокрин. регуляция адаптац. деят., Будапешт, 1967.
47. Lissak K., Endröczy E. (Лишак К., Эндрочи Е.) — Кортикальная регуляция деят. подкорковых образ. гол. мозга. Тбилиси, 1968, 156.
48. Lim R., Lin a. Moffitt R.— Stereotaxis Atlas of the Dog's Brain. London, 1960.
49. McLean P.— EEG a. Clin. Neurophysiol., 1952, 4, 4, 407.
50. Monnier M., Tissot R.— Neurol. Basis of Behaviour, London, 1958.
51. Morrell F. (Морелл Ф.) — Электроэнцефалограф. исслед. высш. нервн. деят., М., 1962, 54.
52. Sloan N., Kaada B., J. Neurophysiol., 1953, 16, 3, 203.
53. Sloan N., Jasper H.— EEG a. Clin. Neurophysiol., 1950, 11, 1, 317.
54. Smith W.— J. Neurophysiol., 1945, 8, 4, 241.
55. Zuckermann E.— J. Neurophysiol., 1960, 22, 633.

Надійшла до редакції
5.II 1973 р.

EFFECT OF STIMULATION OF LIMBICORETICULAR COMPLEX FORMATIONS ON MOTOR HABIT IN DOGS

N. M. Sologub, V. N. Sinitsky

*Department of Pathology of Higher Nervous Activity,
the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev*

Summary

The dorsal and ventral hippocampus, basolateral group of the amygdaloid body and reticular nuclei of the brain tegmen were stimulated with electric current in experiments on nine mongrel dogs with the motor habit developed by the method «stimulus—obstacle» under conditions of natural experiment.

It was established that the stimulation of the limbicoreticular complex structures affect mostly the duration of the habit latent period and to a less extent — the time of its long component. When the habit is realized, the way of overcoming the «obstacles» is not disturbed independently of the stimulation intensity.

ВПЛИВ КАТЕХОЛАМІНІВ НА ПРЕСОРНІ І ДЕПРЕСОРНІ ЦЕНТРИ ДОВГАСТОГО МОЗКУ

Чжан Чунь, А. М. Коробіцин

Електрофізіологічна лабораторія Ростовського інституту акушерства і педіатрії

Суперечливість літературних даних щодо дії катехоламінів на функціональний рівень центральної нервової системи в цілому описана нами раніше [4, 5]. Суть цих суперечностей, з нашої точки зору, полягає в способі введення катехоламінів. Одні автори відзначили збуджувальний вплив катехоламінів на центральну нервову систему при внутрішньовенному їх введенні [1, 3, 6, 7]. Інші описували гальмівний або збуджувальний вплив адреналіну і норадреналіну при внутріартеріальному введенні [8, 9]. Деякі реєстрували гальмівний ефект катехоламінів при безпосередньому введенні їх у мозок [1, 4, 5, 10].

Для уточнення цього питання ми провели досліді із застосуванням різних способів введення цих речовин в організм. Було встановлено, що внутрішньовенне введення катехоламінів викликає двофазний (збуджувально-гальмівний) вплив на збудливість ретикулярної формації середнього мозку і деяких зон гіпоталамуса. Введення катехоламінів у сонну артерію ізольованої голови в досліді з перехресним кровообігом викликало ту ж дію, що й внутрішньовенне введення. При введенні катехоламінів у перфузійний розчин, що живить ізольовані каротидний синус, селезінку та ряд інших внутрішніх органів, було відзначено чітке однофазне підвищення збудливості ретикулярної формації середнього мозку і гіпоталамуса, а при безпосередньому введенні їх у ретикулярну формацію середнього мозку і деякі зони гіпоталамуса — однофазне зниження їх збудливості [5]. Функціональний взаємозв'язок між судинними пунктами середнього і довгастого мозку був доведений нами раніше [4]. У світлі цих даних виникає питання — як впливають катехоламіни на судинні центри довгастого мозку, зокрема, в чому відмінність їх дії на пресорні і депресорні центри.

Методика досліджень

Досліді проведені на 14 кішках в умовах гострих дослідів. Для знерухомилення тварин застосовували ефірно-гексеналовий наркоз. Безпосереднє введення катехоламінів у пресорні і депресорні центри довгастого мозку здійснено з допомогою стереотоксичного приладу через спеціальну багатостовбурову канюлю з міцно скріпленими з нею мікрошприцями. Локалізацію електродів у мозку перевіряли гістологічно за атласом Фіфкові і Маршала. Ефективність впливу катехоламінів на судинорухові центри стовбура мозку визначали реакцією серцево-судинної системи на пряму електричну стимуляцію досліджуваних структур мозку. Джерелом електричного струму служив імпульсатор ІСЕ-01. Параметри стимулів: напруга 1—5 в, частота 100 гц, тривалість імпульсів 5 мсек.

Результати досліджень

Одержані дані наведені на рис. 1, з якого видно, що введення як адреналіну, так і норадреналіну в пресорні центри довгастого мозку викликало чітке зниження їх збудливості на електричне подразнення.

Якщо до введення 0,2 мг норадреналіну подразнення пресорних центрів викликало в середньому з п'яти дослідів підвищення магістрального кров'яного тиску на 26 мм рт. ст. (рис. 1, А, а), то через 10 сек після безпосереднього введення норадреналіну в досліджувані центри реакція магістрального кров'яного тиску на подразнення мозку електричним струмом тих самих параметрів підвищилась лише на 18 мм рт. ст. Отже, введення 0,2 мг норадреналіну в пресорні центри довгастого мозку ви-

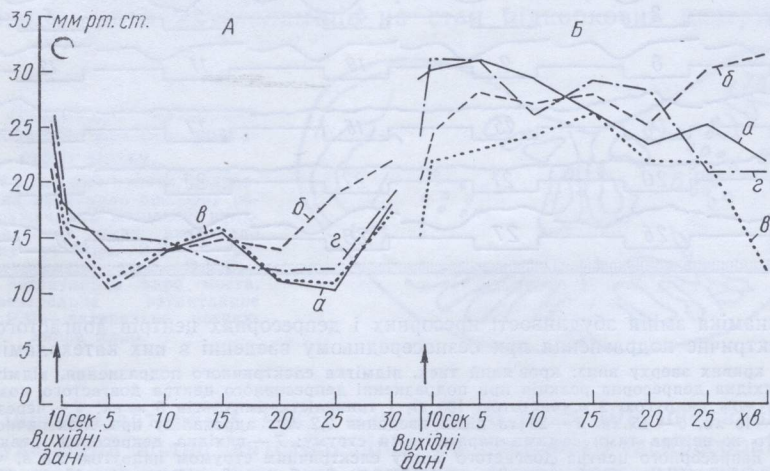


Рис. 1. Зміна збудливості пресорних (А) і депресорних (Б) центрів довгастого мозку після введення катехоламінів в досліджувані ділянки мозку.

По вертикалі — кров'яний тиск у мм рт. ст., по горизонталі — час у хвиликах після введення катехоламінів: а — 0,2 мг норадреналіну, б — 1,0 мг норадреналіну, в — 0,2 мг адреналіну, г — 1,0 мг адреналіну.

кликало зниження їх збудливості на електричний струм. Зниження збудливості цих центрів відзначено і на 5, 10, 15, 20, 25-й хв після введення норадреналіну. Відновлення вихідної збудливості почалось лише на 30-й хв після введення.

При введенні 1 мг норадреналіну збудливість пресорних пунктів довгастого мозку на електричне подразнення знизилась так само через 10 сек, як і при введенні 0,2 мг норадреналіну (рис. 1, А, б). Проте, через 5 хв після введення зниження збудливості пресорних пунктів було сильніше, ніж при введенні 0,2 мг.

Аналогічна тенденція зміни збудливості пресорних центрів довгастого мозку була відзначена і при введенні тих самих доз адреналіну.

Введення катехоламінів у депресорні центри довгастого мозку, як видно з рис. 1, Б, викликало протилежні зміни. Якщо до введення 0,2 мг адреналіну подразнення депресорних центрів довгастого мозку викликало в середньому з п'яти спостережень зниження магістрального кров'яного тиску на 14 мм рт. ст., то через 10 сек після введення при тому ж подразненні відзначалось зниження кров'яного тиску в середньому на 22 мм рт. ст., тобто введення адреналіну сприяло підвищенню збудливості депресорних центрів довгастого мозку (рис. 1, Б, в). З цього рисунка видно чітко підвищення збудливості депресорних центрів довгастого мозку і після введення норадреналіну в ці самі ділянки мозку.

Для демонстрації одержаних даних на рис. 2 наведений запис кров'яного тиску до і після введення катехоламінів у пресорні і депресорні центри довгастого мозку при їх подразненні електричним струмом.

З рис. 2, 2—6 видно, що депресорна реакція на електричне подразнення найбільше виражена через 10 *хв* після введення 0,2 *мкг* адреналіну.

При безпосередньому введенні 0,2 *мкг* норадреналіну в депресорні центри чітке зниження збудливості відзначене через 10 *сек* після ін'єкції (рис. 2, 7—12).

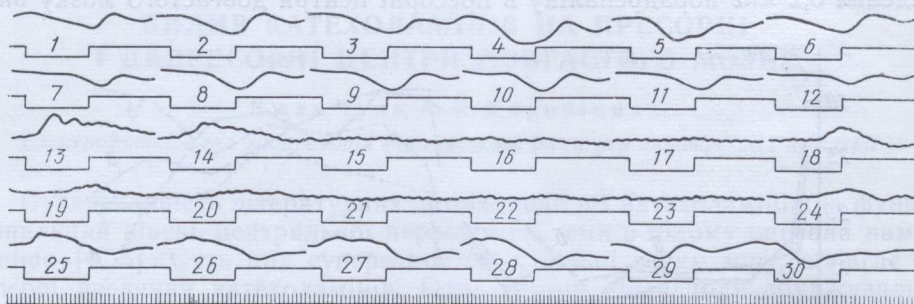


Рис. 2. Динаміка зміни збудливості пресорних і депресорних центрів довгастого мозку на електричне подразнення при безпосередньому введенні в них катехоламінів.

Позначення кривих зверху вниз: кров'яний тиск, відмітка електричного подразнення, відмітка часу 3 *сек*. 1 — вихідна депресорна реакція при подразненні депресорного центра довгастого мозку електричним струмом напругою 2 *в*, частотою 100 *гц* і тривалістю імпульсів 5 *мсек*; 2 — через 10 *сек*, 3 — 5 *хв*, 4 — 10 *хв*, 5 — 15 *хв*, 6 — 20 *хв* після введення 0,2 *мкг* адреналіну при електричному подразненні того ж центра тими самими параметрами струму; 7 — вихідна депресорна реакція при подразненні депресорного центра довгастого мозку електричним струмом напругою 2,5 *в*, частотою 100 *гц* і тривалістю імпульсів 5 *мсек*; 8 — через 10 *сек*, 9 — 5 *хв*, 10 — 10 *хв*, 11 — 15 *хв*, 12 — 20 *хв* після введення 0,2 *мкг* норадреналіну при подразненні того ж центра тими самими параметрами струму; 13 — вихідна пресорна реакція при подразненні пресорного центра довгастого мозку електричним струмом напругою 2 *в*, частотою 100 *гц* і тривалістю імпульсів 5 *мсек*; 14 — через 10 *сек*, 15 — 5 *хв*, 16 — 10 *хв*, 17 — 15 *хв*, 18 — 20 *хв* після введення 0,2 *мкг* адреналіну в пресорний центр довгастого мозку при електричному подразненні тими самими параметрами струму; 19 — вихідна пресорна реакція при подразненні пресорного центра довгастого мозку електричним струмом напругою 2 *в*, частотою 100 *гц* і тривалістю імпульсів 5 *мсек*; 20 — через 10 *сек*, 21 — 5 *хв*, 22 — 10 *хв*, 23 — 15 *хв*, 24 — 20 *хв* після введення 0,2 *мкг* норадреналіну в пресорний центр при подразненні того ж центра тими самими параметрами струму; 25 — вихідна двофазна реакція кров'яного тиску при подразненні судинорухового центра довгастого мозку електричним струмом напругою 2 *в*, частотою 100 *гц* і тривалістю імпульсів 5 *мсек*; 26 — через 10 *сек*, 27 — 5 *хв*, 28 — 10 *хв*, 29 — 15 *хв*, 30 — 20 *хв* після введення 0,2 *мкг* адреналіну в судиноруховий центр довгастого мозку при його подразненні електричним струмом тих самих параметрів.

Введення 0,2 *мкг* адреналіну і норадреналіну в пресорні центри довгастого мозку повністю гальмувало судинні реакції, починаючи з 5 *хв* після впливу, хоч параметри струму не змінювались (рис. 2, 13—25).

Отже, одержані нами дані показали, що катехоламіни виявляють гальмівний вплив на стан пресорних пунктів і збуджувальний — на активність депресорних центрів довгастого мозку. Це положення підкріплюється результатами зміни двофазної реакції магістрального кров'яного тиску після введення 0,2 *мкг* адреналіну при електричному подразненні (рис. 2, 25—30).

З рис. 2, 30 видно, що коли до введення 0,2 *мкг* адреналіну подразнення електричним струмом судинорухового центра викликало початкове підвищення кров'яного тиску на 30 *мм* рт. ст. з дальшою депресорною фазою зниження тиску на 15 *мм* рт. ст., то після введення адреналіну через 10 *сек* реакція кров'яного тиску на електричне подразнення того ж центра збільшилась тільки на 15 *мм* рт. ст. з дальшою депресією на 25 *мм* рт. ст., тобто одержані дані показали, що безпосереднє введення 0,2 *мкг* адреналіну одночасно виявляє гальмівний ефект на пресорну фазу реакції кров'яного тиску і збуджувальний — на депресорну (рис. 2, 26). На 5-й і 10-й *хв* відзначена тенденція ще більше посилювалась (рис. 2, 27, 29), і на 15-й та 20-й *хв* реакція перейшла в однофазну, депресорну. Локалізація у довгастому мозку наведена на рис. 3.

Обговорення результатів досліджень

Одержані нами дані про гальмівний вплив катехоламінів на активність пресорних центрів довгастого мозку збігаються з результатами наших раніше проведених досліджень, присвячених вивченню впливу на пресорні центри ретикулярної формації середнього мозку [2, 4, 5]. Ці результати ще раз підтверджують тісний зв'язок між судинними пунктами ретикулярної формації середнього мозку і довгастим мозком. Гальмівний вплив катехоламінів на стан підкоркових центрів описа-

Рис. 3. Локалізація пресорних і депресорних центрів довгастого мозку.

Крапками позначені пункти, подразнення яких викликало пресорну реакцію; кружечками позначені пункти, подразнення яких викликало депресорну реакцію. З.К.Я. — зовнішнє клиновидне ядро, О.Р.Я. — оральне ретикулярне ядро моста, В.Р.Я. — вентральне ретикулярне ядро, Л.Р.Я. — латеральне ретикулярне ядро.



ний й іншими авторами. Так, є дані про те [4, 5, 10], що гальмівний і збуджувальний вплив катехоламінів на пресорні і депресорні центри мозку є специфічною дією цих речовин. Наші дані про протилежний вплив катехоламінів на пресорні і депресорні центри мозку певною мірою дають можливість пояснити суперечність літературних даних з цього питання. Счевидно, протилежний вплив катехоламінів на мозкові центри є результатом прикладання цих речовин до різних функціонально антагоністичних ділянок мозку. Отже, застосування лише реєстрації біоелектричної активності, як єдиного показника дії катехоламінів є недостатнім.

Як пояснити наявність двофазних реакцій магістрального кров'яного тиску на електричне подразнення і протилежну дію катехоламінів на ці фази? Ми гадаємо, що двофазні зміни кров'яного тиску слід розглядати як результат одночасного збудження розташованих під електродом пресорних і депресорних клітин з різними латентними періодами. Факти гальмівного впливу на пресорні фази реакції та збуджувального — на депресорні свідчать про те, що двофазні зміни кров'яного тиску при подразненні судинорухових пунктів є результатом центрального походження, а не наслідком участі периферичних компонентів.

Якщо в процесі виникнення двофазних змін магістрального кров'яного тиску при подразненні судинорухових пунктів мозку беруть участь, головним чином, периферичні компоненти, то в результаті введення норадреналіну або адреналіну мають зникнути як пресорні, так і депресорні фази.

Література

1. Анохина-Ицкова П. И. — Физиол. журн. СССР, 1961, 47, 2, 154.
2. Коробицин А. Н., Чжань Чунь — В сб.: Тез. докл. Всес. съезда эндокринологов» Актуальные проблемы физиол., биохим. и патол. эндокрин. сист., М., 1972, 190.
3. Марков Х. М. — Физиол. журн. СССР, 1963, 69, 2, 1137.
4. Чжан Чунь — О роли ретикулярно-адреналовой системы в регуляции кровообращения. Автореф. дисс., Ростов-на-Дону, 1964.
5. Чжан Чунь — Физиол. журн. СССР, 1966, 52, 7, 888.
6. Bonvallet M., Dell P., Hiebel G. — EEG Clin. Neurophysiol., 1954, 6, 119.
7. Bonvallet M., Hugelun A., Dell P. — J. Physiol. (Paris), 1956, 48, 403.

8. Longo C., Silvestrine H.—Proc. Soc. exptl. biol. C.N.Y.S. 1957, 95, 43.
9. Mantegazzini P., Poek H., Santibanez G.—Arch. Ital. biol., 1959, 97, 222.
10. Feldberg W., Brit. med. J., 1959, 5155, 771.

Надійшла до редакції
12.IV 1973 р.

EFFECT OF CATECHOLAMINES ON PRESSOR AND DEPRESSOR CENTRES OF MEDULLA

Chuan Chun, A. N. Korobitsyn

Electrophysical Laboratory, Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov

Summary

The state of the sympathetic and parasympathetic nervous system tonus was studied in 14 cats as affected by catecholamines. A change in excitability of the brain pressor and depressor points is an indication of this effect.

A direct administration of 0.2 Mg of adrenalin and noradrenalin into the medulla pressor points evoked a decrease in their reactivity to the direct electric stimulation, which is evidenced by a less increase in the magistral blood pressure than before the effect of catecholamines with the equal parameters of the electric current. Reactivity of the depressor points in the brain after the effect of catecholamines to electric stimulation, vice versa, was higher.

ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ АЛЕРГОЗІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

В. А. Адо

Науково-дослідна алергологічна лабораторія АМН СРСР, Москва

У вивченні алергічних реакцій особливе місце належить патогенетичним механізмам стану сенсibiliзації. Велика кількість опублікованих праць вказує на безперечну роль функціональних порушень нервової системи в розвитку різних, зокрема й шкірних захворювань [7, 9, 13, 14, 16, 19, 25, 30]. Проте ступінь і роль змін, спостережуваних при різних типах алергічних реакцій, багато в чому залишаються нез'ясованими.

Відомо, що при алергічних реакціях, особливо негативного типу (шок), крім нервової системи, значних змін зазнає також судинна система [5, 6, 8, 15, 22, 27], причому ці зміни бувають різного видового характеру у різних експериментальних тварин і людини, здійснюючись зі зміною тонуусу і кровонаповнення судин переважно великого або малого кола кровообігу. Значні порушення виникають при цьому в діяльності серця — змінюються функції збудливості, провідності, реєструються глибокі метаболічні порушення [10, 11, 12, 17, 24, 26, 29, 31].

Останнім часом увагу дослідників привертають зміни периферичного нейрона, нервово-м'язового синапсу і м'язової тканини при алергічних станах. Це стосується не тільки змін гладком'язових структур, але й поперечносмугастої мускулатури. Експерименти, що зафіксували підвищення біоелектричної м'язової активності [2], дозволили дати точну інтерпретацію цьому явищу, спостережуваному ще Крідом і Денні-Брауном у 1935 р. Автори прийшли до висновку про рефлекторний характер м'язових змін, підкресливши тісний корелятивний взаємозв'язок нервових і м'язових реакцій у патогенезі алергічних станів. При цьому, проте, не можна виключити й можливості безпосереднього ураження поперечносмугастих клітин при реакції «антиген — антитіло». Всі ці міркування і визначили напрямки наших досліджень.

Методика досліджень

Досліди провадилися на 37 кроликах-альбіносах, самцях, вагою 2,5 кг; на іранських хом'яках-самцях, вагою до 100 г і на 128 безпородних морських свинках-самцях вагою 250—300 г. Для відтворення у тварин моделі гіперчутливості уповільненого типу (контактні шкірно-алергічні реакції — КШАР) їх сенсibiliзували за методикою Фрея та ін. [23] і Машера та ін. [28] в нашій модифікації [3, 4]. Як хімічні сенсibiliзатори були взяті 2,4-динітрохлорбензол (ДНХБ), пікрil-хлорид (ПХ) і новарсенол (НОВ). Всіх лабораторних тварин поділили на дві групи: експериментальну — 200 тварин і контрольну — 40 тварин.

У експериментальних тварин реєстрували біоелектричну активність кори головного мозку (11 іранських білих хом'яків, 17 морських свинок і 10 кроликів). Реєстрацію ЕЕГ провадили з допомогою апарата ЕМГ-4751 фірми «Оріон» з восьмиканальним записом і смугою пропускання від 0,5 до 40 гц, а також восьмиканального енцефалографа фірми «Альвар», з смугою пропускання 1—75 гц. У кожному досліді реєстрацію потенціалів здійснювали одночасно біполярно і монополярно. При біполярному відведенні обидва

електроди розташовували над активною тканиною з відстанню між ними 2—3 мм, а при монополярному — один з електродів розташовували над активною тканиною (зоровою або сенсомоторною), а другий (індиферентний) — в області носових кісток черепа.

У експериментальних тварин записували також ЕКГ. Для цього тварину фіксували в станку, використовували ізолювані, крім 2 мм гострого кінчика, сталеві голки, які вводили підшкірно в дистальних ділянках лапок. Додатковими провідниками голки сполучали з комутатором приладу у відповідності з системою стандартних відведень за Вільсоном. Ми користувалися двоканальними апаратами фірми «Медикор» і «Елкар». Для реєстрації ЕКГ у хворих користувалися тими ж приладами і повним набором з 12 відведень (в окремих випадках користувалися системою Неба).

В експерименті застосований також метод електроміографії (ЕМГ), для реєстрації використані прилади типу «М-40» фірми «Медикор», а також триканальний електроміограф типу «14-А-30» фірми «Діза». Здебільшого тварин під час запису фіксували в станку, в окремих випадках для реєстрації спонтанної активності їх залишали вільними. Застосовували ізолювані сталеві голчасті моно- і біполярні електроди, які заздалегідь зазнали електролітичної обробки під впливом постійного струму 2—4 ма та стерилізації. Електроди вводили внутрим'язово в ті чи інші м'язові групи, як перифокально (в 2—3 см) від осередку алергічного ураження шкіри, так і на віддалених ділянках. Записували потенціали окремих рухових одиниць з дальшим вимірюванням їх параметрів.

Всі електрофізіологічні дослідження провадилися у чітко визначені періоди — до сенсibilізації, до тестування і через різні строки після розвитку осередків КШАР. Аналогічні дослідження провадили у контрольних тварин з неспецифічними локусами альтерації у тварин з феноменом Артюса (через 30 діб після початку сенсibilізації) та у тварин з гомотрансплантатом шматка шкіри на спині, боці, вухах, розміром від 1×1 до 3×9 см. В останній групі досліди провадилися у максимально імунологічно допустимі строки виживання, а також в апогеї кризів відторгнення: на 3, 7, 9-у доби, а також 11, 14 і 21-у доби.

Одержані ЕЕГ, ЕКГ і ЕМГ ідентифікували і порівнювали. Водночас проводили імунологічну реєстрацію КШАР з допомогою різних гістологічних (із забарвленням за Ван-Гізеном, Романовським—Гімза, гематоксином, азур-2-еозином) та гістохімічних (із забарвленням за Фельгеном, Браше, Унном—Паппенгеймом, Маллорі, Гейденгайном, Жеру-Леблонном, Пінкусом, Массоном, Пірсом) методів.

З допомогою згаданих методів вивчали також алергічні реакції негайного типу на моделі анафілактичного шоку (сенсibilізація нормальною кінською сироваткою НКС, бичачим сироватковим альбуміном — БСА, сироватковим альбуміном людини — САЛ і овалбуміном — ОА за загальноприйнятими методиками) та на моделі гістамінового шоку у всіх згаданих лабораторних тварин. Негайний тип алергічної реакції (пухир типу кропив'янки) в шкірі відтворювали внутрішкірним введенням («лимонна корочка») 0,01 мл 0,1%-ного розчину гістаміну з дальшою реєстрацією всіх згаданих електрофізіологічних параметрів.

Результати досліджень

Після дво- триденної адаптації до експериментальної обстановки у кроликів (несенсibilізованих) багаторазово записували фонові ЕЕГ. У перші дні, в порівнянні з наступними, відзначене підвищення електричної активності і посилення реактивності. На спонтанній ЕЕГ реєструвались високоамплітудні коливання. При дії світла наростаючої яскравості відзначене почастищення ритму біопотенціалів та збільшення амплітуди коливань. Порогові зміни біопотенціалів виявлені на 4—5 сек дії світлового подразника. Засвоєння ритму світлових миготінь відзначене при яскравих світлових подразненнях.

На третій — четвертий день ЕЕГ характеризувались рівномірним ритмом з частотою 5—7 коливань на сек та з інтенсивністю від 60 до 70 мкв. Перші порогові зміни біопотенціалів у відповідь на світлове подразнення відзначались на 8—9 сек. Частота і амплітуда коливань від світла наростаючої яскравості змінювались мало, що вказувало на більш низьку реактивність кори головного мозку, тобто ЕЕГ перебували в межах норми.

У морських свинок на спонтанній ЕЕГ переважали коливання типу бета-ритму, тобто з частотою 15—20 коливань на сек і амплітудою до 50 мкв. Цей ритм часто нашаровувався на повільні коливання частотою 2—5 на сек, амплітудою до 70 мкв. Реакція на світловий подразник наставляла на 6—8 сек. Реактивність була низькою, зрідка — середньою.

Спонтанна ЕЕГ хом'яка характеризувалась частими ритмами типу піків, які нашаровувались на повільні коливання частотою 3—4 на *сек*, амплітудою до 10 *мкв*.

Перші порогові зміни на дію світлового подразника у хом'ячків відзначаються на 1—2 *сек*, що вказує на високу збудливість даного виду тварин.

Електрокардіограма у кролика характеризується порівняно високою частотою — 250—270 коливань на *хв*.

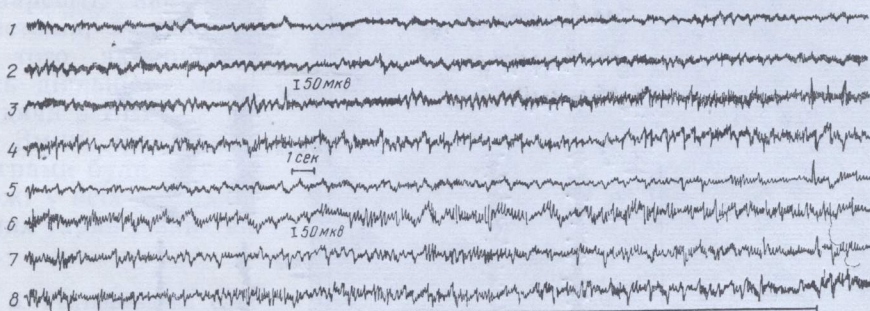


Рис. 1. ЕЕГ нормальної здорової морської свинки.

Користуючись стандартними прийомами ідентифікації, можна констатувати, що вісь серця відхилена ліворуч; інтервали (в середньому) становлять: $P-Q$ 0,1; QRS 0,04; $S-T$ на ізолінії, зубці T в стандартних відведеннях (крім aVR) позитивні.

У морських свинок частота збуджень ще більша — в середньому 300 на *хв*. Основні характеристики близькі до спостережуваних у кроликів, тільки інтервал $P-Q$ дещо менший (0,08—0,09 *сек*). Конфігурація кривої загалом схожа на ЕКГ кролика.

Електрокардіограма хом'ячків характеризується приблизно такою ж частотою, що й у морської свинки — близько 300 на *хв*. Зовнішній вигляд кривої в основних рисах схожий на ЕКГ інших лабораторних тварин, тривалість інтервалів і спрямованість сегментів ЕКГ близькі з параметрами ЕКГ морських свинок.

Спонтанні електроміограми у несенсибілізованих кроликів характеризувались низькою амплітудою потенціалів — у середньому 40 *мкв*, тривалістю 5—7 *мсек*. Відзначались переважно так звані «потенціали вколювання», ритм був швидко згасаючого характеру. Здебільшого спостерігались хвилі з невеликим (30% загальної амплітуди) початковим позитивним сегментом, що переходить безпосередньо у високий негативний. Поліфазії не відзначено.

У морських свинок електрична активність м'язів була вищою. Потенціали рухових одиниць за конфігурацією були аналогічні зареєстрованим у кроликів, проте амплітуда хвиль була вищою — до 100 *мкв*, тривалість у середньому становила 8,5 *мсек*. Ритм був постійного характеру, незатухаючим, з частотою 70—80 *гц*. Поліфазії також не відзначено (див. таблицю).

У іранських хом'ячків біоелектрична активність була також високою. Відзначені як переважно негативні хвилі, так і позитивні (швидкі, тривалістю не більше 8 *мсек*), нерідко спостерігалася поліфазія (до 15% усіх хвиль). Амплітуда коливань досягала 250—300 *мкв*, частота ритму 70—80 *гц*.

Як модель алергічної реакції негайного типу був використаний анафілактичний шок, викликаний внутрішнім введенням кроликам гіста-

міну. При цьому на ЕЕГ було відзначене різке зниження біоелектричної активності вже на 30—40-й сек, яке позначалося у зменшенні амплітуди до 25 мкВ, частота коливань наростала до 35 на сек. Згодом частота коливань знижувалась, активність протягом 10—15 сек згасала, крива

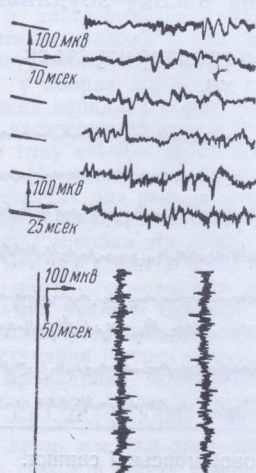


Рис. 2. ЕМГ морської свинки в апогеї розвитку сенсibiliзації ДНХБ.

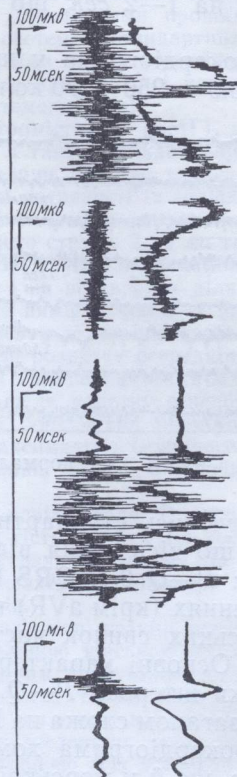


Рис. 3. ЕМГ морської свинки в процесі відтворення у неї анафілактичного шоку.

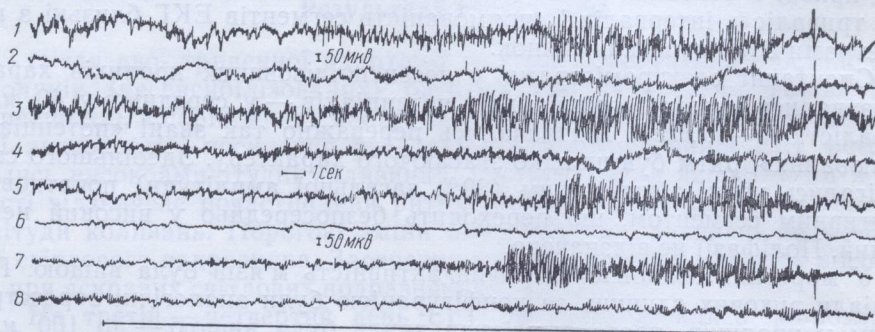


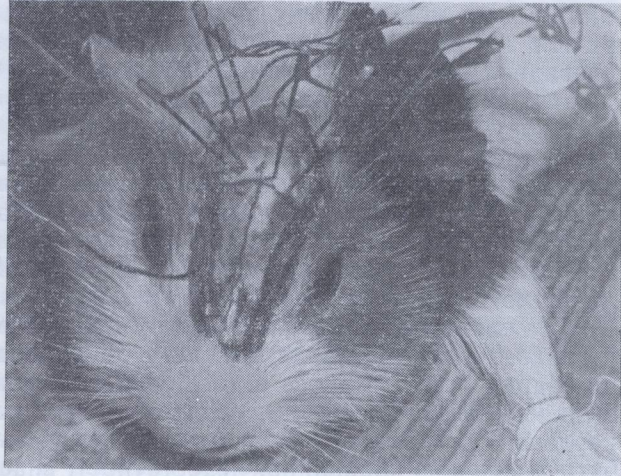
Рис. 4. ЕЕГ морської свинки КШАР на ДНХБ.

ставала монофазною і відповідною клінічній картині (асфіксія, судороги, загибель тварини), реєструвалось припинення діяльності мозку. Слід відзначити, що клінічна і біологічна смерть у досліджуваних випадках збігались за часом, з чого можна зробити висновок, що введений агент (гістамін) приводив до альтерації і загибелі нервової тканини. Аналогічна картина спостерігалась при анафілактичному шоку (викликаному гістаміном або ацетилхоліном) і у тварин інших видів.

В міру розвитку анафілактичного шоку на ЕКГ у тварин зареєстрована тахікардія, яка протягом 20—30 сек змінювалась на брадикардію. В деяких випадках з'являлись порушення ритму у вигляді політопної екстрасистології. Згодом з'являлись, як правило, порушення провідності (атріо-вентрикулярної, внутрішлунокової), знижувався вольтаж комплексу QRS і, нарешті, наставала асистолія, нерідко ще до того, як припинялась діяльність мозку (судячи з ЕЕГ).

Зміни електрокардіограми були загалом схожі у всіх досліджуваних тарин різних видів.

Рис. 5. Розташування електродів при реєстрації ЕЕГ у морської свинки на скальпованому черепі.



Електроміограми при анафілактичному шоку після внутрішнього введення гістаміну або ацетилхоліну характеризувались раннім (на 20-й сек) підвищенням біоелектричної активності: збільшувалась у два-три

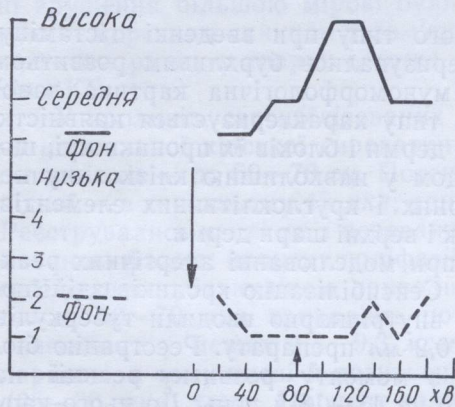


Рис. 6. Зміни збудливості і реактивності кори головного мозку морської свинки (за даними ЕЕГ) після повторної аплікації алергену (ДНХБ).
По вертикалі — реактивність (вгору), збудливість (вниз). Стрілкою, спрямованою вниз, позначено введення ДНХБ, стрілкою, спрямованою вгору — початок алергічної реакції.
По горизонталі — час у хв.

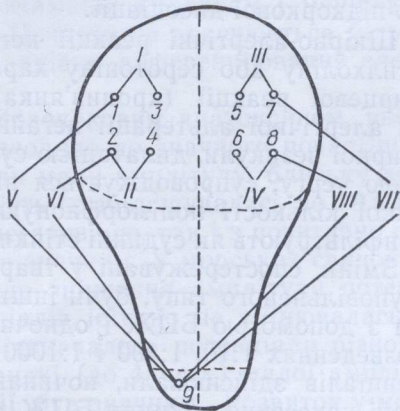


Рис. 7. Схема розташування електродів на черепі іранських хом'ячків, кроликів і морських свинок при реєстрації ЕЕГ.
Римськими цифрами позначені глибоко в кістці розташовані електроди, арабськими — поверхнево розташовані електроди (за атласом Філіппа).

рази амплітуда потенціалів, досягаючи у кроликів 120—150 мкв, у морських свинок 300 мкв і у хом'ячків 700—1000 мкв. Водночас скорочувалась тривалість потенціалів у середньому на 10—20% від вихідної. Збільшувалась частота ритму — до 90—100 гц. Згодом, через 30—40 сек

на цьому фоні з'являлись судорожні часті високоамплітудні м'язові скорочення. Крива запису в проміжках між приступами судорог виявляла схильність до поступового зниження амплітуди потенціалів, наростала поліфазія, тривалість потенціалів збільшувалась. Періоди судорог ставали короткі і рідкі. До моменту загибелі тварини біоелектрична активність м'язів припинялась; у деяких випадках реєструвались рідкі розрізнені потенціали у вигляді повільних позитивних хвиль, які свідчать, очевидно, про некробіотичні процеси в м'язі. Слід гадати, що спостережувані зміни, паралельні змінам у нервовій системі, залежать від різкого порушення функції її, зокрема трофічної.

Модель негайного типу алергічної реакції, викликаной внутрішкірним введенням гістаміну сенсibilізованим тваринам з утворенням пухиря, характеризувалась такими змінами. На ЕЕГ реєструвалось зниження електричної активності у вигляді зменшення амплітуди коливань і збільшення частоти, підвищувалась збудливість тварин. Ці зміни були аналогічними спостережуваним у тварин різних типів.

На електрокардіограмі тварин у процесі розвитку алергічної реакції негайного типу відзначається, по-перше, тахікардія. Водночас у частини тварин спостерігалось підвищення вольтажу комплексу *QRS* та зміщення сегмента *S—T* вниз. Це може бути пов'язане як з самою тахікардією (так званий «посттахікардічний синдром»), проте, це може бути й ознакою коронарної недостатності внаслідок спазму вінцевих артерій невrogenного походження або в силу уражуючої дії антигену.

Електроміографічні зміни при алергії негайного типу в даній моделі є наслідком функціональних змін у нервовій системі і полягають у збільшенні частоти потенціалів, деякому зменшенні їх тривалості, наростанні поліфазії — інакше кажучи, є відображенням виникаючої корково-підкоркової дисоціації.

Шкірно-алергічні реакції негайного типу при введенні гістаміну, ацетилхоліну або серотоніну характеризувались бурхливим розвитком пухирцевої реакції (кропив'янка). Імуноморфологічна картина даної зони алергічної альтерації негайного типу характеризується наявністю обширної везикули, дилатацією судин дерми і блоків їх проникності, що, в свою чергу, супроводжується виходом у навколишню клітковину невеликої кількості поліморфнонуклеарних і круглоклітинних елементів, які інфільтрують як судинні стінки, так і верхні шари дерми.

Зміни, спостережувані у тварин при моделюванні алергічних реакцій уповільненого типу, були іншими. Сенсibilізацію кроликів здійснювали з допомогою БЦЖ і одночасно внутрішкірно вводили туберкулін у розведеннях 1:10, 1:100 і 1:1000 по 0,2 мл препарату. Реєстрацію біопотенціалів здійснювали, починаючи з моменту розвитку реакції на шкірні нанесення вакцини БЦЖ тобто на 17—18-й день. До цього часу на місцях первинного нанесення вакцини з'являлась реакція, що полягала в розвитку гіперемії, іноді дуже слабкої, невеликої набрякlostі на місцях скарифікування, куди втирали вакцину.

До часу розвитку запалення на вакцинацію змінювалась біоелектрична активність кори головного мозку кроликів. Найбільші зміни відзначені у тих кроликів, у яких шкірні реакції були особливо чітко виражені. У цей період на спонтанній ЕЕГ у всіх кроликів, крім звичайного ритму 5—7 коливань на *сек*, інтенсивністю до 70 мкв, відзначено посилення повільних хвиль з частотою 2—3 коливання на *сек*, інтенсивністю до 200 мкв, з нашаруванням на них швидких коливань. Спостерігалось деяке підвищення збудливості і реактивності кори головного мозку. Порогові зміни біопотенціалів відзначені й на 3—4-й *сек* дії світлового подразника. Реактивність кори головного мозку була середньою.

Після згасання первинної реакції кроликів ревакцинували БЦЖ. Через 24 год після ревакцинації у всіх тварин на місцях повторного введення туберкуліну і нанесення вакцини БЦЖ з'являлись інфільтрат і гіперемія різного розміру. До моменту розвитку КШАР чітко визначались зрушення в біоелектричній активності кори головного мозку. У більшості тварин з менш розвиненою шкірною реакцією на спонтанній ЕЕГ в цей період посилювались повільні хвилі частотою 2—3 коливання на сек. Вони досягали інтенсивності 250—300 мкв. Спонтанна ЕЕГ у деяких кроликів практично не змінювалась. У всіх тварин відзначалось підвищення збудливості і реактивності кори. Порогові зміни в біопотенціалах реєструвались на 3—4-й сек дії світлового подразника.

У сенсibilізованих морських свинок при повторному нанесенні алергену розвивалась реакція уповільненого типу у вигляді гіперемії і набрякlostі на місцях нанесення ДНХБ. Через 24 год після нанесення алергену змінювалась спонтанна ЕЕГ кори головного мозку.

Реєструвались повільні коливання частотою 2—3 за сек з нашаруванням на них коливань типу піків. Перші порогові зміни відзначені на 1—2-й сек дії світлового подразника. Це свідчить про підвищення збудливості і реактивності кори головного мозку.

На електрокардіограмі у досліджуваних тварин спостерігались загалом аналогічні зміни, що складалися з появи тахікардії, яка скоро змінилась на брадикардію. В окремих випадках з'являлись порушення провідності у вигляді різного ступеня поперечної дисоціації. Нерідко на пізніх стадіях розвитку алергії уповільненого типу знижувався вольтаж шлуночкового комплексу; зміщувався інтервал $S-T$ вниз від ізолінії, тобто відбувались метаболічні зміни в міокарді, очевидно, в силу порушення його кровопостачання. Спостережувані електрокардіографічні зрушення більшою мірою були притаманні кроликам і меншою мірою — морським свинкам і хом'якам. Почасти це пояснюється більшою частотою ритму у тварин і, отже, складністю диференціювання елементів ЕКГ.

У кроликів, сенсibilізованих стафілококовим анатоксином, введення нормальної кінської сироватки приводило до значного почастищення потенціалів — до 60—70 μ в. Потенціали мали амплітуду, близьку до вихідної — в середньому 45 мкв; тривалість їх збільшувалась до 10,5 мсек. Реєструвались хвилі як з переважно негативною, так і з позитивно спрямованою фазою; процент поліфазії був значним. У морських свинок сенсibilізація туберкуліном приводила до зниження амплітуди потенціалів до 60—70 мкв, тривалість потенціалів істотно не змінювалась, залишаючись у межах 7,3—9,3 мсек. Відзначались потенціали різної полярності, в тому числі й позитивні швидкі (до 4 мсек) малої амплітуди (25—30 мкв) хвилі. Процент поліфазії був значним. Розвиток у морських свинок контактного дерматиту викликав менші зміни: амплітуда потенціалів була дещо більшою, ніж у інтактних тварин — у середньому 166 мкв, тривалість становила близько 9 мсек. Частота ритму була такою ж — 70—80 μ в, проте поліфазія відзначалась частіше. Тваринам з експериментальним контактним дерматитом провадили пригнічення запальної реакції з допомогою імунодепресантів — вінбластину або вінкристину. При цьому, поряд з клінічним ефектом від застосування цих препаратів, відзначена нормалізація електроміографічних показників: зростала амплітуда хвиль (у деяких випадках майже в два рази в порівнянні з періодом алергічної реакції), дещо знижувалась їх тривалість, зменшувалась частота ритму і кількість поліфазних комплексів. Можна сказати, що за ЕМГ оцінкою, вінбластин має дещо більшу активність.

На моделі алергічної реакції уповільненого типу у хом'яків на ЕМГ спостерігалось також помірне зниження амплітуди потенціалів до 200—250 мкВ у середньому, зменшувалась також середня тривалість хвиль до 7,3—7,5 мсек. Частота ритму, як правило, зростала, проте в окремих випадках відзначено її зниження. Поліфазія була виражена досить помірно.

Отже, комплексне вивчення електрофізіологічних показників при алергії уповільненого типу виявило, по-перше, значні зміни функції центральної нервової системи, зміни в серці, пов'язані також і з невrogenними змінами. Зареєстровані зміни ЕМГ можна вважати наслідком як первинно нервових порушень рефлексорного характеру, так і, можливо, результатом уражуючої дії антигену безпосередньо на м'язову тканину (збільшення процента поліфазії, зміна тривалості потенціалів, тобто часу де- і реполяризації, значні коливання амплітуди окремих хвиль).

Уповільнена гіперчутливість у вигляді контактних шкірно-алергічних реакцій характеризувалась візуально — наявністю бурувато-червоної папули з набряком у центрі і петехіальними осередками геморагічного некрозу в центрі (на 3,0 за [21]). Імуноморфологічна ідентифікація осередків специфічної (алергічної) альтерації дозволила встановити мононуклеарну інфільтрацію у верхніх шарах шкіри (в підепітеліальній ділянці), утворення вакуолей в епітелії («спонгіоз» Ваксмана), десквамацію епідермісу, інфільтрацію судинної стінки круглоклітинними елементами.

При інгібіції КШАР вінкристином і вінбластином морфологічна картина шкіри нагадує спостережувану у здорових, інтактних тварин [3, 4].

Отже, велика кількість експериментальних спостережень дозволила встановити різного ступеня порушення центральної нервової системи, серцево-судинної системи і нервово-м'язового апарата. Ця обставина підтверджує уявлення про системний характер патологічного процесу при алергічних реакціях негайного та уповільненого типів, які не обмежуються зовнішніми шкірними проявами.

Крім теоретичного інтересу ці дані мають і певне практичне значення, сприяючи проведенню диференціовальної, більш раціональної терапії, що включає вітамінні, кардіотонічні засоби та препарати, що усувають нервову дисфункцію. Значний інтерес становить можливість клінічного застосування імунодепресантів типу вінбластину або вінкристину, які виявляють чіткий позитивний ефект в експерименті. Є всі підстави гадати, що поєднання такого роду засобів із звичайно застосовуваними в алергологічній практиці ліками привело б до позитивних результатів.

Висновки

1. Електрофізіологічні методи (ЕЕГ, ЕКГ, ЕМГ) дозволяють виявити функціональні зміни реактивності тварин з експериментальними алергозами.

2. В період алергічної реакції негайного та уповільненого типів відзначається зміна реактивності кори головного мозку за даними ЕЕГ.

3. В апогеї розвитку алергічних реакцій негайного та уповільненого типів спостерігаються порушення збудливості, провідності і метаболізму міокарда (за даними ЕКГ).

4. Електроміографічні дослідження констатують порушення іннервації (і трофічної функції провідників) та, очевидно, наявність специфічної альтерації м'язової тканини алергенами.

5. Електрофізіологічні дані, що характеризують зміну реактивності при розвитку експериментального алергозу, спостерігались одночасно і паралельно з імунологічними ознаками специфічної альтерації.

Література

1. Абиндер А. А., Филимонов В. Г.— В сб.: Труды I ММИ, 1966, 45, 23.
2. Адо А. Д., Ерзина и др.— В кн.: Аннотация научных работ за 1957, М., 1958, I, 2, 11.
3. Адо В. А.— Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол., 1972, 7, 122.
4. Адо В. А.— Фармакол. и токсикол., 1972, 1, 71.
5. Кудиненко И. М.— Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол., 1939, 4, 76.
6. Кудиненко И. М.— В кн.: Рефераты и научные работы мед. ф-та Ужгород. ун-та, Львов, 1957, I, 25.
7. Логинюв А. В.— Дифференцированный метод исслед. функц. нарушений нервно-сосуд. сист. кожи при дерматозах. Автореф. дисс., Л., 1946.
8. Малова А. В.— В сб.: Труды Астрахан. мед. ин-та, 1956, XII, 2, 185.
9. Малыкин Р. Я., Большакова Г. М.— Вестн. дерматол., 1953, 3, 6.
10. Меделяновский А. Н.— В кн.: Краткие реф. докл. I научн. конфер. аспирантов и ординаторов I ММИ, М., 1957, 46.
11. Меделяновский А. Н.— О некоторых механизмах изменения функций сердца при сенсibilизации и анафилактическом шоке. Автореф. дисс., М., 1959.
12. Никитин А. И.— Физиол. журн. СССР, 1940, XXVIII, 394, 4.
13. Подвысоцкая О. Н.— Вестник дерматол., 1952, 4, 3.
14. Подвысоцкая О. Н. (ред.) — Проблемы функционального направления в дерматол., М., 1954.
15. Сиротинин Н. Н.— В кн.: Основы и достижения соврем. мед., Харьков, 1934, 2, 29.
16. Смилов Н. С., Ганюшина Е. Х., Большакова Г. М. и др.— В кн.: Актуальные вопросы патогенеза и терапии кожных и венерич. забол., М., 1965, I, 23.
17. Толпегина Т. Б.— К патогенезу брадикардии при брюшном тифе. Автореф. дисс., Казань, 1951.
18. Толпегина Т. Б.— Архив патологии, 1952, I, 31.
19. Хрунова А. П., Ангелова В. С.— Вестник дерматол., 1963, 5, 7.
20. Benacerraf B., Gell P.— Immunology, London, 1959, 2, 53.
21. Cohen H.— Isr. J. Med. Sci., 1966, 2, 37.
22. Doerr R.— Allergie und Anaphylaxie, 1929.
23. Frey J., De Weck A., Geleick H.— Int. Arch. All., 1964, 30, 1, 17.
24. Hoefel D., Kohlrausen A.— Klin. Wschr., 1922, 1893.
25. Koch F.— (Z. Haut u. Geschl.-Kr., 1951, 26, 374.
26. Königfeld H., Oppenheimer F.— Klin. Wschr., 1922, 17.
27. Lecomte J.— Acta Allergol., 1958, 12, 5, 43.
28. Macher E., Chase W.— J. exp. Med., 1969, 29, 1, 7.
29. Mikulicich G.— J. Allergy, 1951, 22, 3, 249.
30. Spier H.— Med. Klin., 1953, 48, 1609.
31. Wilcox H., Andrus E.— J. exp. Med., 1938, 67, 169.

Надійшла до редакції
1.III 1973 р.

ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDY OF ALLERGOSIS IN EXPERIMENT

V. A. ADO

Research Allergological Laboratory, Academy of Medical Sciences, USSR, Moscow

Summary

The own data are presented on the electroencephalographic, electromyographic and electrocardiographic reactivity of rabbits, Iran hamsters and guinea pigs with the induced allergosis to high-molecular and low-molecular chemical sensitizers. The immunomorphological identification of foci of specific alteration (allergic) was performed simultaneously and in parallel. Possibility of recording the inhibitory effect of cytostatics vincristin and vinblastin on the allergic reactions in animals was studied in experiment

ЗАСТОСУВАННЯ АЛЕРГЕНІВ З ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН ЯК АНТИГЕНІВ В ІМУНОЦИТОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОСЕРОЛОГІЧНИХ РЕАКЦІЯХ

Н. Р. Поляк, П. В. Козинцева

*Алергологічне відділення Всесоюзного інституту гігієни і токсикології пестицидів,
полімерних та пластичних мас МОЗ СРСР, Київ*

При розробці методу здобуття ряду алергенів з хімічних речовин у нашому відділенні брали до уваги гранично допустимі концентрації (ГДК) для цих речовин в повітрі робочої зони, а також можливість застосування тих чи інших [2, 10] розчинників.

Основним у механізмі алергічних реакцій є приєднання алергену до антитіл, які знаходяться на різних клітинах. Серед них слід відзначити тучні клітини пухкої сполучної тканини, клітини ендотелію кровоносних капілярів, базофіли, лімфоцити крові тощо [1, 14, 16, 17, 18].

Після приєднання антигену (алергену) до антитіла, зв'язаного з клітиною, в ній порушуються процеси обміну речовин, що веде до її більшого або меншого пошкодження.

В літературі є дані про широке застосування реакції дегрануляції базофілів при виявленні сенсibiliзації до пеніциліну [20], до пилку різних рослин [9, 21], при лікарській алергії [13, 19, 21], а також до різних харчових продуктів, медикаментів.

Значна роль визнається і за реакцією дегрануляції тучних клітин при діагностиці полінозів [5].

Досить широке застосування знайшла зараз реакція бласттрансформації лімфоцитів у культурі тканин, що являє одну з основних моделей для цитогенетичних, вірусологічних та імунологічних дослідів [3, 11].

При діагностиці алергічних захворювань важливу роль відіграє виявлення преципітуючих та неприціпітуючих антитіл до того чи іншого антигену за допомогою реакцій Уанье та Ніколаєва [7, 12]. Ці методи застосовувались рядом авторів при вивченні різних клінічних проявів алергії до лікарських речовин [8].

В зв'язку зі збільшенням кількості алергічних захворювань, зумовлених широким застосуванням різних хімічних речовин в промисловості, побуті та сільському господарстві, розробка комплексу специфічних алергологічних досліджень з використанням хімічних речовин як антигенів, набуває особливо важливого значення.

Завданням цієї роботи була спроба введення деяких хімічних речовин у певних концентраціях до реакції дегрануляції тучних клітин, базофілів, бласттрансформації лімфоцитів, реакції Уанье, Ніколаєва.

Введення в імунологічні реакції як антигенів хімічних речовин має обов'язково відповідати таким вимогам: 1) в цитологічних реакціях самі розчини хімічних речовин в обраних концентраціях не повинні викликати пошкодження клітин; 2) при наявності в сироватці відповідних антитіл, створений комплекс антиген—антитіло викликає пошкодження клітин або трансформацію; 3) розчин хімічної речовини, який застосовується як антиген, повинен бути прозорим, не мати кольору; 4) при наявності

в сироватці, плазмі крові антитіл до даного антигену введення останнього в реакцію Уанье викликає помутніння розчину.

Як антигени, нами були застосовані такі речовини: 0,005% -ний розчин гігроміцину, 0,5% — капролактаму, 0,2% — формальдегіду, 0,05% — фітобактеріоміцину, 0,0007% — цираму, 0,07% — ДЛТ, 0,1% — дибутилфталату, 1% — малеїнового ангідриду, 0,3% — метафенілен- і метатолуїлендіамінів, 0,1% — хлораміну, 1% -ний розчин поліхлорпінену.

Згадані хімічні речовини знаходять широке застосування в народному господарстві як пестициди, інгредієнти гуми, пластичних мас.

Методика досліджень

У наведених концентраціях досліджували хімічні речовини були введені у згадані імунотологічні та імуносерологічні реакції. Так, в реакцію дегрануляції тучних клітин [4] алерген в кількості 0,05 мл наносився на два скла, заздалегідь забарвлених 0,3% -ним спиртовим розчином нейтрального червоного: в одному випадку в комплексі з сироваткою хворого та перитонеальною рідиною щура, в другому — тільки з перитонеальною рідиною щура (контроль на антиген). Так само ми поводились при вивченні розчинів хімічних речовин в реакції дегрануляції базофілів, проте як клітинний субстрат було застосовано базофіли кролика [20]. Результати цих реакцій після 10 хв перебування препаратів у термостаті при температурі 37° С.

Для постановки реакції бласттрансформації лімфоцитів застосували методику [6]. В цій реакції так само, як і в реакціях дегрануляції тучних клітин та базофілів, в одну пробу додавали тільки сироватку, а в другу — сироватку і алерген.

Третім варіантом проб реакції бласттрансформації лімфоцитів були наперед відомі позитивні проби з фітогемаглютиніном. Оцінку реакції проводили після 72 год експозиції після посіву лімфоцитів.

При застосуванні реакції Уанье до 1,7 мл плазми додавали послідовно по 0,1 мл досліджуваного розчину алергену з тієї чи іншої хімічної речовини, починаючи з розведення 1 : 15 360 до 1 : 30. Після кожного додавання суміш змішували. Через 1,5—2 хв вимірювали оптичну щільність середовища на фотоелектроколориметрі з нефелометром (ФЕК-Н-56). При досліджуванні тієї чи іншої плазми реакцію Уанье паралельно ставили з двома-трьома контрольними хімічними речовинами (хворий, плазму якого досліджували, не мав контакту з цими речовинами, та етіологічним фактором його алергічної патології вони не могли бути) та з розчинником, на якому цей алерген був виготовлений.

Аналогічно ставили реакцію Ніколаєва при вивченні розчинів хімічних речовин. В кожному досліді на сироватці донорів відтитровували насиченим розчином сірчанокислого амонію всі досліджувані антигени з хімічних речовин (при одночасному використанні в реакції) по відношенню до контрольного хімічного алергену, отже, і один до іншого. З цією метою в ряд пробірок з 1 мл сироватки крові донора, розведеної 1 : 10, додавали по 0,1 мл розчинів згаданих хімічних речовин. Після 4—5 хв перемішування вмісту пробірок в кожну додавали по 0,1 мл насиченого розчину сірчанокислого амонію. Суміш добре струшували і знову додавали 0,1 мл осаджувача. Цю маніпуляцію повторювали до того, як з'являлась легка муть, що не зникала при струшуванні. Розчини з тест-антигенів вважали придатними для використання їх в осадовій реакції виявлення неприципітуючих антитіл до хімічних речовин в тому разі, коли кожен з них у суміші з сироваткою донора давав однакове помутніння по відношенню до контролю при однаковому додаванні кількості сірчанокислого амонію.

Титром сироватки обчислювали її кінцеве розведення, яке в суміші з тест-антигеном з хімічних речовин давало в порівнянні з контролем виражене помутніння. Як антиген в реакцію також паралельно вводили хімічні речовини, які були етіологічним фактором захворювання, та індиферентні хімічні речовини.

Результати досліджень

Згадані розчини хімічних речовин були введені в 210 проб реакції дегрануляції тучних клітин. В середньому процент дегрануляції тучних клітин становив $8,3 \pm 0,2$. Позитивною вважали реакцію, коли процент дегранульованих тучних клітин становив 10% і більше. Отже обрані нами концентрації хімічних речовин самі не пошкоджують клітини. Коли порівняти ці дані з показниками, одержаними в дослідних спробах, де крім перитонеальних клітин щурів та алергену додається і сироватка хворих, які мають контакт з цими речовинами і сенсibilізовані ними, то

виявиться, що процент пошкоджених клітин складає в середньому $17,9 \pm 0,5$. Різниця між середнім значенням процента дегранульованих клітин в дослідних зразках та контрольних на антиген достовірна.

Всього проведено 138 проб реакції дегрануляції базофілів із згаданими розчинами хімічних речовин. У відповідності з методикою, позитивними вважають реакції, коли з 20 підрахованих базофілів хоч два пошкоджені. Проведені досліді показали, що в пробах, де в реакцію був введений тільки алерген, кількість пошкоджених клітин становила в середньому $1,8 \pm 0,086$, тобто реакція — негативна, а в пробах, де була введена також і сироватка, де могли утворюватись комплекси антиген — антитіло, кількість ушкоджених клітин була майже в два рази вища, а саме — $3,27 \pm 0,1$.

Такі ж результати були одержані при аналізі даних реакції бласт-трансформації лімфоцитів. Коли в контрольних пробах на алерген трансформувалося у середньому тільки $2,36 \pm 0,14\%$ клітин (реакція негативна), то в дослідних пробах процент трансформованих клітин був майже в чотири рази більший, складаючи в середньому $8,42 \pm 0,46$ (виражена позитивна реакція). В пробах з фітогемаглютиніном трансформуюча реакція була ще більш виражена. Процент бластів у цих пробах становив у середньому $12,62 \pm 1,28$.

Згадані розчини хімічних речовин були введені в 142 проби реакції Уанье, із застосуванням крові хворих, які контактують з тією чи іншою хімічною речовиною, причому в 116 випадках була взята кров хворих з алергічною патологією відповідної хімічної етіології, а в 26 хворих з неалергічними хворобами.

При порівнянні результатів першої та другої групи дослідів виявилось, що в 93 випадках з 116 були визначені циркулюючі преципітуючі антитіла до відповідної хімічної речовини, а в осіб другої групи у 14 з 26.

Цікаво, що при постановці реакції з неконтактною хімічною речовиною, а саме в тих випадках, коли ця речовина не могла бути етіологічним фактором алергічної патології, реакція в жодному випадку не була позитивною. Дані цитологічних дослідів та реакції Уанье оброблені статистично. Для визначення достовірності середніх значень застосовувався критерій Ст'юдента. У всіх групах значення середньої ряду було типовим. Різниця між середнім значенням груп була достовірна. У всіх випадках $p < 0,05$.

Досліджені розчини хімічних речовин були введені в реакцію Ніколаєва. Для проведення цих дослідів використали сироватки 65 хворих з алергічною патологією. При порівнянні титрів непреципітуючих антитіл, що були визначені реакцією Ніколаєва, в дослідженнях із застосуванням хімічних речовин, які були етіологічним фактором захворювання та з застосуванням індиферентних хімічних речовин виявилось, що ряд титрів не мають нормального розподілу, завдяки цьому ми перетворювали в нормальний ряд, аналізуючи логарифм титру.

Логарифм середнього титру ($M \pm m = 1,643 \pm 0,0277$) для першої групи дослідів, логарифм середнього титру для другої групи ($M \pm m = 1,2187 \pm 0,00512$). t — по Ст'юденту = 15,0; $p < 0,0001$.

Отже, проведені досліді показують, що ряд хімічних речовин у визначених концентраціях може бути введений в деякі імуноцитологічні та імуносерологічні реакції як антигени.

Література

1. Бернет Ф.— Клеточная иммунология, М., 1971.
2. Вольнова Г. М., Зинченко Д. В., Кузнецова Л. И., Поляк Н. Р.— Гигиена труда и профзабол., 1973, 4.
3. Гольдман И. Л., Золотарев В. М.— ДАН СССР, 1968, 179, 3, 709.
4. Зеличенко Л. И.— В сб.: Вопросы соврем. аллергол., М., 1969, 78.
5. Зеличенко Л. И., Ишимова Л. М.— В кн.: Матер. конф. патофизиол. Львов, 1967, 52.
6. Когосова Л. С., Чернушенко Е. Ф.— Пробл. туберк. 1970, 4, 75.
7. Николаев А. И.— Бюлл. exper. биол. и мед., 1959, 12, 79.
8. Николаев А. И., Усманова И. Я.— Лабораторное дело, 1971, 11, 676.
9. Польшер А. А.— Терапевт. архив. 1968, 2, XL, 103.
10. Поляк Н. Р., Вольнова Г. М.— В сб.: Труды Всес. конф. по пробл. «Клинич. патол. химич. этиол.», К., 1972, 173.
11. Самойлина Н. А.— Лабораторное дело, 1970, 8, 455.
12. Уанье Р.— В кн.: Аллергия к лекарственным веществам, М., 1962, 176.
13. Gordon V.— Ann. Allergy, 1966, 24, 171.
14. Juhlin L., Westphal O.— Acta Derm. Venerol., 1962, 42, 273.
15. Krabis L., Whiney T., Secks H.— J. Allergy, 1965, 36, 23.
16. Motá J.— Brit. J. Pharm., 1957, 12, 453.
17. Mota J.— Nature, 1960, 186, 245.
18. Mota J.— Immunology, 1964, 7, 681.
19. Klopstock A., Schwartz J., Crienberg G.— Med. J., 1962, 21, 216.
20. Shelley W., Juhlin L.— Blood, 1962, 19, 208.
21. Sidi E., Reinberg A., Gerbis P.— Press Med., 1963, 71, 56, 2777.

Надійшла до редакції
5.IX 1973 р.

USE OF ALLERGENS FROM CHEMICAL SUBSTANCES AS ANTIGENS IN IMMUNOLOGICAL AND IMMUNOSEROLOGICAL REACTIONS

N. R. Polyak, P. V. Kozintseva

*Allergological Department, All-Union Research Institute of Toxicology
and Hygiene of Pesticides, Polymers and Plastics, Ministry of Public Health, USSR, Kiev*

Summary

The task of the research was an attempt to use certain concentration of different chemical substances in immunological reactions. The results obtained give the reason for considering the attempt to be expedient.

ВСМОКТУВАЛЬНА ДІЯЛЬНІСТЬ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ПІСЛЯ ЧАСТКОВОЇ РЕЗЕКЦІЇ ПЕЧІНКИ

Нгуєн Тай Лионг

Кафедра фізіології людини і тварин Одеського університету

Функція печінки тісно пов'язана з діяльністю всього травного тракту. Проте до останніх років питання про взаємозв'язок між печінкою та резорбтивним апаратом кишечника недостатньо досліджувалось.

В літературі є поодинокі і суперечливі відомості про резорбтивну діяльність тонкого кишечника при захворюванні печінки. Так, одні дослідники [17, 18] не виявили порушення всмоктувальної функції кишечника при цирозах печінки і гепатиті, інші, навпаки, показали, що при захворюванні печінки (при гепатитах, холангіогепатитах, при портальному цирозі печінки, при цирозах з асцитом) порушується резорбтивна діяльність тонкого кишечника [1, 4, 8, 10, 13, 14, 16]. Питання про механізм регуляції процесів всмоктування в кишечнику при патології печінки залишається досі невивченим.

Оскільки питання про резорбтивну діяльність кишечника при частковій резекції печінки майже зовсім не висвітлене в літературі, ми розробляли це питання в експерименті.

Методика досліджень

Досліди проведені на собаках з ізольованою петлею порожньої кишки за Тірі. Вивчали всмоктування 7%-ного розчину глюкози, підігрітої до 37° С, яку вводять у петлю кишки на 30 хв. Про всмоктування цукру судили за різницею між кількістю введеної і виведеної з петлі кишки глюкози. Вміст цукру в розчинах визначали рефрактометричним методом. Резорбцію глюкози вивчали в нормі, після резекції печінки і в наступний період до повного відновлення резорбтивної функції кишечника. В наших дослідях видаляли 30% тканини печінки методом електрорезекції. Процентне співвідношення ваги резексованої ділянки до загальної ваги печінки визначали за загальною формулою:

$$X = \frac{A}{0,035} \times 100, \text{ де } X — \text{досліджувана величина, } A — \text{вага тварини, } 0,035 — \text{константа.}$$

Вагу печінки приймали за 3,5% від загальної ваги тварини [5].

Паралельно з дослідженням всмоктування вимірювали біоелектричну активність слизової оболонки кишечника (БЕПК) з допомогою електрогастрографа ЕГГ-3, біоелектричну активність кори головного мозку (ЕКоГ) з допомогою електроенцефалографа ЕЕГ-4. Для оцінки стану організму тварини після резекції печінки досліджували білкові фракції сироватки крові методом електрофорезу на папері. Вивчали також картину периферичної крові та вміст залишкового азоту крові.

Усього проведено 248 дослідів і аналізів на двох собаках.

Результати досліджень

Результати наших досліджень показали, що після видалення 30% тканини печінки резорбтивна діяльність тонкого кишечника пригнічується. Наприклад, з петлі кишки собаки Бети в нормі за 30 хв всмоктувалось $69,95 \pm 2,8\%$ введеної глюкози (коливання від 62,74 до 88,29%); після часткової резекції печінки всмоктування глюкози знизилось до $42,54 \pm 3,9\%$ (коливання від 18,40 до 67,46%; $p < 0,001$). Помітне зменшення всмоктування глюкози спостерігається з шостого дня після опе-

рації. Максимальне зниження всмоктування глюкози відзначене на 18–20 день після часткової резекції печінки. Відновлення резорбтивної діяльності кишечника відбувається наприкінці першого місяця після оперативного втручання.

Аналогічні результати були одержані у іншого собаки. У Пальми після часткової резекції печінки всмоктування глюкози в кишечнику знижується з $72,41 \pm 3,9$ до $47,8 \pm 2,5\%$ ($p < 0,001$).

Отже, після часткової резекції печінки у всіх піддослідних тварин всмоктування глюкози з петлі кишки статистично достовірно знизилось. Відновлення резорбтивної функції кишечника наставало через 25–28 днів після оперативного втручання (рис. 1).

Біоелектрична активність слизової оболонки кишечника після часткової резекції печінки пригнічується. Це пригнічення БЕПК проявлялось у зменшенні

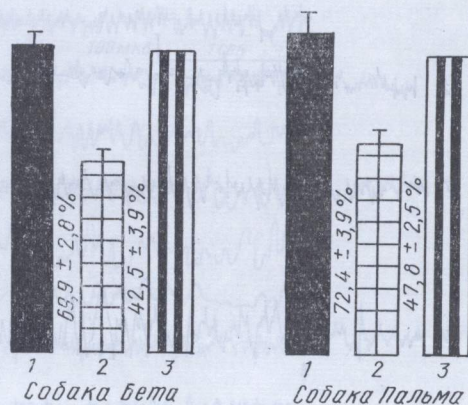


Рис. 1. Всмоктування глюкози в тонкому кишечнику у собак після часткової резекції печінки.

1 — норма, 2 — після часткової резекції печінки, 3 — відновлення.

амплітуди і частоти коливань. У собаки Бети амплітуда БЕПК знижується з 0,1–3,0 до 0,1–1,5 мв, частота — з 6–8 до 1–3 кол/хв. У собаки Пальми до резекції печінки на фоні резорбції глюкози БЕПК характеризувались такими показниками: амплітуда становила 0,2–3,0 мв, частота 5–8 кол/хв; після часткової резекції печінки амплітуда становила 0,1–2,0 мв, частота 2–5 кол/хв. Наприкінці місяця після операції, тобто в період відновлення функції всмоктування, амплітуда становила 0,2–3,0 мв, частота 6–8 кол/хв (рис. 2).

Отже, після часткової резекції печінки у всіх піддослідних тварин біоелектрична активність слизової оболонки кишечника пригнічується. Це свідчить про те, що часткова резекція печінки призводить до ослаблення діяльності натрієвого насоса епітеліальних клітин слизової оболонки кишечника.

Одержані нами дані про стан резорбтивного апарата кишечника після часткової резекції печінки підтверджують уявлення про тісний взаємозв'язок між печінкою і резорбтивним апаратом кишечника.

Слід відзначити, що біоелектрична активність слизової оболонки кишечника змінюється при зміні функціонального стану печінки, а з іншого боку, як показали літературні дані, біоелектрична активність печінки змінюється при порушенні функціонального стану шлунково-кишкового тракту [9]. Отже, між печінкою і резорбтивним апаратом кишечника встановлюються постійні рефлекторні зв'язки, які забезпечують робочий рівень транспортних систем кишечника у відповідності з функціональною діяльністю печінки.

Дослідження біоелектричної активності кори головного мозку показали, що після часткової резекції печінки біопотенціали головного мозку пригнічуються. В перші дні після операції особливих змін ЕКоГ не відзначається, але наприкінці першого тижня спостерігається реакція уповільнення ритмів ЕКоГ і виникнення повільних дельта-подібних хвиль.

На 9-й і 12-й день на електрокортикограмі реєструвались потенціали низького вольтажу. В лобній області відзначалась реакція десинхронізації біоелектричної активності. Відновлення біопотенціалів кори головного мозку до вихідних показників спостерігалось через 24—25 днів після часткової резекції печінки.

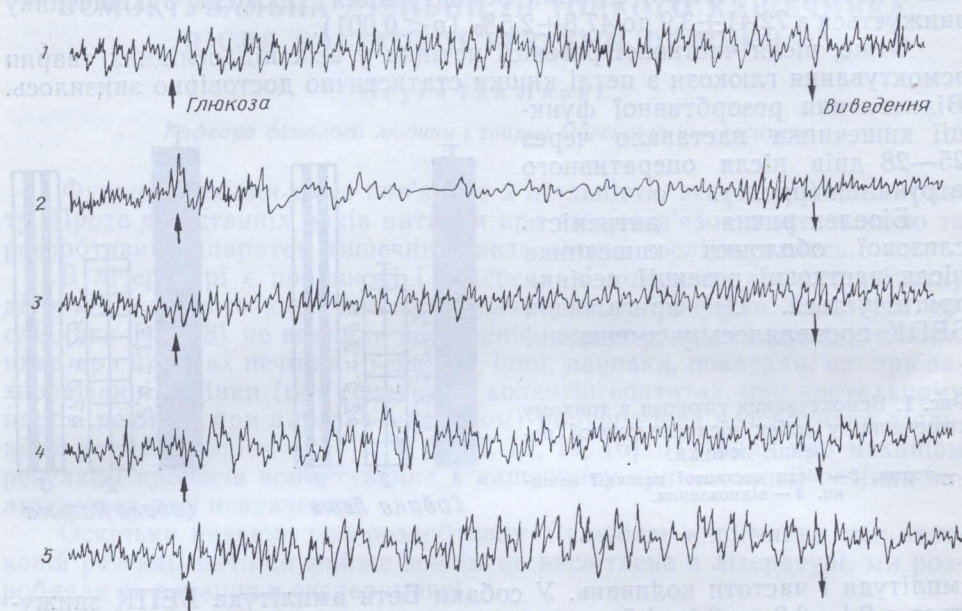


Рис. 2. Біоелектрична активність слизової оболонки кишечника у собаки Бети до і після часткової резекції печінки.

1 — норма, 2, 3 — після часткової резекції печінки. 4, 5 — у період відновлення резорбтивної функції кишечника. Стрілками позначено момент введення і виведення досліджуваного розчину глюкози з петлі кишки.

Наводимо протокол одного з дослідів.

Рис. 3, А: ЕКоГ собаки Бети в нормі, до резекції печінки. В лобній області амплітуда становила 72,0 мкв, частота 29—31 кол/сек. У тім'яний — амплітуда 70 мкв, частота 30—36 кол/сек. У потиличний — амплітуда 56 мкв, частота 26—32 кол/сек. У скроневій — амплітуда 60 мкв, частота 23—25 кол/сек. Отже, на ЕКоГ реєструвались швидкі потенціали, бета-подібні ритми.

Рис. 3, Б: ЕКоГ на сьомий день після часткової резекції печінки. В лобній області — амплітуда 180 мкв, частота 72—12 кол/сек. У тім'яний — амплітуда 200 мкв, частота 6—7 кол/сек. У потиличний — амплітуда 150 мкв, частота 5—6 кол/сек. У скроневій — амплітуда 110 мкв, частота 5—6 кол/сек. На ЕКоГ з'являються дельта-подібні ритми.

Рис. 3, В: ЕКоГ на 12-й день після часткової резекції печінки. В лобній області — амплітуда 30 мкв, частота до 50 кол/сек. У тім'яний — амплітуда 20 мкв, частота 30—33 кол/сек. У потиличний — амплітуда 20 мкв, частота 21—30 кол/сек. У скроневій — амплітуда 15 мкв, частота 20—22 кол/сек. На ЕКоГ реєструвались потенціали низького вольтажу. В лобній області відзначалась реакція десинхронізації.

Рис. 3, Г: ЕКоГ на 25-й день після часткової резекції печінки. В лобній області — амплітуда 70 мкв, частота 27 кол/сек. У тім'яний — амплітуда 75 мкв, частота 26—29 кол/сек. У потиличний — амплітуда 60 мкв, частота 26—30 кол/сек. У скроневій — амплітуда 50 мкв, частота 26—29 кол/сек.

Отже, до 25 дня ЕКоГ повертається до вихідного ритму, на ній знову з'являються швидкі потенціали, бета-подібні ритми.

Таким чином, часткова резекція печінки викликає пригнічення ЕКоГ. У період зменшення всмоктування глюкози в тонкому кишечнику спостерігається реакція уповільнення ЕКоГ, зниження амплітуди коливань біо-

електричних хвиль. В лобній області відзначається реакція десинхронізації ЕКоГ. Відновлення ЕКоГ відбувається одночасно з відновленням резорбтивної функції кишечника.

Слід відзначити, що зрушення в ЕКоГ при зміні діяльності печінки і жовчних шляхів в літературі мало описані. Відомо, що при токсичному ураженні печінки чотирехлористим вуглецем (CCl_4) у собак спостері-

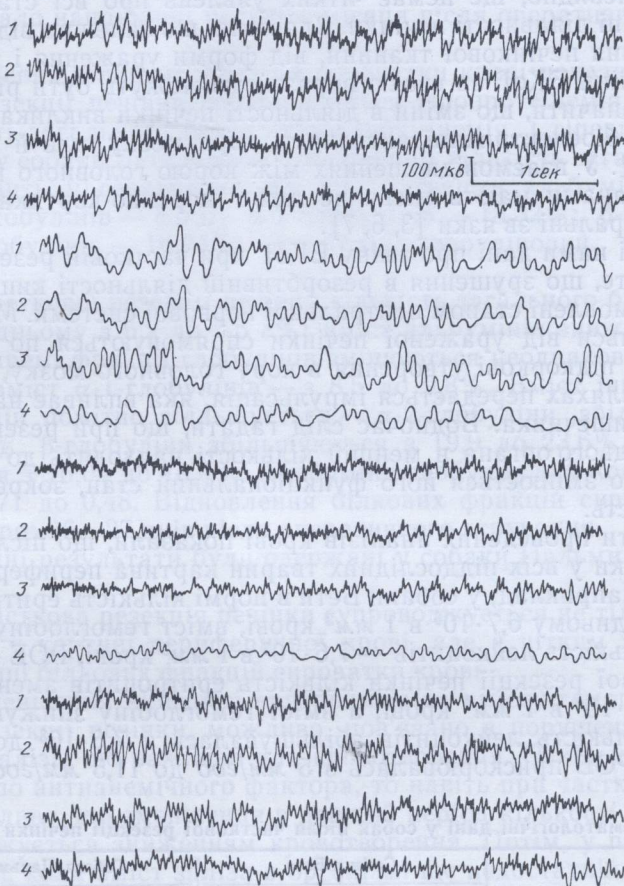


Рис. 3. Біоелектрична активність кори головного мозку собаки Бети до і після часткової резекції печінки.

А — норма, Б — на сьомий день після часткової резекції печінки, В — на 12-й день, Г — на 25-й день. 1 — лобна область, 2 — тім'яна, 3 — потилична, 4 — скронева.

гається уповільнення основного ритму і тенденція до підвищення реактивності коркових відповідей на ефективні подразнення (звукові, температурні). При повторних введеннях гепатотоксичної речовини спостерігається значна депресія ЕКоГ, що полягає в зменшенні амплітуди і частоти основного ритму, появі патологічних хвиль, і ослаблення реактивності нервової тканини. Триразове введення CCl_4 супроводжується ще більш виразним пригніченням ЕКоГ як лобної, так і потиличної області кори головного мозку та появою пароксизмів гіперсинхронних потенціалів і, нарешті, зміною відповідної реакції мозку на подразники. Після чотирі—п'ятиразового введення CCl_4 відзначено уповільнення потенціалів.

лів, уповільнена дизритмія з тенденцією до десинхронізації та схильність ЕКоГ до спонтанної депресії. В періоді репарації на 20—25 добу після припинення введення CCl_4 спостерігалось відновлення ЕКоГ із зворотною послідовністю розвитку її зміни [12].

Отже, зміни в діяльності печінки викликають зрушення біоелектричної активності кори головного мозку.

Тепер, очевидно, ще немає чітких уявлень про всі стадії зрушень ЕКоГ при зміні діяльності печінки. Здається, що залежно від сили й якості подразнення печінкової тканини, від форми ураження і захворювання печінки зміни ЕКоГ за своєю виразністю можуть бути різними.

Слід відзначити, що зміни в діяльності печінки викликають не тільки зрушення біоелектричної активності кори мозку, але й підкоркових утворень [11]. У взаємовідношеннях між корою головного мозку з внутрішніми органами мають місце не лише кортико-кортикальні, але й кортико-вісцеральні зв'язки [3, 6, 7].

Одержані нами дані про зміну ЕКоГ при частковій резекції печінки свідчать про те, що зрушення в резорбтивній діяльності кишечника певною мірою зумовлені станом центральної нервової системи. Можливо, що нервові імпульси від ураженої печінки спрямовуються по аферентних шляхах через підкоркові утворення в кору головного мозку, а звідти по еферентних шляхах передається імпульсація, яка впливає на резорбтивний апарат кишечника. Водночас слід гадати, що при резекції печінки імпульси від цього органа в меншій кількості надходять до кишечника, внаслідок чого змінюється його функціональний стан, зокрема, резорбтивна діяльність.

Результати проведених аналізів крові показали, що після часткової резекції печінки у всіх піддослідних тварин картина периферичної крові змінюється. Наприклад, у собаки Бети в нормі кількість еритроцитів становила у середньому $6,7 \cdot 10^6$ в 1 мм^3 крові, вміст гемоглобіну — у середньому 79%; кількість лейкоцитів — $7,6 \cdot 10^3$ в 1 мм^3 крові, РОЕ — 5 мм/год . Після часткової резекції печінки кількість еритроцитів зменшувалась з $6,7 \cdot 10^6$ до $4,8 \cdot 10^6$ в 1 мм^3 крові, а вміст гемоглобіну знижувався з 79,2 до 52,0%. Кількість лейкоцитів збільшувалась з $7,6 \cdot 10^3$ до $11,3 \cdot 10^3$ в 1 мм^3 крові, РОЕ прискорювалась з 5 мм/год до $11,5 \text{ мм/год}$ (див. таблицю).

Гематологічні дані у собак після часткової резекції печінки

Досліджувані показники	Собака Бета		Собака Пальма	
	до резекції	після резекції	до резекції	після резекції
Гемоглобін	97,2%	52,0%	78,0%	48,0%
Еритроцити	$6,7 \cdot 10^6$	$4,8 \cdot 10^6$	$6,8 \cdot 10^6$	$4,2 \cdot 10^6$
Лейкоцити	$7,6 \cdot 10^3$	$11,3 \cdot 10^3$	$8,5 \cdot 10^3$	$21,6 \cdot 10^3$
РОЕ	5 мм/год	$11,5 \text{ мм/год}$	5 мм/год	21 мм/год
Вміст залишкового азоту	23,10 мг%	23,2 мг%	23,2 мг%	23,3 мг%
Білкові компоненти сироватки крові	Альбумін			
	40,7%	32,0%	45,0%	38,6%
	α_1	8,6%	9,8%	6,1%
	α_2	13,32%	23,6%	13,2%
	β	19,90%	23,6%	16,5%
	γ	16,0%	18,4%	21,6%

Аналогічні дані були одержані у собаки Пальми (див. таблицю). Максимальне зменшення кількості еритроцитів спостерігається на 20—21-й день, гемоглобіну — на 15—21-й день. Максимальне збільшення кількості лейкоцитів відзначається на 15—20-й день. Максимальне збільшення вмісту лейкоцитів — на 15—20-й день і максимальне прискорення РОЕ — на 11—14-й день після операції. Відновлення всіх показників крові наставало наприкінці першого місяця після оперативного втручання.

Дослідження білкових фракцій сироватки крові показали, що після часткової резекції печінки спостерігається гіпопротеїнемія зі зменшенням кількості загального білка, гіпоальбумінемія і гіперглобулінемія. Наприклад, у собаки Бети в нормі до операції кількість загального білка крові становить у середньому 6,2 г%; кількість альбумінів — 40,7%; вміст α -1-глобулінів — 8,6%; α -2-глобулінів — 13,32%; β -глобулінів — 19,9%; γ -глобулінів — 16,04%. Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт — 0,71.

Після часткової резекції печінки кількість загального білка зменшується в середньому з 6,2 до 5,5 г%; вміст альбумінів знижується з 40,7 до 32,0%. Окремі фракції глобулінів змінюються неоднаково. Найменше змінюється вміст α -1-глобулінів — з 8,5 до 9,8%. Вміст інших глобулінових фракцій помітно збільшується — α -2-глобуліни збільшуються з 19,9 до 23,6%. β -глобуліни збільшуються з 19,9 до 23,6%, γ -глобуліни збільшуються з 16,04 до 18,4%. Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт знижується з 0,71 до 0,48. Відновлення білкових фракцій сироватки крові наставало через 26—27 днів після оперативного втручання.

Аналогічні результати були одержані у собаки Пальми (див. таблицю).

Отже, часткова резекція печінки супроводжується не тільки значним порушенням у картині периферичної крові, але й чітким зрушенням у співвідношенні білкових фракцій сироватки крові.

Різке зменшення кількості еритроцитів та вмісту гемоглобіну після часткової резекції печінки, можливо, пов'язано з порушенням іонізації і резорбції заліза, що важливо для кровотворення. Оскільки відомо, що печінка є депо антианемічного фактора, то навіть при частковій резекції печінки можливо, що зменшення в перший період кількості цього фактора супроводжується зниженням кровотворення. Потім, у період регенерації печінки, коли вміст заліза в організмі ще недостатній, всмоктування його збільшується [15]. На думку Менделя [15], збільшення резорбції заліза пов'язане з підготовкою синтезу ДНК та з посиленням поділу клітин при регенерації печінки.

Зменшення кількості альбумінів сироватки крові свідчить про порушення здатності печінки синтезувати сироватковий альбумін. Зміна кількості α -2-глобулінів оцінюється як показник ураження печінки, а збільшення кількості β - і γ -глобулінових фракцій зв'язується з проявом захисної реакції організму тварини після оперативного втручання.

Отже, при порушенні діяльності печінки змінюється нормальне співвідношення білкових фракцій сироватки крові. При цьому значно зменшується вміст альбумінів, збільшується кількість β - і γ -глобулінових фракцій.

Вивчаючи кількість залишкового азоту після часткової резекції печінки, ми не виявили чітких порушень у вмісті його в крові. Так наприклад, у собаки Пальми в нормі вміст залишкового азоту крові становить 23,25 мг%, після часткової резекції печінки він не змінюється і становить у середньому 23,23 мг%. Аналогічні результати були одержані у собаки Бети (див. таблицю).

Обговорення результатів досліджень

Проведені дослідження показали, що після часткової резекції печінки всмоктування глюкози в тонкому кишечнику знижується. Водночас із зменшенням транспорту цукру крізь ентероцити пригнічується біоелек-

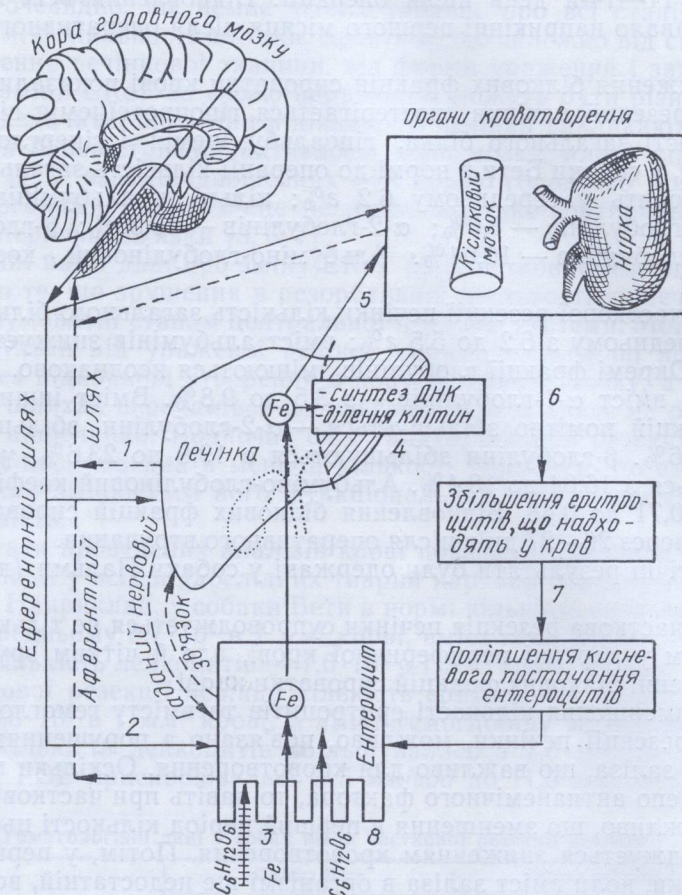


Рис. 4. Механізм регуляції процесів всмоктування глюкози в тонкому кишечнику при резекції печінки.

Одинарна стрілка — гальмування всмоктування, подвійна стрілка — посилення всмоктування. Цифри в дужках — номер реакції (пояснення в тексті).

трична активність слизової оболонки кишечника. Це свідчить про те, що часткова резекція печінки приводить до ослаблення діяльності натрієвого насоса епітеліальних клітин слизової оболонки кишечника.

Часткова резекція печінки призводить до порушення в системі крові: зменшується кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну, лейкоцитоз; прискорюється РОЕ. Змінюється нормальне співвідношення білкових компонентів сироватки крові (зменшується кількість альбуміну, збільшується кількість бета- і гамма-глобулінових фракцій, білковий коефіцієнт падає внаслідок зниження абсолютного вмісту альбуміну).

Дані електроенцефалографії дають підставу припускати, що зрушення в резорбтивній діяльності тонкого кишечника і з боку показників крові певною мірою зумовлені станом центральної нервової системи.

Підсумовуючи результати наших досліджень і літературні дані, ми представляємо систему регуляції процесів транспорту цукру через ентероцити при частковій резекції печінки у вигляді схеми (рис. 4).

На цій схемі видно, що інтенсивність резорбції глюкози в кишечнику після часткової резекції печінки визначається як нервовими, так і гуморальними факторами. Так, нервові імпульси від ураженої печінки спрямовуються у центральну нервову систему [1] і звідти по еферентних шляхах передається імпульсація до печінки і кишечника [2], встановлюючи робочий рівень цих органів і хід компенсації в них порушених фізіологічних процесів, що проявляється в тимчасовому пригніченні всмоктування глюкози та посиленні резорбції заліза [3], яка забезпечує підвищення еритропоезу [5] після резекції печінки. В результаті цього збільшується кількість еритроцитів, які надходять у кровоносне русло [6] і, отже, поліпшуються умови кисневого постачання мітохондрій ентероцитів [7], які синтезують АТФ, що необхідно для діяльності натрієвого насоса і для транспорту сахарів проти градієнта концентрації. В результаті цього резорбція глюкози в кишечнику поступово відновлюється до вихідного рівня [8]. За нашими даними, повне відновлення резорбтивної функції тонкого кишечника та інших показників відбувається через 27—30 днів після часткової резекції печінки.

Наведені експериментальні дані свідчать про тісний функціональний зв'язок між печінкою і резорбтивним апаратом кишечника. Це відбиває загальний принцип в біології: в живих об'єктах нема нічого ізольованого. «Все позначається на всьому». Коли ці зв'язки порушуються, настає об'єктна патологія.

Висновки

1. Резорбція глюкози в тонкому кишечнику після часткової резекції печінки знижується.

2. Зменшення активного транспорту глюкози через ентероцити супроводжується зниженням біоелектричної активності слизової оболонки кишечника і пригніченням біоелектричної активності кори головного мозку, особливо її лобної долі.

3. Часткова резекція печінки викликає порушення нормального співвідношення білкових фракцій сироватки крові (гіпоальбумінемія, гіперглобулінемія) і порушення картини периферичної крові (зменшується кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну, збільшується кількість лейкоцитів, прискорюється РОЕ), вміст залишкового азоту крові не змінюється.

4. Відновлення порушеної всмоктувальної функції кишечника та показників крові після часткової резекції печінки відбувається на 27—30-й день після оперативного втручання.

Література

1. Алиев А. Н.— В сб.: Вопросы гастроэнтерологии. Петрозаводск, 1968, 122.
2. Бритикова К. Ф.— В сб.: Тез. докл. IX конф., посвящ. 50-летию Вел. Окт. Соц. Рев., Одесса, 1967, I, 36.
3. Васильев М. Ф., Газа Н. К.— Физиол. и патол. пищевар., Львов, 1965, 29.
4. Замычкина К. С., Гродзенский Д. Э., Панченкова Э. Ф.— Вопросы мед. химии, 1958, I, 3, 218.
5. Каплан П. М., Лохатюк А. С. и др.— Цит. по Н. В. Грицишину «Функ. сост. желудка после частичной резекции печени в эксперим.», Автореф. дисс. Львов, 1965, 5.
6. Курцин И. Т.— В сб.: Матер. симп. по физиол. и патол. всасывания в желудочно-кишечном тракте. Одесса, 1964, 53.
7. Курцин И. Т.— В сб.: Тез. VIII науч. конф. по кортико-висц. взаимоотнош. в физиол., мед. и биол., посвящ. 50-летию Вел. Окт. Соц. Рев., 1967, I, 85.

8. Линеvский Ю. В.—Хронич. заболев. желчных путей. Донецк, 1968, 155.
9. Пегель В. А., Преображенская Г. И.—В сб.: Тез. докл. IX конф., посвящ. 50-летию Вел. Окт. Соц. Рев., Одесса, 1967, 2, 11.
10. Такеути Дзюньити—Реф. журн. СССР, 1967, 6 (11), 6H705, Япония.
11. Тлеулин О. И., Плахотин И. И.—В сб.: Тез. конф. по кортико-висц. взаимоотнош. в физиол., мед. и биол., посвящ. 50-летию Вел. Окт. Соц. Рев., Целиноград, 1967, 112.
12. Утенберген В. А.—В ст.: Тез. конф. по кортико-висц. взаимоотнош. в физиол., мед. и биол., посвящ. 50-летию Вел. Окт. Соц. Рев., Целиноград, 1967, 217.
13. Callender S.—Proc. Nutr. Soc., 26, 1, 59.
14. Greenberg M., Limscheer W., Moor E., Chalmers T.—Gastroenterology, 1964, 46, 6, 662.
15. Mendel G.—J. Amer. med. Assoc., 1964, 189, 5, 369.
16. Summerkill W., Moertel C.—Gastroenterology, 42, 4, 380.
17. Sickinger K.—Gastroenterology (Budapestini), 1963, 229.
18. Talley B., Scheld H., Clifton I.—Gastroenterology, 47, 4, 382.

Надійшла до редакції
27.V 1974 р.

ABSORPTION ACTIVITY OF SMALL INTESTINE AFTER PARTIAL LIVER RESECTION

Nguyen Tai Luong

Department of Human and Animal Physiology, University, Odessa

Summary

It is shown that after a partial resection of the liver, parallel with a decrease in glucose absorption in the small intestine, the mucosal biopotential and bioelectric activity in the cerebral cortex were also depressed. Hypoalbuminemia, hyperglobulinemia, a drop in the quantity of erythrocytes and hemoglobin content, an increase in quantity of leucocytes and acceleration of sedimentation test were observed as well. Residual content of nitrogen in blood remains constant.

A resorptional function of the small intestine is compensated 27—30 days after a partial resection of the liver.

УЧАСТЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В ДІЇ ІМПУЛЬСНИХ СИНУСОЇДАЛЬНИХ МОДУЛЬОВАНИХ СТРУМІВ НА ВСМОКТУВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ ПЛЕВРИ

Ф. А. Хахіяшвілі, В. Р. Файтельберг-Бланк

Кафедра патологічної фізіології і біофізики Одеського сільськогосподарського інституту

Численні дослідження присвячені вивченню всмоктувальної функції плеври [2, 18, 25]. Описана резорбція різних сполук з плевральної порожнини в кров [1, 6, 7, 8 та ін.], всмоктування крові з плевральної порожнини у собак, птиць і кроликів [11]. При цьому встановлено, що еритроцити найбільш інтенсивно всмоктуються у собак, менше у кроликів і ще менше у птиць. Виявлено інтенсивне всмоктування пеніциліну і стрептоміцину з плевральної порожнини [24].

Діадинамічні струми широко застосовуються в терапії захворювань серозних оболонок [17]. За літературними даними [13, 22], імпульсні синусоїдальні модульовані струми широко використовуються не тільки при захворюваннях серозних оболонок, а й при лікуванні захворювань вегетативної нервової системи. Значну роль у дії діадинамічних струмів на організм відіграє вегетативна нервова система [3, 5, 14].

Проте вплив постійних імпульсних струмів на функцію плеври і з'ясування механізмів їх дії на плевру зовсім не висвітлені в літературі.

Ми вивчали роль нервової системи в механізмі змін процесів всмоктування з плеври при впливі імпульсних синусоїдальних модульованих струмів на організм.

Методика досліджень

Досліди проведені на 82 кішках. Тваринам у праву плевральну порожнину під контролем манометра вводили радіоактивну двозаміщену фосфорнокислу сіль, мічену за фосфором з розрахунку 22,5 мккюри/кг. Після введення через 3—5—10—15—20—30—45—60—90—120 хв з крайової вени вуха кішок вилучали порції крові, в яких визначали активність на стандартній установці типу ПП-16. Згодом тварин вмертвляли електричним струмом і вилучали наважки внутрішніх органів (легені, селезінка, печінка, нирки), в яких також визначали радіоактивність. Імпульсні синусоїдальні модульовані струми генерували апаратом Ампліімпульс-3Т вітчизняного виробництва (несуча частота 5000 гц, частота модуляції від 10 до 150 гц, глибина модуляції від 0 до 100%, щільність струму від 0 до 50 ма, тривалість серій імпульсів від 1 до 5 сек), який забезпечує чотири роди роботи: 1) безперервні модульовані коливання з довільно обраною частотою модуляції; 2) серії модульованих коливань з довільно обраною частотою модуляції, що чергуються з паузою; 3) серії модульованих коливань з довільно обраною частотою модуляції, що чергуються з серіями немодульованих коливань з частотою модуляції 5000 гц; 4) серії модульованих коливань з довільно обраною частотою модуляції, що чергуються з серіями немодульованих коливань з частотою модуляції 150 гц.

Для вивчення участі центральної нервової системи в дії імпульсних синусоїдальних модульованих струмів на процеси резорбції з плеври ми користувалися фармакологічними речовинами, які змінюють функціональний стан кори головного мозку і підкоркових нервових утворень. На цьому фоні здійснено вплив імпульсними синусоїдальними модульованими струмами та вивчали резорбцію P^{32} з плеври. Для посилення процесу збудження в корі головного мозку ми застосовували 0,1%-ний розчин кофеїну з розрахунку 0,1 мл/кг протягом п'яти—семи днів. Для посилення процесу гальмування в корі використовували хлоралгідрат, який вводили ректально з розрахунку 0,3 г/кг.

Аміназин, який переважно впливає на ретикулярну формацію стовбура мозку, вводили інтраперитонеально в дозі 3 мг/кг. Барбаміл вводили внутрішньовеново в дозі 0,3 г/кг.

Виключення екстероцепторів здійснювали 0,5%-ним розчином новокаїну і на цьому фоні впливали імпульсним синусоїдальним модульованим струмом та вивчали резорбцію P^{32} з плеври. Інтероцептори плеври виключали також 0,5%-ним розчином новокаїну. Для вивчення проведення імпульсів до плеври при впливі на організм імпульсних синусоїдальних струмів здійснювали перерізання блукаючих та симпатичних нервів на шні, а також виключення вагосимпатичних стовбурів за методом А. А. Вишневського новокаїном.

Одержані дані оброблені методом варіаційної статистики.

Результати досліджень

Наші експерименти показали, що всмоктувальна функція плеври за звичайних умов здійснюється досить інтенсивно. Вже на третій хвилині спостереження кількість радіоактивного фосфору в крові, виражена в процентах включення, становить у середньому 10,27. Згодом резорбція радіофосфору з плеври наростає, досягаючи максимуму на 20-й хв спостереження і становить 21,93%. На 120-й хв спостереження кількість P^{32} в крові становить у середньому 10,85%. Введення в організм кофеїну посилює і прискорює резорбцію радіоактивного фосфору з плеври у перші 30 хв спостереження, а потім всмоктування радіофосфору не відрізняється від норми. Максимальне нагромадження P^{32} в крові настає здебільшого на 10-й хв спостереження і становить у середньому 34,4% (у нормі 22,8%; $p < 0,01$).

Вплив імпульсного синусоїдального модульованого струму на фоні кофеїну викликає статистично достовірне збільшення резорбції радіоактивного фосфору з плеври щодо норми та введення в організм кофеїну. Проте це посилення резорбції виражено меншою мірою, ніж у нормальних фізіологічних умовах. Так наприклад, кількість P^{32} в крові становить на 10-й хв спостереження 45,24%. Розподіл радіоактивного фосфору в органах за звичайних умов такий: нирки, печінка, легені, селезінка. Введення кофеїну в організм збільшує відкладання радіофосфору в легенях і печінці, а в селезінці і нирках майже не змінює. Імпульсні синусоїдальні модульовані струми на фоні дії кофеїну дещо збільшують вміст радіофосфору в нирках, селезінці і печінці, а в легенях — не змінюють його.

Введення в організм хлоралгідрату дещо стимулює всмоктувальну функцію плеври, особливо з 10-ї хв спостереження. Імпульсні синусоїдальні модульовані струми на цьому фоні змінюють всмоктування радіоактивного фосфору з плеври. Так наприклад, при введенні хлоралгідрату на 30-й хв спостереження кількість P^{32} в крові становить у середньому 28,41%, тобто вища, ніж у нормі ($p < 0,01$), а вплив на цьому фоні струму збільшує вміст радіофосфору до 46,15% ($p < 0,05$). Відкладання радіофосфору в легенях, селезінці, печінці і нирках при впливі хлоралгідрату дещо збільшується, а імпульсний синусоїдальний модульований струм на цьому фоні лише незначно стимулює відкладання радіофосфору в досліджуваних органах. Так, кількість P^{32} в селезінці у нормі становить у середньому 37,34%, при введенні хлоралгідрату 49,13%, а вплив струму збільшує кількість P^{32} в середньому до 49,53%. Введення в організм аміназину викликає значне статистично достовірне збільшення всмоктування з порожнини плеври, а імпульсний синусоїдальний струм на цьому фоні пригнічує резорбцію P^{32} , тобто відзначається тенденція до нормалізації процесів всмоктування (рис. 1). Подібна закономірність визначається при вивченні розподілу радіофосфору у внутрішніх органах.

Введення барбамілу в організм піддослідних кішок також викликає значне зниження всмоктування P^{32} з плеври, а імпульсний синусоїдальний модульований струм викликає майже повну нормалізацію резорбтивної здатності плеври (рис. 2). Така сама закономірність відзначається при вивченні розподілу P^{32} у внутрішніх органах.

Виключення екстероцепторів новокаїном дещо посилює всмоктування радіофосфору з плеври, а імпульсний синусоїдальний модульований

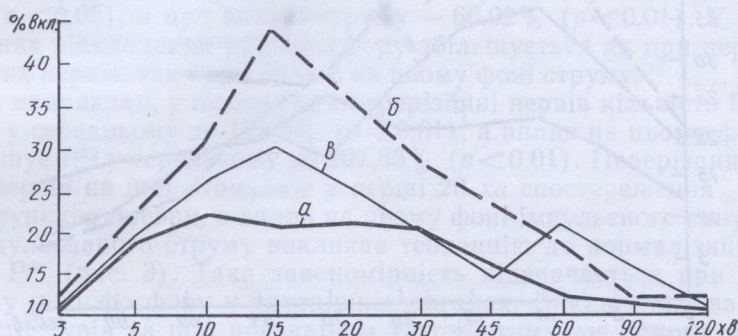


Рис. 1. Всмоктування P^{32} з плевральної порожнини в кров після введення аміназину та впливу на цьому фоні імпульсного синусоїдального модульованого струму.

По вертикалі — % включення P^{32} , по горизонталі — час впливу в хвилинах: а — норма, б — контроль, в — вплив струму.

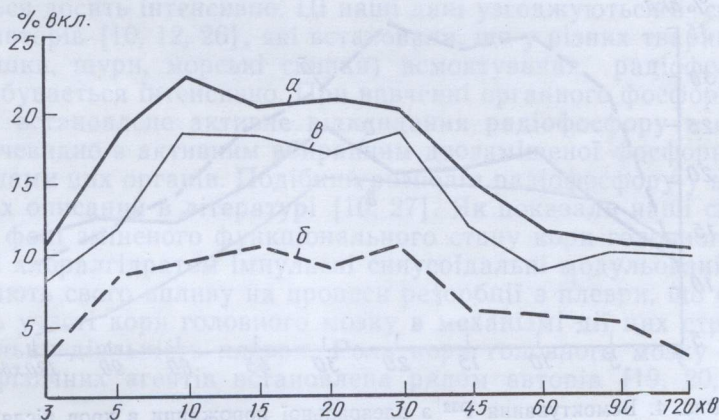


Рис. 2. Всмоктування P^{32} з плевральної порожнини в кров після введення барбамілу та впливу на цьому фоні імпульсного синусоїдального модульованого струму.

Умовні позначення див. рис. 1.

струм на фоні виключення екстероцепторів дещо більшою мірою посилює резорбцію, проте це підвищення всмоктування виражене менше, ніж при впливі струму на інтактних тварин. Так, при виключенні екстероцепторів на десятій хвилині спостереження кількість P^{32} у крові становить у середньому 32,34 % (в нормі 23,36 %; $p < 0,05$), а струм на цьому фоні збільшує кількість P^{32} в крові у середньому до 45,71 % ($p < 0,01$). Відкладання радіофосфору у внутрішніх органах при виключенні екстероцепторів дещо підвищується, а імпульсний синусоїдальний струм більшою мірою посилює відкладання P^{32} .

При виключенні інтероцепторів плеври новокаїном всмоктування радіофосфору збільшується у перші 45 хв резорбтивного періоду, а імпульсні синусоїдальні модульовані струми на цьому фоні пригнічують всмок-

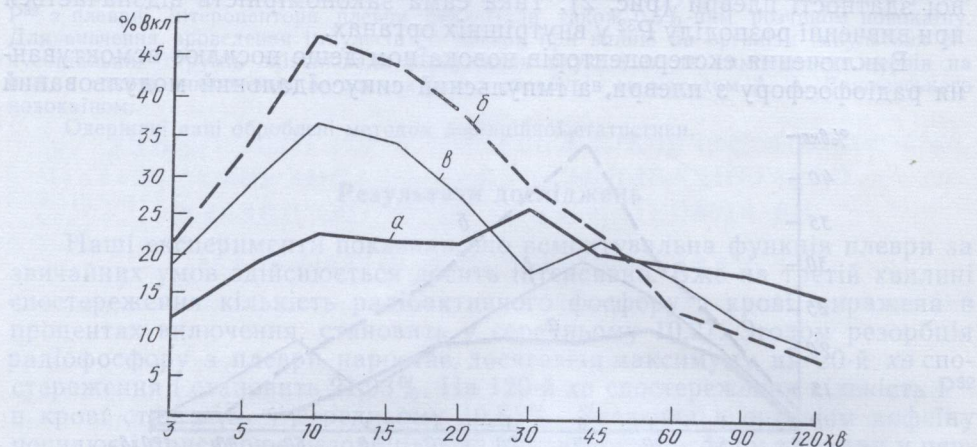


Рис. 3. Всмоктування P^{32} з плевральної порожнини в кров після перерізання симпатичних нервів та впливу на цьому фоні імпульсного синусоїдального модульованого струму.

Умовні позначення див. рис. 1.

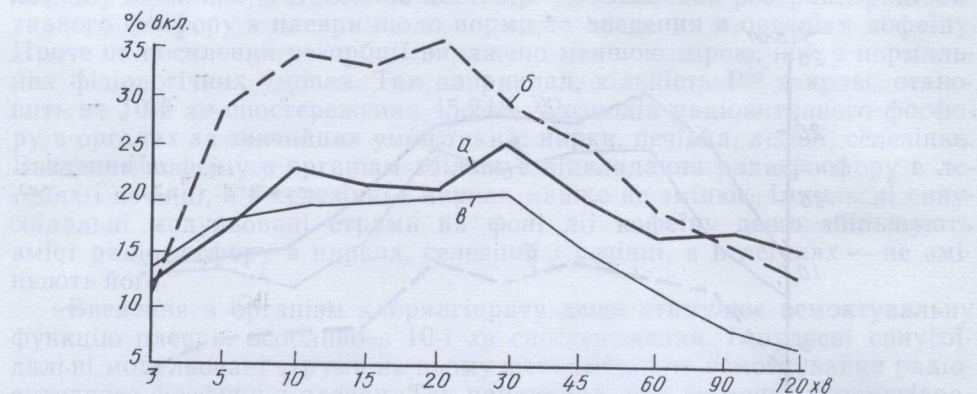


Рис. 4. Всмоктування P^{32} з плевральної порожнини в кров після виключення вагосимпатичних стовбурів та впливу на цьому фоні імпульсного синусоїдального модульованого струму.

Умовні позначення див. рис. 1.

тування, тобто викликають ефект нормалізації, тоді як за звичайних умов ця доза струму викликає максимальне збільшення всмоктування радіофосфору з плеври. Так наприклад, на 15-й хв спостереження кількість P^{32} у крові в нормі становить у середньому 21,54%, при виключенні інтероцепторів 40,12% ($p < 0,05$), а при впливі струму 32,86%. ($p < 0,05$). Відкладання радіофосфору в досліджуваних органах при виключенні інтероцепторів збільшується щодо норми, а синусоїдальні модульовані струми ще більшою мірою стимулюють відкладання радіофосфору. Так наприклад, у нирках в нормі кількість P^{32} становить у середньому 53,58%. При виключенні інтероцепторів процент вклучення становить 172,51

($p < 0,01$), а на цьому фоні дія струму збільшує вміст P^{32} у середньому до 199,98% ($p < 0,05$).

При двобічному перерізання блукаючих нервів на шиї всмоктування радіофосфору з плеври збільшується тільки в перші 20 хв резорбтивного періоду, а вплив на цьому фоні струму ще більшою мірою стимулює всмоктувальну функцію плеври, хоч вона дещо менше виражена за звичайних умов. Так, на 10-й хв спостереження кількість P^{32} в крові при перерізання блукаючих нервів становить у середньому 38,68%, (у нормі 23,36%; $p < 0,05$), а при впливі струму — 66,02% ($p < 0,01$). У внутрішніх органах відкладання радіофосфору збільшується як при перерізання блукаючих нервів, так і при впливі на цьому фоні струму.

Так, наприклад, у печінці при перерізання нервів кількість P^{32} збільшується у середньому до 122,8% ($p < 0,01$), а вплив на цьому фоні струму збільшує P^{32} у середньому до 207,55% ($p < 0,01$). Перерізання симпатичних нервів на шиї стимулює у перші 20 хв спостереження всмоктувальну функцію плеври, а вплив на цьому фоні імпульсного синусоїдального модульованого струму викликає тенденцію до нормалізації всмоктування P^{32} (рис. 3). Така закономірність відзначається при вивченні розподілу радіофосфору у внутрішніх органах. Виключення вагосимпатичних стовбурів на шиї новокаїном також стимулює всмоктування P^{32} з плеври, а дія струму на цьому фоні викликає тенденцію до нормалізації всмоктування і розподілу радіофосфору у внутрішніх органах (рис. 4).

Обговорення результатів досліджень

Наші дослідження показали, що всмоктувальна функція плеври у кішок здійснюється досить інтенсивно. Ці дані узгоджуються з спостереженнями авторів [10, 12, 26], які встановили, що у різних тварин (вівці, собаки, кішки, щури, морські свинки) всмоктування радіофосфору з плеври відбувається інтенсивно. При вивченні органного фосфорного обміну нами встановлене активне відкладання радіофосфору в органах, зв'язане, очевидно з активним вбиранням двозаміщеної фосфорнокислої солі клітинами цих органів. Подібний розподіл радіофосфору у внутрішніх органах описаний в літературі [10, 27]. Як показали наші спостереження, на фоні зміненого функціонального стану кори головного мозку кофеїном і хлоралгідратом імпульсні синусоїдальні модульовані струми не проявляють свого впливу на процеси резорбції з плеври, що свідчить на користь участі кори головного мозку в механізмі дії цих струмів на всмоктувальну діяльність плеври. Роль кори головного мозку в механізмі дії фізичних агентів встановлена рядом авторів [19, 20, 23, 26, 30, 31].

Наші дослідження показали, що ретикулярна формація стовбура мозку та підкоркові нервові центри беруть важливу участь у дії імпульсних синусоїдально модульованих струмів на функціональний стан плеври. До таких самих висновків приходять і автори [9, 16, 29, 32, 33, 34], які вивчали дію фізичних факторів на організм.

Нашими дослідженнями встановлено, що в механізмах дії імпульсних синусоїдальних модульованих струмів на процеси всмоктування радіофосфору з плеври бере участь вегетативна нервова система, особливо симпатичні нерви. Роль симпатичної нервової системи в механізмі дії височастотних фізичних агентів на організм описана в літературі [26, 27]. Нами також встановлено, що першими рефлексогенними зонами, які беруть участь у дії імпульсних синусоїдальних модульованих струмів на процеси всмоктування з плеври, є рецептори шкіри, а також інтероцептори самої плеври.

Одержані нами дані збігаються з результатами інших авторів [9, 28], які встановили важливу роль інтероцепторів у підтриманні функціонального стану організму і стабілізації роботи внутрішніх органів.

Висновки

В реалізації дії синусоїдальних модульованих струмів на резорбтивну функцію плеври беруть участь кора головного мозку, підкоркові нервові утворення і ретикулярна формація стовбура мозку, а також симпатична і парасимпатична нервова система. Екстеро- і інтероцептори плеври також відіграють важливу роль у дії імпульсних струмів на всмоктування з плеври.

Література

1. Афанасьев Н. А.— Военно-мед. журн., 1968, 104, I, 83.
2. Богомолец А. А.— Харьков. мед. журн., 1908, 6, 8, 195.
3. Брудная Э. Н.— Врач. дело, 1966, 11.
4. Булыгин И. А.— Замыкат. и рецептор. функция вегетативных ганглиев, Минск, 1964.
5. Вельховер Е. С.— Здравсохранение КазССР, 1967, 6.
6. Грек И. Ф.— Патол. физиол. exper. терапия, 1960, 4, 6, 53.
7. Громанов М. А.— Вестник хирургии, 1949, 59, 207.
8. Дыбковский В. И.— Austalt zu Zaprig, 1866.
9. Киричинский А. Р.— Рефлект. физиотер. Моторно-тонич. деят. внутр. органов, К., 1959, 52.
10. Котова-Хроменко Л. К.— В сб.: Влияние электромагнит. полей на организм животных, Одесса, 1971, 273.
11. Лагучев С. С.— Арх., анат. и эмбриол., 1952, 4, 67.
12. Левых И. Н.— В сб.: Тези доп. IX з'їзду Укр. фізіол. т-ва, К., 1972, 211.
13. Липунова П. В.— В сб.: Тез. докл. II Всерос. съезда физиотер. и курортол., Сочи, 1968, 133.
14. Мартынюк Л. А.— Некоторые вопросы механизма действия диадинамич. токов и применение их в отоларингол., Автореф. дисс., К., 1966.
15. Моренко Т. С.— В сб.: Матер. научн. конфер. Целиногр. мед. ин-та, Целиноград, 1967, 87.
16. Мустаева Н. А.— Вопросы курортол. физиотер. и леч. физкультуры, 1957, 5, 68.
17. Обросов А. Н., Ясногородский В. Г.— Вопросы курортол. физиотер. и леч. физкультуры, 1960, 2, 23.
18. Орлов В. И.— Pfl. Arch., 1895, 59, 70.
19. Перевошиков Ю. А.— В сб.: Влияние электромагнит. полей на организм животных, Одесса, 1971, 205.
20. Радченко В. С., Файтельберг-Бланк В. Р.— Физиол. и патол. кортико-висц. взаимоотнош. и функц. систем организма, Иваново, 1965, 2, 106.
21. Рахман Ф. И.— В сб.: Действия физич. агентов на организм животных, Одесса, 1972, 303.
22. Розенблит Е. И., Ясногородский В. Г.— В сб.: Тез. докл. II Всерос. конфер. курортол. и физиотер., М., 1961, 105.
23. Сперанский А. П., Марцвеладзе И. Л.— Бюлл. exper. биол. и мед. 1961, 51, 5, 101.
24. Станиславская М. М.— Клин. мед., 1950, 10, 43.
25. Теппер П. А.— Плевриты, М., 1952.
26. Файтельберг-Бланк В. Р.— ДАН УРСР, 1965, 1, 113.
27. Файтельберг-Бланк В. Р.— В сб.: Тез. конфер. Ин-та психиатрии, М., 1967, 14.
28. Черниговский В. Н.— Интероцепторы, М., 1960.
29. Щербак А. Е.— Основные труды по физиотерапии, Севастополь, 1936.
30. Яценко М. И.— Роль нервных и гуморальных факторов в изменении процессов всасывания в синовиальной оболочке коленного сустава при воздействии микроволн. Автореф. дисс., Донецк—Одесса, 1968.
31. Яценко М. И., Файтельберг-Бланк В. Р.— В сб.: Вопросы курортол. физиотер. и артрологии, Вильнюс, 1968, 231.
32. Seelsi B.— Radiol. fisica med., 1957, 12, 6, 485.
33. Szumshi A.— Phys. Ther. Rev., 1960, 40, 93.
34. Vtagava H.— Arch. f. Jap. Chir., 1940, 17, 4, 380.

Надійшла до редакції
21.I 1974 р.

ЕЛЕКТРОМІОГРАФІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕРВОВО-М'ЯЗОВОГО БЛОКА, ВИКЛИКАНОГО ТУБОКУРАРИНОМ І ЛІСТЕНОНОМ

С. Й. Ярош

Кафедра акушерства і гінекології № 1 Київського медичного інституту

Незважаючи на широке застосування в клінічній анестезіології міорелаксантів, досі нема загальнодоступних методів оцінки тону м'язів під час наркозу. Стан нервово-м'язової передачі після введення міорелаксантів вивчають за відповідною реакцією м'язів на різну частоту стимуляції нерва. Під час наркозу зручна реєстрація потенціалів дії м'язів гіпотенара на стимуляцію ліктьового нерва [1, 6]. Для з'ясування характеру і ступеня нервово-м'язового блока в результаті введення міорелаксантів необхідно мати дані про вихідний стан нервово-м'язової передачі.

Ми вивчали вплив релаксантів на нервово-м'язову передачу у хворих, які зазнавали оперативного втручання під поверхневим інтубаційним наркозом, методом супрамаксимальної одиничної і тетанічної стимуляції ліктьового нерва з одночасною реєстрацією біопотенціалів м'язів гіпотенара. Скорочення реєстрували двоканальним електроміографом фірми «Медикор». Тривалість подразного прямокутного імпульсу 0,2—0,5 мсек. Для стимуляції шкірні електроди накладали над проекцією нерва в ділянці однойменного суглоба. Для відведення електричних потенціалів електроди накладали над м'язами гіпотенара. Електроди змащували електропровідною пастою й фіксували гумовим бинтом.

При нормальній нервово-м'язовій передачі м'яз спроможний підтримувати стан тетанічних скорочень на супрамаксимальну стимуляцію нерва, при цьому відзначається феномен потенціації, коли наступні потенціали при тетанічному скороченні більші першого (рис. 1, а). На рис. 1, а видна хороша підтримка тетануса з явищем потенціації. Крім того, з переходом від одиничної стимуляції до тетанічної відзначено наростання амплітуди потенціалів дії. Після введення міорелаксантів феномен потенціації не спостерігається. Релаксанти під час анестезії вводяться, як правило, внутрішньофракційно в паралітичних і непаралітичних дозах. Якщо релаксанти вводять у вену в паралітичній дозі, то спостерігаються три періоди його дії: а) розвиток релаксації, б) повний нервово-м'язовий блок, в) період відновлення нервово-м'язової передачі.

Звичайно для забезпечення релаксації під час операції вводять тубокурарин у разовій дозі 15 мг, а лістенон — 1,5—0,5 мг/кг. Для середньої дорослої людини 15 мг тубокурарину не забезпечують тотального паралічу, 0,5 мг/кг лістенону є дозою паралітичною, а 0,25 мг/кг — непаралітичною.

Класичною картиною нервово-м'язового блока вважають стан після введення тубокурарину. При цьому розвивається картина недеполяризуючого блока, яка на електроміограмі характеризується прив'яданням і посттетанічним полегшенням.

На рис. 1, б видно, що у розвитку прив'ядання наступних потенціалів немає різниці при частоті стимуляції 3 і 30 імпульс/сек. А при стимуляції 1 імпульс/сек розвиток прив'ядання менш виявлений.

На рис. 1, д наведена ЕМГ, записана після введення тубокурарину, при одиничній і тетанічній стимуляції. З рис. 1, д видно, що подразний імпульс, судячи з величини артефакту подразнення, залишається стабільним, а потенціали дії як при одиничній, так і при тетанічній стимуляції зазнають прив'ядання. Артефакт відведений вниз і частково прикривається потенціалом дії, він має більш тонке позначення.

Прив'ядання більш виражено при тетанічній стимуляції, ніж при одиничній. Крім цього одиничні потенціали дії після тетанічного подразнення більші, ніж до тетанічного скорочення, що характеризує посттетанічне полегшення. Таким чином, зміни амплітуди потенціалів в ЕМГ на рис. 1, б—д характеризують класичні ознаки недеполяризуючого блока.

Порівнянням амплітуди поодиноких потенціалів дії до і після тетанічного скорочення визначають ступінь посттетанічного полегшення.

Наведені нами електроміографічні дослідження дозволяють висловити думку, що ступінь прив'ядання найбільш точно відображає стан кураризації, ніж посттетанічне полегшення.

Великий інтерес у дослідженнях нервово-м'язової передачі становлять результати електроміографічних спостережень після введення деполаризуючих релаксантів. На періоди нервово-м'язового блока при фракційному введенні лістенону впливає як разова, так і загальна доза препарату. Немає єдиної думки щодо переходу деполаризуючого блока в подвійний блок. Одні автори [2, 4, 8, 9] твердять, що цей період

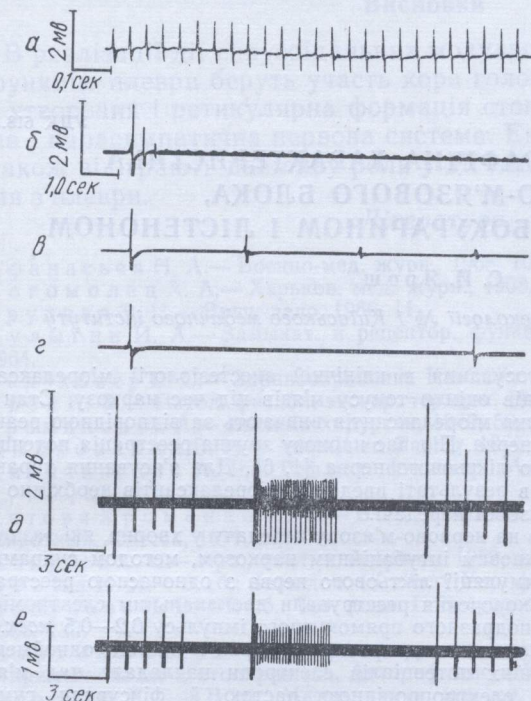


Рис. 1. ЕМГ м'язів гіпотенара на стимуляцію ліктьового нерва до і після введення релаксанта.

а — перед введенням релаксанта, стимуляція 25 імп/сек; б, в, г — через 6 хв після введення другої дози 10 мг тубокурарину (загальна доза 25 мг), стимуляція 30, 3 і 1 імп/сек; д — через 10 хв після введення 15 мг тубокурарину, стимуляція 1 і 10 імп/сек з інтервалами; е — в період відновлення після введення 1 мг/кг лістенону (загальна доза 8,5 мг/кг), стимуляція 1 і 10 імп/сек з інтервалами.

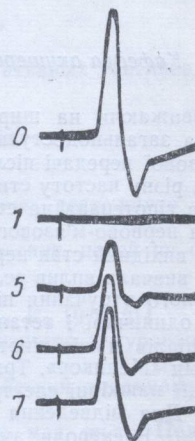


Рис. 2. Потенціали дії після введення в ліктьову вену 1 мг/кг лістенону.

Тривалість стимулу 0,2 мсек, 0 — перед введенням релаксанта, цифри показують хвилини після введення релаксанта, перед потенціалом дії артефакт подразнення.

спостерігається після першої внутрішньої дози релаксанта. Більшість авторів спостерігали перехід у другу фазу блока після повторних введень [3, 7, 10].

Введення першої і другої дози лістенону [1,5—1,0 мг/кг] у осіб з нормальною нервово-м'язовою передачею викликає типовий деполаризуючий блок: фібриляція м'язів, швидкий розвиток блока, а в періоді відновлення відсутність прив'ядання і посттетанічного полегшення.

Після третьої ін'єкції лістенону (загальна доза 3—3,5 мг/кг) відзначається перехід від першої фази (деполаризуючий блок) в другу фазу (подвійний блок). На ЕМГ це проявляється незначним прив'яданням і посттетанічним полегшенням. Процес переходу в другу фазу повільний і при цьому завжди спостерігається тривалий період змішаної картини деполаризуючого і недеполаризуючого блока.

При розвитку подвійного блоці його електроміографічну характеристику неможливо відрізнити від недеполаризуючого блока. На рис. 1, е наводиться ЕМГ, яка характеризує розвинутий подвійний блок. Зі збільшенням дози лістенону зростає ступінь прив'ядання як при одиничному, так і при тетанічному скороченні. В міру розвитку подвійного блока подовжується період відновлення.

На рис. 2 наведені зміни потенціалів дії м'язів гіпотенара після введення в ліктьову вену 1 мг/кг лістенону. Через 1 хв після введення препарату потенціал дії відсутній, відновлення потенціалів виникає поступово. Характерною особливістю періоду відновлення нервово-м'язової провідності при деполаризуючому блоці є швидке наростання

амплітуди м'язових потенціалів, а при недеполяризуючому блоці період відновлення повільний.

Глибина недеполяризуючого і подвійного блока визначається за ступенем прив'язання, тобто порівнянням амплітуди першого потенціалу дії з потенціалом максимального прив'язання ЕМГ [5]. В якісному визначенні ступеня кураризації суперечливим питанням є використання належної частоти стимуляції нерва при вивченні відповідної реакції м'язів.

З розвитком глибини нервово-м'язового блока підвищується стомлюваність м'язів і тому залежність від ступеня кураризації м'яз здатний підтримувати ту чи іншу частоту стимуляції. А в міру відновлення нервово-м'язової передачі м'яз поступово набуває здатності підтримувати більш часті подразнення.

Висновки

1. Вивчення відповідної реакції м'язів на супрамаксимальну стимуляцію нерва дозволяє визначити характер і глибину нервово-м'язового блока, при цьому не обов'язково використовувати великі частоти подразнення.

2. Для диференціації ознак кураризації при поверхневому нервово-м'язовому блоці слід застосовувати більш часту стимуляцію нерва, ніж це необхідно при глибокому, а розвинутий подвійний блок після введення лістенону набуває електроміографічної характеристики недеполяризуючого блока.

Література

1. Кованев В. А., Хмелевский Я. М.—Вестник АМН СССР, 1962, 8, 3.
2. Кованев В. А., Хмелевский Я. М., Белоярцев Ф. Ф.—Мышечные релаксanty, М., 1970.
3. Коломенская Е. А., Сигаев В. В., Перельман Л. Б.—Экспер. хир., 1972, 4, 71.
4. Хмелевский Я. М., Камышев Я. М.—Анестезия и реанимация в онкологии, М., 1968, 200.
5. Ярош С. И.—Экспер. хир., 1972, 4, 75.
6. Baird W., Reid A.—Brit. J. Anaesth., 1967, 39, 10, 775.
7. Churchill-Davidson H., Katz R.—Anesthesiology, 1966, 27, 5, 536.
8. Crul J., Long G., Brunner E., Coolen J.—Anesthesiology, 1966, 27, 6, 729.
9. De Jong R., Freund F.—Anesthesiology, 1967, 28, 3, 583.
10. Walts L., Dillon J.—Anesthesiology, 1967, 28, 2, 372.

Надійшла до редакції
16.IV 1973 р.

УДК 612.111:612.44

ПРО ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ, ЩО РЕГЕНЕРУЮТЬ ПІСЛЯ КРОВОВТРАТИ ЗА УМОВ ДИСТИРЕОЗУ

Н. В. Луніна

Кафедра патологічної фізіології Ворошиловградського медичного інституту

Раніше нами було встановлено, що в умовах перенасичення організму тиреоїдними гормонами не настає характерного для першого тижня після крововтрати зменшення кількості еритроцитів, а при нестачі цих гормонів, навпаки, кількість еритроцитів значно зменшується, неадекватно розміру крововтрати [4, 5]. Подібні особливості відновлення еритроцитів після крововтрати можуть бути обумовлені іншою якістю еритроцитів, що продукуються при різних станах еритропоетичної системи.

Методом, що дозволяє судити про зміни процентного розподілу всієї маси еритроцитів за їх віком, тривалістю життя, структурою ліпідів їх оболонки, є визначення стійкості еритроцитів до дії слабого розчину соляної кислоти [1].

Методом кислотних еритрограм ми вивчали якісний склад регенеруючих у постгеморагічному періоді еритроцитів у тварин з експериментальним тиреоїдиновим токсикозом та з гіпотиреозом.

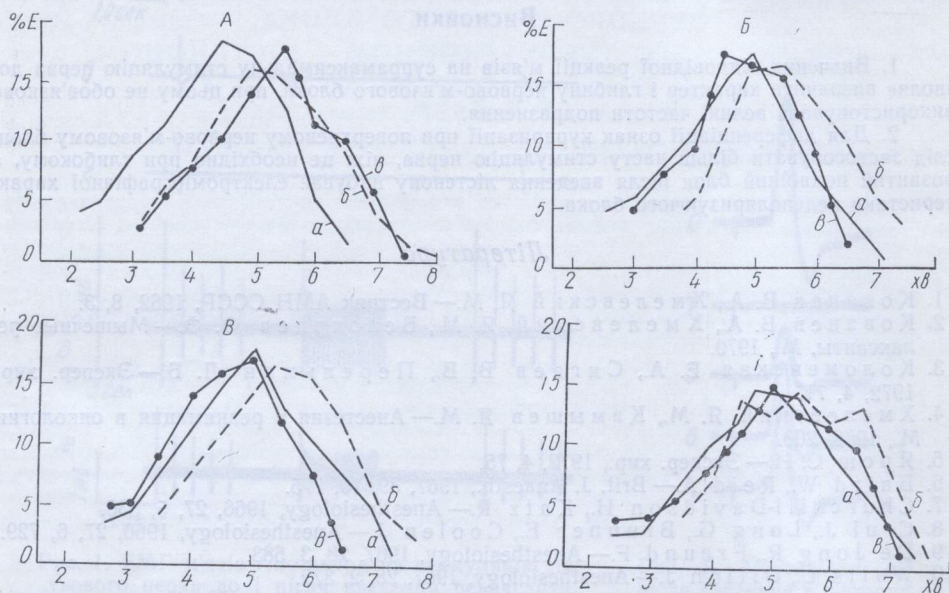
У досліді використано 81 кролик, яких розподілили на три серії: I — з втратою 15% загальної маси крові (22 тварин), II — з тиреоїдиновим токсикозом і такою ж

крововтратою (34 тварини), III — з гіпотиреозом і аналогічною крововтратою (25 тварин).

Тиреоїдиновий токсикоз відтворювали щоденним пероральним введенням (0,1 г/кг тиреоїдину на протязі 3 тижнів, а гіпотиреоз — введенням 6-метилтіоурацилу за такою ж методикою.

Кров випускали із загальної сонної артерії в кількості 15% загальної її маси, визначеної колориметричним методом [3].

Стійкість еритроцитів до дії слабого розчину соляної кислоти [7] визначали до і через 1, 4 та 6 діб після крововтрати. Результати досліджень наведені у формі спеціального показника стійкості, обчисленого за формулою [6], а також графіків кислотних еритрограм (див. рисунок). При аналізі еритрограм звертали увагу на: 1) час, потрібний для досягнення еритроцитом сферичної форми перед гемолізом (сферуляція); 2) ширину



Динаміка кислотних еритрограм у кроликів.

А — до крововтрати, Б — через 1 добу після крововтрати, В — через 4 доби після крововтрати, Г — через 6 діб після крововтрати; а — контроль, б — з тиреоїдиновим токсикозом, в — з гіпотиреозом.

інтервалу стійкості — час з моменту завершення сферуляції до закінчення гемолізу; 3) загальну тривалість гемолізу; 4) величину та положення максимуму гемолізу — найбільший процент гемолізованих еритроцитів.

Для з'ясування зв'язку між стійкістю еритроцитів та їх віком у мазках, пофарбованих брильянткрезиловим синім, підраховували ретикулоцити.

У тварин контрольної серії показник стійкості підвищувався на 11% ($p < 0,05$) тільки через 6 діб після крововтрати; однак при дослідженні еритрограм видно, що зміни в розподілі еритроцитів за стійкістю починались вже через 1 добу після крововтрати. В цей час у крові збільшувалась кількість більш стійких еритроцитів, яка продовжувала зростати; еритрограма зрушувалась праворуч та розширювалася.

У тварин з тиреоїдиновим токсикозом після крововтрати показник стійкості у порівнянні з вихідними даними не змінювався, але зберігався підвищеним на 26% ($p < 0,02$), як результат тиреоїдинового токсикозу.

Аналіз еритрограм показав, що через 1 добу після крововтрати зменшувалась кількість менш стійких, та зростала — більш стійких еритроцитів; цей процес тривав ще й на четверту та шосту добу.

Такий висновок впливає з підвищення правого крила еритрограми, сповільнення сферуляції через 1 та 4 доби. Через 1 добу після крововтрати звужувався інтервал стійкості, а через 6 діб на еритрограмі виникало три максимуми. При порівнянні з контрольними тваринами, затримувалась сферуляція та гемоліз еритроцитів у постгеморагічному періоді.

В умовах гіпотиреозу крововтрата через 1 добу знижувала на 10% ($p < 0,05$) показник стійкості. Особливістю еритрограм при цьому було те, що через 1 та 4 доби після крововтрати наставало зрушення максимуму ліворуч, що зсувало ліворуч і всю еритро-

граму, та підвищення її лівого крила. Це свідчить про переважання низькостійких еритроцитів. Тільки через 6 діб після крововтрати відзначалась поява, але не переважання, високостійких еритроцитів, внаслідок чого підвищувалось праве крило еритрограми, а сама вона зрушувалась вже трохи праворуч.

При порівнянні з еритрограмами контрольних тварин, після крововтрати в умовах гіпотиреозу відзначено більше зрушення максимуму кривої ліворуч через 1 та 4 доби, та прискорення гемолізу; через 1 добу — вкорочення інтервалу стійкості, а через 6 діб — деяке прискорення сферуляції.

Збільшення кількості стійких до кислоти еритроцитів звичайно характеризує посилення гемолізу з одночасним гіперретикuloцитозом, що відбиває зв'язок між стійкістю еритроцитів та їх віковим складом [2].

Відносна кількість ретикулоцитів у периферичній крові контрольних кроликів збільшувалась в усі строки після крововтрати, з максимумом через 6 діб, коли кількість ретикулоцитів зростала більше ніж на 200% ($p < 0,01$).

Отже, у контрольних тварин характер еритрограм після крововтрати відображає посилення процесів регенерації з переважанням гемолізу еритроцитів, чим і зумовлене відоме [8] зменшення їх кількості в постгеморагічному періоді.

Підвищення кислотної стійкості еритроцитів після крововтрати у кроликів з тиреоїдним токсикозом неможливо пояснити омолодженням крові, тому що збільшення кількості ретикулоцитів на шосту добу було набагато меншим, ніж у тварин контрольної серії, стійкість же еритроцитів по деяких показниках була навіть вищою.

На нашу думку, підвищеностійкі еритроцити, що продукуються в цих умовах, можуть бути розцінені як інша за якістю популяція еритроцитів, про що свідчить скорочення інтервалу стійкості і поява на еритрограмі трьох максимумів.

Відсутність постгеморагічного зменшення еритроцитів може бути обумовлена появою в циркуляції клітин, що мають високу стійкість, та зменшенням гемолізу.

Зниження кислотної стійкості еритроцитів у постгеморагічному періоді у кроликів з гіпотиреозом веде до переважання процесів гемолізу і більш виразного, ніж у контрольних тварин, зниження кількості еритроцитів після крововтрати. Кількість ретикулоцитів на шосту добу підвищувалась, але на 122% ($p < 0,05$) менше, ніж у контрольних кроликів. Продукція клітин, що мають знижену стійкість, характеризує «неефективний еритропоез», коли еритроцити руйнуються в кістковому мозку, або в периферичній крові [9].

Література

1. Бриллиант М. Д., Воробьев А. И.— В кн.: *Вопр. биофиз., биохим. и патол. эритроцитов*, М., 1967, 123.
2. Гительзон И. И., Терсков И. А.— В кн.: *Вопр. биофиз., биохим. и патол. эритроцитов*, М., 1967, 48.
3. Гланц Е. А., Шевчук В. В.— *Лабор. дело*, 1963, 4, 49.
4. Лунина Н. В.— *Патол. физиол.*, 1968, 3, 38.
5. Лунина Н. В.— *Патол. физиол.*, 1970, 5, 78.
6. Смик М. М.— *Физиол. журн. АН УРСР*, 1964, 3, 367.
7. Терсков И. А., Гительзон И. И.— *Биофизика*, 1957, 2, 259.
8. Ужанский Л. Г.— *Физиол. механ. регенер. крови*, М., 1968.
9. Finch C., Noves W.— *J. Am. Med. Ass.*, 1961, 175, 13, 1163.

Надійшла до редакції
19.III 1973 р.

УДК 616.12—008

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СЕРЦЯ ПРИ ПЛАСТИЦІ ПРАВОГО ПЕРЕДСЕРДЯ

Г. С. Кірюкулов, Е. Ф. Барінов, І. В. Попкова, В. В. Панк'єв

*Кафедра оперативної хірургії та топографічної анатомії
Донецького медичного інституту*

Сучасні досягнення реконструктивної кардіохірургії дозволяють широко втручатися на ушкоджених патологічним процесом передсердях (пухлини, анеризми). Тому знову висувається питання про так звані «небезпечні» зони серця, травма яких викликає зміни ритму та характеру серцевих скорочень, а іноді навіть і припинення його діяль-

ності [1, 5, 7]. Каррель та Тюф'є [6] у 1914 р. виділили як «небезпечні» зони правого передсердя основу вушка, місця впадіння порожнистих вен і басейн правої вінцевої артерії.

Для вивчення впливу на серцеву діяльність резекції стінки передсердя з наступною її пластикою легеневою тканиною нами проведені експерименти на 30 собаках. В ході операції крім безперервного візуального спостереження за роботою серця, реєстрували його діяльність на одноканальному електрокардіографі та триканальному векторелектрокардіоскопі 4-М.

У тварин записано 90 ЕКГ у положенні на лівому боці. Реєстрація серцевої діяльності проводилась до операції, а також через 1, 5, 15 діб та і віддалені строки після операційного періоду (майже до року).

Методика операції була такою: після торакотомії в четвертому міжребер'ї обирали ділянку легені з урахуванням розмірів створеного дефекту і анатомічної близькості до передсердя та підшивали до нього з трьох боків. На верхній (непідшитий) бік накладали

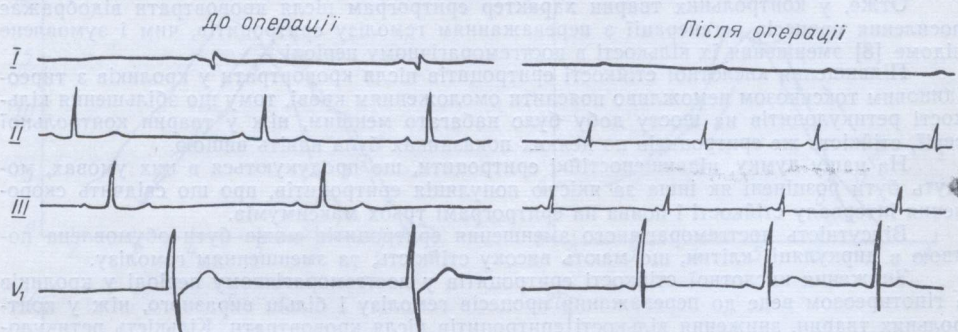


Рис. 1. ЕКГ після видалення 2/3 передньої стінки правого передсердя.

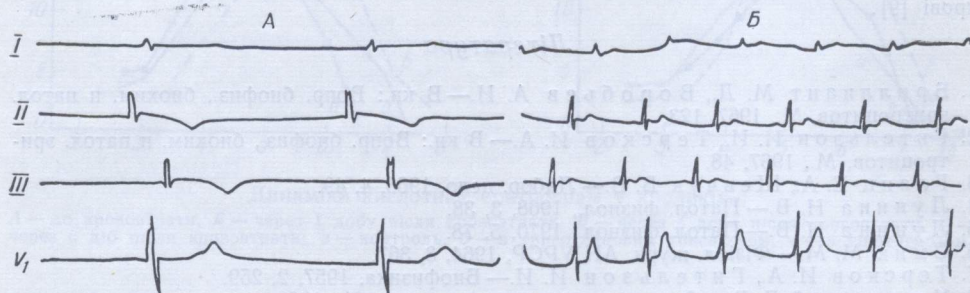


Рис. 2. Зміни ЕКГ після видалення значної частини стінки передсердя разом з вушком. А — у перші дні після операції, Б — починаючи з 6–8 діб після операції.

провізорні шви. Перетисканням порожнистих вен та легеневого стовбура серце тимчасово виключали з кровообігу (на 2–3 хв), резекували частину передньої, а при субтотальній резекції всю передню бокову стінку передсердя разом з вушком (площа резекції варіювала від 5 до 16 см²).

Раніше накладені провізорні шви затягували і кровотік у камерах серця відновлювався. Кінцева фіксація трансплантата до стінки закінчувалася накладанням безперервного шва.

Видалення 2/3 передньої стінки правого передсердя (прооперовано 10 собак) викликало синусову аритмію, а в ряді випадків передсерцеві або шлуночкові екстрасистолі. Частота серцевих скорочень в першу добу збільшувалась до 130 ударів на хв, але в наступні дні ритм серця повертався до середніх величин норми.

Зубець Р виявляється в усіх відведеннях, але в порівнянні з нормою зменшується, дорівнюючи в середньому 0,14 мВ, тривалість його дорівнює 0,04 сек. Відзначалось також скорочення інтервалу PQ до 0,08 сек (рис. 1). Ішемічні явища в стінці серця, пов'язані з пластикою, на ЕКГ позначалися у вигляді зміни зубця Т, як наслідок циркуляторних порушень.

Більш виражені зміни спостерігаються в тих випадках, коли видаляється значна частина стінки передсердя разом з вушком. При цьому ритм атріовентрикулярний, оскільки синусовий вузол знаходиться в безпосередній близькості до зони оперативного

втручання. Зубець *P* повністю був відсутнім у всіх відведеннях (рис. 2, А), що свідчить про відсутність електричної активності міокарда передсердя. Частота ритму різко зменшується.

Але починаючи з 6—8 діб виявляється зубець *P* у тварин цієї групи (рис. 2, Б). Синусовий ритм відновлюється частково, про що свідчить скорочення інтервалу *PQ*. В ці строки наявні ознаки гіпоксії міокарду, які підтверджуються збільшенням вольтажу зубців T_{V_1} у поєднанні з дискордантним зміщенням інтервалу *ST*.

Розщеплення зубця *R* переважно в II та III відведеннях до цього часу також зникає. Найбільш варіабільним був зубець *T*. В нормі, як за нашими даними, так і за літературними [2—4], зубець *T* може бути негативним, ізоелектричним, або двофазним. Вивчення показників цього зубця після операції провадилося з урахуванням згаданих варіантів норми.

У віддалені строки після операції пластики передсердя зубець *T* постійно збільшений і зміщений вище ізоелектричної лінії (рис. 3). У цих тварин в ряді випадків наявні ознаки атріовентрикулярного ритму.

Динаміка зміни тиску в правому передсерді перебуває в прямій залежності від етапу операції. Венозний тиск у правому передсерді до введення тіопенталу натрію здебільшого дорівнював у середньому 80 мм вод. ст., а його дихальні коливання звичайно становили 10—20 мм вод. ст. Накладання зажиму на стінку передсердя та її резекція приводить до підвищення венозного тиску на 40—50 мм вод. ст., що пов'язано із зменшенням порожнини передсердя. Після завершення пластики стінки передсердя венозний тиск знижувався до вихідних показників норми.

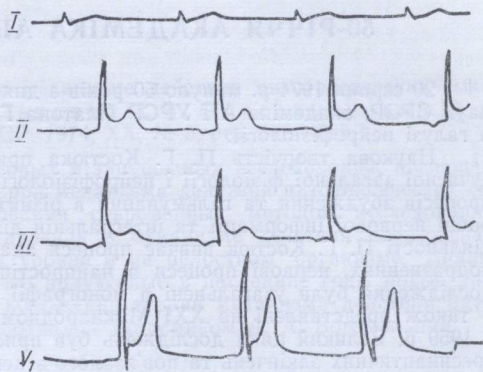


Рис. 3. ЕКГ у віддалені строки після пластики передсердя легеневою тканиною.

Висновки

1. Видалення 2/3 передньої стінки правого передсердя з наступною пластикою викликає синусову аритмію, а в ряді випадків передсерцеві або шлуночкові екстрасистолі.
2. При обширних резекціях стінки правого передсердя разом з вушком серцевий ритм, як правило, атріовентрикулярний. У віддалені строки частково може реставруватися синусний ритм.
3. Венозний тиск у правому передсерді підвищується лише в процесі створення штучного дефекту стінки передсердя і його наступної пластики. В післяопераційному періоді показники тиску наближаються до середніх величин норми.

Література

1. Герке А. А.—Заболевания околосердечной сумки и их лечение, М., 1950.
2. Гуревич М. І., Квітницький М. О.—Фізіол. журн. АН УРСР, 1956, 1, 42.
3. Ошурков А. А.—Экспер. хирургия и анестезиол., 1971, 6, 12.
4. Хомазюк А. И. и др.—Физиол. журн. СССР, 1960, 46, 3, 347.
5. Шипов А. К.—В сб.: Матер. по клинике и патол. огнестрельных слепых ранений сердца и перикарда, М., 1947.
6. Carrel A., Tuffier T.—Oresse med., 1914, 22, 173.
7. Kirschner M.—Allgemeine und spezielle chirurgische Operationslehre, 1940, 3, 3.

Надійшла до редакції
4.IV 1973 р.

50-РІЧЧЯ АКАДЕМІКА АН УРСР П. Г. КОСТЮКА

20 серпня 1974 р. минуло 50 років з дня народження члена-кореспондента Академії наук СРСР, академіка АН УРСР Платона Григоровича КОСТЮКА — відомого вченого в галузі нейрофізіології.

Наукова творчість П. Г. Костюка присвячена найбільш актуальним проблемам сучасної загальної фізіології і нейрофізіології, зокрема, вивченню фізико-хімічних основ процесів збудження та гальмування в різних типах нервових клітин, передачі та переробці нервової інформації та інтегральній діяльності мозку. На початку своєї наукової діяльності П. Г. Костюк вивчає процеси адаптації в нерві при поступово наростаючих подразненнях, нервові процеси в найпростішій рефлекторній дузі спинного мозку. Ці дослідження були узагальнені в монографії «Двохнейронна рефлекторна дуга» (1959), а також представлені на XXI Міжнародному фізіологічному конгресі в Буенос-Айресі у 1959 р. Великий цикл досліджень був присвячений вивченню тривалої деполаризації пресинаптичних закінчень та пов'язаного з нею пресинаптичного гальмування. Наявність такої деполаризації, механізм її виникнення та функціональне значення були детально вивчені під час роботи з професором Дж. Еклсом в 1961 р. в університеті м. Канбера (Австралія). При вивченні ролі синаптичних процесів у передачі інформації в нервовій системі П. Г. Костюк разом із своїми співробітниками детально дослідив особливості організації синаптичних зв'язків ряду висхідних та низхідних систем спинного мозку, що дозволило з'ясувати принципи передачі інформації в окремих ланках відповідних систем.

За роботи в галузі електрофізіології нервової системи П. Г. Костюку присуджено в 1962 р. премію ім. І. П. Павлова. Праці вченого в галузі нейрофізіології спинного мозку, структури і функції низхідних систем спинного мозку, нейронних механізмів інтеграції вісцеральних і соматичних аферентних сигналів і розкриття механізмів переносу іонів крізь клітинні мембрани нервових клітин, узагальнені в монографії «Структура і функція низхідних систем спинного мозку» (1973), дістали загальне визнання. П. Г. Костюк вперше в СРСР застосував метод мікроелектродного відведення електричних потенціалів для дослідження діяльності окремих клітин мозку і опублікував з цього питання першу в країні монографію «Мікроелектродна техніка» (1960).

П. Г. Костюк — видатний фізіолог нашої країни, який зробив великий внесок у нейрофізіологію. Ним засновані оригінальний науковий напрямок і наукова школа, які дістали широку відомість не тільки в Радянському Союзі, але і за кордоном. У доробку вченого — більш як 250 опублікованих праць, в тому числі три монографії і підручники, п'ять винаходів. Під його керівництвом видано ряд посібників, монографій та збірників з загальної фізіології нервової системи і окремих її розділів. П. Г. Костюк достойно представляє вітчизняну фізіологічну науку на Міжнародних конгресах і конференціях. Він керує комісією з біофізики мембран Міжнародного Союзу теоретичної та практичної біофізики і є віце-головою Міжнародної організації по вивченню мозку (ІБРО) та головою Національного Комітету Радянського Союзу в ІБРО-ЮНЕСКО.

З 1966 р. П. Г. Костюк очолює Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Академії наук УРСР. П. Г. Костюк є редактором Всесоюзного журналу «Нейрофізіологія» і членом редколегії «Фізіологічного журналу». Під його керівництвом підготовлено і захищено п'ять докторських та 24 кандидатських дисертацій.

Багато сил та енергії Платон Григорович віддає науково-організаційній роботі. Він член бюро відділення фізіології Академії наук СРСР та УРСР, член Центральної Ради Всесоюзного фізіологічного товариства, голова Українського товариства фізіологів.

За бездоганну наукову та громадську діяльність його було нагороджено орденом Трудового Червоного Прапора.

Сердечно вітаючи Платона Григоровича з 50-річчям з дня народження, наукова громадськість, товариші по роботі зичать йому здоров'я, багаторічної невтомної праці, здійснення творчих задумів.

УДК 615.365:616—092.4.9

Современные представления о механизме действия цитотоксических сывороток. Барченко Л. И., Ильчев Н. В., Спасокукоцкий Ю. А. *Фізіологічний журнал АН УРСР*, 1974, XX, № 5, стр. 579—585.

Приведен обзор отечественных и зарубежных исследований, посвященных выяснению отдельных сторон механизма действия цитотоксических сывороток с помощью использования современных методов исследования. Описаны современные представления о механизме действия цитотоксических сывороток на клеточном уровне и на целостном организме. Анализ приведенных работ показал, что полученные в последние годы новые данные подтверждают основные положения теории механизма действия цитотоксических сывороток, разработанной академиком А. А. Богомольцем.

Библиогр.— 57.

УДК 612.017.11/12

Характеристика иммунологической активности и специфичности различных классов (*IgM IgG*) иммуноглобулинов антигистикулярной цитотоксической сыворотки. Нищенко О. В. *Фізіологічний журнал АН УРСР*, 1974, XX, № 5, стр. 586—589.

Приведены данные по изучению иммунологической активности и специфичности *IgM* и *IgG* фракций иммуноглобулинов, выделенных из антигистикулярной цитотоксической сыворотки (АТЦС), специфичной для крыс, методом гель-фильтрации на колонке с сефадексом Ж-200. Были исследованы 13 серий АТЦС с титром комплементсвязывающих антител 1:400—1:1280. Установлено, что значительная часть антител АТЦС, синтезированных на девятый день после последнего введения тестикулярного антигенного комплекса, относится к классу *IgM* и *IgG* иммуноглобулинов. Тестикулоцитотоксины локализованы в обеих фракциях с большей комплементсвязывающей активностью в *IgG* фракции.

Табл.— 1, рис.— 2, библиогр.— 6.

УДК 615.373.3:616—089.843

Сравнительное изучение влияния АЛС против нормальных и сенсibilизированных лимфоцитов на выживаемость аллотрансплантатов кожи крыс. Антоненко Л. И. *Фізіологічний журнал АН УРСР*, 1974, XX, № 5, стр. 590—596.

В реакциях *in vitro* и *in vivo* (на модели приживления кожного трансплантата крыс) изучалась сравнительная характеристика иммунодепрессивной активности двух антилимфоцитарных сывороток (АЛС), полученных против нормальных лимфоцитов и лимфоцитов, сенсibilизированных трансплантационными антигенами.

В контроле кожные лоскуты жили 7—9 дней ($7,7 \pm 0,6$), в условиях применения обычной АЛС — 12—16 дней ($14,3 \pm 1,8$; $p < 0,01$), а при введении опытной сыворотки — 23—28 дней (в среднем $25,2 \pm 3,4$ дня; $p < 0,01$). Делается вывод о более выраженной иммунодепрессивной эффективности АЛС против сенсibilизированных клеток.

Табл. — 2, рис. — 1, библиогр.— 31.

УДК 615.365

Влияние малых доз АЛС на показатели периферической крови у собак в условиях острой кровопотери и последующего переливания кровезаменителей. Ильчевич Н. В., Городецкая С. Ф., Воробей А. И., Сухина В. С.— *Фізіологічний журнал АН УРСР*, 1974, XX, № 5, стр. 597—601.

В эксперименте изучена динамика количественных и качественных изменений морфологического состава крови под воздействием малых доз АЛС у собак в условиях острой кровопотери и последующего переливания кровезаменителей БК-8 и геоссена. Применение малых доз АЛС оказывает стимулирующее действие на эритро- и лимфопоэз у собак в условиях острой кровопотери и последующего переливания кровезаменителя БК-8. Усиление лимфопоэза отмечено при введении малых доз АЛС и последующего переливания кровезаменителя геоссена, что проявилось в более высоком содержании лимфоцитов в периферической крови во все сроки исследования, начиная с 10 суток по сравнению с контрольными животными. Сравнительное изучение действия кровезаменителей БК-8 и геоссена указывает на более быстрое восстановление всех показателей периферической крови при трансфузии геоссена в условиях острой кровопотери.

Рис.— 1, библиогр.— 5.

УДК 612.357.3:615.373

Желчеотделительная функция печени в условиях применения больших и малых доз антигепатотоксической сыворотки. Алексеева И. Н. *Фізіологічний журнал АН УРСР*, 1974, XX, № 5, стр. 602—607.

В опытах на 192 крысах изучено изменение уровня желчеотделения, концентрации желчных кислот и их содержания в желчи при однократном введении в воротную вену большой дозы антигепатотоксической сыворотки (АГЦС), выделенного из нее гамма-глобулина и нормальной кроличьей сыворотки, при пятикратном введении больших доз АГЦС в общий кровоток, а также при применении малых доз АГЦС на фоне острого поражения печени четыреххлористым углеродом (CCl_4). Показано, что однократное введение в воротную вену большой дозы ($0,3 \text{ мл/100 г}$ при титре сыворотки в РСК 1:400) АГЦС и выделенного из нее гамма-глобулина снижает уровень желчеотделения уже в первые часы после введения. Пятикратное введение больших доз АГЦС ($0,15—0,2 \text{ мл/100 г}$ при титре в РСК 1:640) в общий кровоток вызывает более глубокое угнетение желчеотделения, что выражается в снижении уровня желчеотделения и снижении концентрации желчных кислот в желчи. Малые дозы АГЦС ($2,5 \cdot 10^{-6} \text{ мл/100 г}$) при применении на фоне острого поражения печени CCl_4 в определенной степени предотвращают нарушение желчеотделения.

Табл.— 1, рис.— 2, библиогр.— 18.

УДК 615.365

Возрастные особенности показателей углеводного обмена в скелетной мышце белых крыс под влиянием направленного действия антимиоцитотоксической сыворотки. Голубович З. С. *Фізіологічний журнал АН УРСР*, 1974, XX, № 5, стр. 608—615.

Получены антимиоцитотоксические сыворотки (АМЦС) для крыс (12 серий) и человека (6 серий), которые, по данным иммунологических исследований, обладали преимущественной органной и видовой специфичностью по отношению к скелетной мышце.

Изучали содержание гликогена, молочной кислоты и процессы гликолиза. Исследования проведены на 72 белых крысах самцах. Установлены возрастные различия в содержании гликогена: у молодых животных оно выше, чем у старых и составляет соответственно $521 \pm 18,4$ и $374 \pm 20 \text{ мг\%}$.

Введение ингибирующих доз АМЦС молодым половозрелым животным приводило к снижению содержания гликогена в скелетной мышце, снижению на третьи сутки процессов автогликолиза с последующим повышением процессов анаэробного гликолиза. Введение малых, стимулирующих доз старым животным вызывало повышение содержания гликогена до уровня молодых половозрелых животных и снижение процессов анаэробного гликолиза.

Табл.— 3, библиогр.— 22.

УДК 576.8.097.29:612.015.1

Изменение активности сывороточной холинэстеразы у крыс в условиях применения четыреххлористого углерода и некоторых цитотоксических сывороток. Галенко Т. И. *Фізіологічний журнал АН УРСР*, 1974, XX, № 5, стр. 616—620.

Полученные данные показали, что при отравлении крыс четыреххлористым углеродом (CCl_4) уровень холинэстеразы (ХЭ) в сыворотке крови значительно снижается. При действии больших доз антигепатоцитотоксической сыворотки (АГЦС) наблюдается лишь тенденция к снижению активности ХЭ. Малые дозы АГЦС, примененные на фоне поражения печени CCl_4 , проявляют защитное действие, способствуя менее выраженному снижению активности ХЭ и более быстрому ее восстановлению. После введения больших доз антимитохондриотоксической сыворотки (АМЦС) наблюдается тенденция к увеличению активности фермента. После применения малых доз АМЦС на фоне трехкратного введения CCl_4 защитное действие ее не обнаруживается; после введения малых доз сыворотки на фоне семикратного применения CCl_4 восстанавливающее действие ее выражено в меньшей степени, чем при действии АГЦС. Нормальная кроличья сыворотка влияет на сывороточную ХЭ по такому же типу, как и АГЦС, но это влияние несколько менее выражено.

Рис.— 2, библиогр.— 25.

УДК 612.616.31

Актуальные вопросы цитотоксинотерапии нарушений функции половых желез. Нищенко О. В., Гоноровский А. Г. *Фізіологічний журнал АН УРСР*, 1974, т. XX, № 5, стр. 621—627.

Приведены результаты изучения лечебной эффективности протестикулина у 196 больных кортико-спинальной и эндокринной импотенцией и прооварина у 69 женщин, страдающих некоторыми нарушениями овариально-менструального цикла (вторичная аменорея, гипоменструальный синдром, ановуляторный менструальный цикл, абсолютная недостаточность желтого тела) гипоовариального генеза. Установлено, что введение реактивирующих доз протестикулина больным вызывает у них нормализацию нарушенного ритма выделения с мочой андрогенов и снижение экскреции эстрогенов и гонадотропинов. У 73,4% больных кортико-спинальной и 82,6% эндокринной импотенцией после лечения протестикулином наблюдается нормализация или улучшение половой функции. Применение реактивирующих доз прооварина у больных с нарушениями овариально-менструальной функции гипоовариального генеза вызывает у них стойкий рост экскреции эстрогенов и значительное увеличение уровня прегнандиола в лютеиновой фазе цикла. У части женщин наблюдается нормализация ритма их экскреции, появляющаяся овуляции и восстанавливается нарушенная функция оплодотворения.

Библиогр.— 12.

УДК 615.373.37

Серологическая характеристика антитестикулярных цитотоксических сывороток, специфических для быков. Нацик В. И. *Фізіологічний журнал АН УРСР*, 1974, т. XX, № 5, стр. 628—631.

Путем постановки перекрестных реакций связывания комплемента изучалось наличие специфических комплементсвязывающих антител в анти-тестикулярной цитотоксической сыворотке, специфической для быков, к антигенам других органов быков: почки, надпочечников, гипофиза, печени. Доказано, что антитестикулярная цитотоксическая сыворотка, полученная путем иммунизации кроликов антигеном из тканей семенников быков, содержит преимущественно антитела к тканям семенников быков, а к тканям других органов быков — в значительно меньшем количестве. При постановке перекрестных реакций с тканями семенников хряков установлено, что антитестикулярная цитотоксическая сыворотка, специфическая к семенникам быков, имеет в 2,5—4 раза меньше комплементсвязывающих антител к семенникам хряков, следовательно, не исключена возможность применения гетерогенных цитотоксических сывороток при условии увеличения дозы.

Табл.— 2, библиогр.— 6.

УДК 616.837.4

Вегетативно-сосудистый гипоталамический синдром (клинико-физиологическая характеристика и лечение). Макаренченко А. Ф., Динабург А. Д., Лаута А. Д., Горбач Н. Л. *Фізіологічний журнал АН УРСР*, 1974, XX, № 5, стр. 632—638.

Вегетативно-сосудистый гипоталамический синдром расчленен авторами на гипертонический и гипотонический. Такое деление определяется доминированием симпатической или парасимпатической направленности вегетативных реакций в зависимости от состояния тонуса нейрогормональных симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, — их угнетением или активацией. Дисфункция этих систем, а также повышение уровня гистамина в крови (при сниженном гистаминопектическом индексе), нарушение сосудистой проницаемости, частота инфекционно-токсической этиологии и характер течения заболевания свидетельствуют об измененной реактивности организма и о связи заболевания с аллергическим процессом. На основании этих данных авторами разработана комплексная терапия, направленная на этиологию и патогенез заболевания. В частности подчеркнута роль антиаллергической терапии с применением антихолинэстеразных препаратов и в особенности гистаглобулина.

Библиогр.— 15.

УДК 612.826:612.822

Влияние раздражения и разрушения ретикулярной формации среднего мозга на нейросекреторную систему гипоталамуса. Ващенко Е. А. *Фізіологічний журнал АН УРСР*, 1974, XX, № 5, стр. 639—645.

В хроническом опыте изучали функциональные изменения гипоталамической нейросекреторной системы белых крыс-самцов линии Вистар в различные сроки (через 20 мин, 1, 6, и 12 часов) после прямого электрического раздражения ретикулярной формации среднего мозга (в частности ретикулярного ядра покрывки), а также после ее одно- и двустороннего электролитического разрушения. Раздражение ретикулярной формации вызывает повышение активности системы. Изменения активности нейросекреторных элементов различных звеньев системы характеризуются определенной фазностью. Активность системы имеет тенденцию к последующему восстановлению. Разрушения ретикулярной формации вызывает снижение активности клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер, обуславливающее уменьшение содержания нейросекрета в области срединного возвышения и в главной задней части нейрогипофиза.

Библ.— 15, рис.— 3.

УДК 612.826.4

Влияние раздражения гипоталамуса на активность некоторых адаптивных ферментов печени у крыс разного возраста. Фролькис В. В., Безруков В. В., Мурадян Х. К. *Фізіологічний журнал АН УРСР*, 1974, XX, № 5, стр. 646—653.

В опытах на взрослых и старых крысах с хронически вживленными электродами изучали влияние электрической стимуляции вентро-медиальной области гипоталамуса на активность глюкозо-6-фосфатазы, фруктозо-1,6-дифосфатазы, тирозин-аминотрансферазы и триптофан-пирролазы печени в различные сроки после окончания стимуляции. Показано, что практически одинаковая сила раздражения вызывает значительно большие изменения активности адаптивных ферментов у взрослых животных, чем у старых. Максимальные сдвиги активности ферментов наступают раньше у взрослых животных. Отмечено, что возрастные отличия гипоталамической индукции ферментов связаны с изменениями в системе гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников. Показано, что изменения активности ферментов при стимуляции гипоталамуса и введении АКТГ у взрослых животных носят примерно одинаковый характер. Адреналэктомия и введение ингибиторов ДНК-зависимого синтеза РНК (актиномицина Д, оливомицина) практически устраняют вызываемые стимуляцией гипоталамуса изменения активности ферментов. Описанные изменения в гипоталамической индукции ферментов могут быть важным механизмом старения целостного организма.

Табл.— 1, рис.— 5, библиогр.— 54.

УДК 612.67:616.8

Электрокортикальные реакции на свет при старении человека. Маньковский Н. Б., Белоног Р. И. *Фізіологічний журнал АН УРСР*, 1974, XX, № 5, стр. 654—661.

Приведены результаты ЭЭГ исследований 400 практически здоровых лиц в возрасте 20—105 лет в условиях применения одиночной и ритмической фотостимуляции. Установлено, что при старении человека достоверно увеличивается латентный и период последствий на афферентную стимуляцию, снижается интенсивность реакций, суживается диапазон воспроизводимых ритмов, усиливается усвоение более медленных частот колебаний с ухудшением воспроизведения высоких. В то же время даже у лиц старше 90 лет в 19% авторами установлен высокий уровень усвоения навязанных ритмов. Полученные результаты обсуждаются с позиций учения о параметре физиологической лабильности и снижения функциональных влияний с ретикуло-гипоталамических структур на вышерасположенные образования мозга при старении человека.

Рис.— 5, библиогр.— 32.

УДК 612.821.6:612.826

Влияние стимуляции образований лимбико-ретикулярного комплекса на моторный навык собак. Сологуб, Н. М., Синицкий В. Н. *Фізіологічний журнал АН УРСР*, 1974, XX, № 5, стр. 662—671.

В опытах на девяти беспородных собаках с выработанным моторным навыком по методу «стимул — преграда» в условиях естественного эксперимента производили электростимуляцию дорсального и вентрального гиппокампа, базолатеральной группы миндалевидного тела и ретикулярных ядер покрышки мозга. Установлено, что стимуляция структур лимбико-ретикулярного комплекса в наибольшей степени сказывается на продолжительности латентного периода навыка и в меньшей степени влияет на время его двигательного компонента. Независимо от силы раздражения при осуществлении навыка способ преодоления «преграды» не нарушается.

Табл.— 2, рис.— 2, библиогр.— 55.

УДК 612.014 46

Влияние катехоламинов на прессорные и депрессорные центры продолговатого мозга. Чжан Чунь, Коробицын А. Н. *Фізіологічний журнал АН УРСР*, 1974, XX, № 5, стр. 672—676.

На 14 кошках изучали влияние катехоламинов на состояние тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы. Показателем этого влияния служит изменение возбудимости прессорных и депрессорных пунктов мозга. Непосредственное введение 0,2 мкг адреналина и норадrenalина в прессорные пункты продолговатого мозга вызывало снижение реактивности их на прямую электрическую стимуляцию, о чем свидетельствует меньшее повышение магистрального кровяного давления, чем до воздействия катехоламинов при одинаковых параметрах электрического тока. Реактивность же депрессорных пунктов мозга после действия катехоламинов на электрическое раздражение, наоборот, повысилась.

Рис.— 3, библиогр.— 10.

УДК 612.438

Электрофизиологическое изучение аллергозов в эксперименте. Адо В. А. *Фізіологічний журнал АН УРСР*, 1974, XX, № 5, стр. 677—685.

Представлены собственные данные по электроэнцефалографической, электромиографической и электрокардиографической реактивности кроликов, иранских хомячков и морских свинок с индуцированными аллергозами к высокомолекулярным и низкомолекулярным (химическим) сенсibilизаторам. Одновременно и параллельно проводилась иммуноморфологическая идентификация очагов специфической альтерации (аллергической). Изучалась возможность регистрации ингибирующего влияния цитостатиков винкристина и винбластина на аллергические реакции в эксперименте у животных.

Табл.— 1, рис.— 7, библиогр.— 31.

УДК 616.097

Использование аллергенов из химических веществ в качестве антигенов в иммуноцитологических и иммуносерологических реакциях. Поляк Н. Р., Козинцева П. В. *Фізіологічний журнал АН УРСР*, 1974, XX, № 5, стр. 686—689.

Задачей данной работы явилась попытка введения некоторых химических веществ в определенных концентрациях в реакцию дегрануляции тучных клеток, базофилов, бласттрансформации лимфоцитов, реакцию Уанье и Николаева.

Проведенные исследования показали, что ряд химических веществ в использованных концентрациях может быть введен в иммуноцитологические и иммуносерологические реакции в качестве антигенов.

Библиогр.— 24.

УДК 612.386

Всасывательная деятельность тонкого кишечника после частичной резекции печени. Нгуен Тай Лыонг. *Фізіологічний журнал АН УРСР*, 1974, XX, № 5, стр. 690—698.

Показано, что после частичной резекции 30% ткани печени параллельно с уменьшением резорбции глюкозы в тонком кишечнике снижается биоэлектрическая активность слизистой оболочки кишечника, угнетается биоэлектрическая активность коры головного мозга. В крови наблюдаются гипоальбуминемия, гиперглобулинемия, уменьшение количества эритроцитов и содержания гемоглобина, лейкоцитоз, и ускорение РОЭ. Содержание остаточного азота в крови после частичной резекции печени не изменяется. Резорбтивная деятельность тонкого кишечника и другие показатели восстанавливаются через 27—30 дней после частичной резекции печени.

Табл.— 1, рис.— 4, библиогр.— 18.

УДК 612.322.7

Участие нервной системы в действии импульсных синусоидальных модулированных токов на всасывательную функцию плевры. Хахиашвили Ф. А., Файтельберг-Бланк В. Р. *Фізіологічний журнал*, 1974, XX, № 5, стр. 699—704.

На 82 кошках с помощью метода радиоактивной индикации изучалась роль нервной системы в механизме действия импульсных синусоидальных модулированных токов на процессы всасывания плевральной полости.

Установлено, что в механике действия импульсных синусоидальных модулированных токов на процессы всасывания из плевры принимают участие кора головного мозга, ретикулярная формация ствола мозга и подкорковые нервные центры, вегетативная нервная система, преимущественно симпатическая. Интероцепторы плевры также играют важную роль в действии импульсных синусоидальных модулированных токов на всасывание радиоактивного фосфора из плевры.

Рис.— 4, библиогр.— 34.

Л. І. Барченко, М. В. Ільчевич, Ю. О. Спасокукоцький — Сучасні уявлення про механізм дії цитотоксичних сироваток	579
О. В. Нищименко — Характеристика імунологічної активності і специфічності різних класів (<i>IgM, IgG</i>) імуноглобулінів антиестимуляційної цитотоксичної сироватки	586
Л. І. Антоненко — Порівняльне вивчення впливу АЛС проти нормальних і сенсибілізованих лімфоцитів на виживання алотрансплантатів шкіри щурів	590
М. В. Ільчевич, С. Ф. Городецька, А. І. Воробей, В. С. Сухіна — Вплив малих доз АЛС на показники периферичної крові у собак в умовах гострої крововтрати та наступного переливання кровозамінників	597
І. М. Алексеева — Жовчовидільна функція печінки в умовах застосування великих і малих доз антигепатотоксичної сироватки	602
З. С. Голубович — Вікові особливості показників вуглеводного обміну в скелетному м'язі білих щурів під впливом направленої дії антиміоцитотоксичної сироватки	608
Т. І. Галенко — Зміна активності сироваткової холінестерази у щурів в умовах застосування чотирихлористого вуглецю та деяких цитотоксичних сироваток	616
О. В. Нищименко, А. Г. Гоноровський — Актуальні питання цитотоксичної терапії порушень функції статевих залоз	621
В. Г. Нацик — Серологічна характеристика антиестимуляційних цитотоксичних сироваток, специфічних для бугаїв	628
О. Ф. Макаренченко, Г. Д. Дінабург, А. Д. Лаута, М. Л. Горбач — Вегетативно-судинний гіпоталамічний синдром (клініко-фізіологічна характеристика і лікування)	632
О. А. Ващенко — Вплив подразнення та зруйнування ретикулярної формації середнього мозку на нейросекреторну систему гіпоталамуса	639
В. В. Фролькіс, В. В. Безруков, Х. К. Мурадян — Вплив подразнення гіпоталамуса на активність деяких адаптивних ферментів печінки у щурів різного віку	646
М. Б. Маньковський, Р. П. Білоніг — Електрокортикальні реакції на світло при старінні людини	654
Н. М. Сологуб, В. М. Синицький — Вплив стимуляції утворень лімбіко-ретикулярного комплексу на моторний навик собак	662
Чжан Чунь, А. М. Коробіцин — Вплив катехоламінів на пресорні і депресорні центри довгастого мозку	672
В. А. Адо — Електрофізіологічне вивчення алергозів в експерименті	677
Н. Р. Поляк, П. В. Козинцева — Застосування алергенів з хімічних речовин як антигенів в імуноцитологічних та імуносерологічних реакціях	686
Нгуен Тай Лионг — Всмоктувальна діяльність тонкого кишечника після часткової резекції печінки	690
Ф. А. Хакіашвілі, В. Р. Файтельберг-Бланк — Участь нервової системи в дії імпульсних синусоїдальних модульованих струмів на всмоктувальну функцію плеври	699

Короткі повідомлення

С. Й. Ярош — Електроміографічна характеристика нервово-м'язового блока, викликаного тубокурарином і лістеноном	705
Н. В. Луніна — Про деякі особливості еритроцитів, що регенерують після крововтрати за умов дистиреозу	707
Г. С. Кірюков, Е. Ф. Барінов, І. В. Попкова, В. В. Панков — Функціональні зміни серця при пластиці правого передсердя	709

Ювілейні дати

50-річчя академіка АН УРСР П. Г. Костюка	712
Реферати до статей	713

СОДЕРЖАНИЕ

Л. И. Барченко, Н. В. Ильчевич, Ю. А. Спасокукоцкий — Современные представления о механизме действия цитотоксических сывороток	579
О. В. Нищименко — Характеристика иммунологической активности и специфичности различных классов (<i>IgM</i> и <i>IgG</i>) иммуноглобулинов антигеститулярной цитотоксической сыворотки	586
Л. И. Антоненко — Сравнительное изучение влияния АЛС против нормальных и сенсibilизированных лимфоцитов на выживаемость аллотрансплантатов кожи крыс	590
Н. В. Ильчевич, С. Ф. Городецкая, А. И. Воробей, В. С. Сухина — Влияние малых доз АЛС на показатели периферической крови у собак в условиях острой кровопотери и последующего переливания кровезаменителей	597
И. Н. Алексеева — Желчеотделительная функция печени в условиях применения больших и малых доз антигепатотоксической сыворотки	602
З. С. Голубович — Возрастные особенности показателей углеводного обмена в скелетной мышце белых крыс под влиянием направленного действия антимиоцитотоксической сыворотки	608
Т. И. Галенко — Изменение активности сывороточной холинэстеразы у крыс в условиях применения четыреххлористого углерода и некоторых цитотоксических сывороток	616
О. В. Нищименко, А. Г. Гоноровский — Актуальные вопросы цитотоксикотерапии нарушений функции половых желез	621
В. И. Нацик — Серологическая характеристика антигеститулярных цитотоксических сывороток, специфических для быков	628
А. Ф. Макаrenchко, А. Д. Динабург, А. Д. Лаута, Н. Л. Горбач — Вегетативно-сосудистый гипоталамический синдром (клинико-физиологическая характеристика и лечение)	632
Е. А. Ващенко — Влияние раздражения и разрушения ретикулярной формации среднего мозга на нейросекреторную систему гипоталамуса	639
В. В. Фролькис, В. В. Безруков, Х. К. Мурадян — Влияние раздражения гипоталамуса на активность некоторых адаптивных ферментов печени у крыс разного возраста	646
Н. Б. Маньковский, Р. И. Белоног — Электрокортикальные реакции на свет при старении человека	654
Н. М. Сологуб, В. Н. Синицкий — Влияние стимуляции образований лимбико-ретикулярного комплекса на моторный навык собак	662
Чжан Чунь, А. Н. Коробицын — Влияние катехоламинов на прессорные и депрессорные центры продолговатого мозга	672
В. А. Адо — Электрофизиологическое изучение аллергизов в эксперименте	677
Н. Р. Поляк, П. В. Козинцева — Использование аллергенов из химических веществ в качестве антигенов в иммунологических и иммуносерологических реакциях	686
Нгуен Тай Лыонг — Всасывательная деятельность тонкого кишечника после частичной резекции печени	690
Ф. А. Хахиашвили, В. Р. Файтельберг-Бланк — Участие нервной системы в действии импульсных синусоидальных модулированных токов на всасывательную функцию плевры	699

Краткие сообщения

С. И. Ярош — Электромиографическая характеристика нервно-мышечного блока, вызванного тубокурарином и листеноном	705
Н. В. Лунина — О некоторых особенностях эритроцитов, регенерирующих после кровопотери в условиях дистиреоза	707
Г. С. Кирьякулов, Э. Ф. Бариннов, И. В. Попкова, В. В. Панков — Функциональные изменения сердца при пластике правого предсердия	709

Юбилейные даты

50-летие академика АН УССР П. Г. Костюка	712
Рефераты к статьям	713

«Физиологический журнал» № 5, 1974 г. (на украинском языке). Двухмесячный научнo-теоретический журнал Академии наук УССР. Адрес редакции: Киев, ул. Богомольца, 4. Институт физиологии им. А. А. Богомольца. Издательство «Наукова думка», Киев, Репина, 3. Киевская книжная типография научной книги Республиканского производственного объединения «Полиграфкнига» Госкомиздата УССР, Киев, Репина, 4. Печ. физ. листов 9,0. Условно-печ. листов 12,6. Учетно-изд. листов 12,8. Тираж 837. Цена 90 коп.

CONTENTS

L. I. Barchenko, N. V. Ilchevich, Yu. A. Spasokukotsky—Modern Ideas of Mechanism of Cytotoxic Sera Effect	579
O. V. Nishchimenko—Characteristic of Immunological Activity and Specificity for Different Classes (IgM, IgG) Immunoglobulins of Antitesticular Cytotoxic Serum	586
L. I. Antonenko—A Comparative Study of Antilymphocytic Sera against Normal and Sensitized Lymphocytes on Survival of Allotransplantants of Rat Skin	590
Il'chevich N. V., Gorodetskaya S. F., Vorobei A. I., Sukhina V. S.—Effect of ALS Small Doses on Peripheral Blood Parameters in Dogs under Conditions of Acute Blood Loss and Subsequent Transfusion of Blood Substituents	597
I. N. Alexeeva—Liver Biliation Function under Conditions of Application of Antihepatocytotoxic Serum of Great and Small Doses	602
Z. D. Golubovich—Age Peculiarities of Indices for Carbohydrate Metabolism in Skeletal Muscle of Albino Rats under Effect of Antimyocytotoxic Serum Directed Action	608
T. G. Galenko—Change in the Activity of Serum Cholinesterase in Rats under Conditions of Some Cytotoxic Sera Carbon Tetrachloride Application	616
O. V. Nishchimenko, A. G. Gonorovsky—Urgent Problems of Cytotoxinotherapy of Gonad Function Disturbance	621
V. I. Natsik—Serological Characteristic of Antitesticular Cytotoxic Sera Specific for Bulls	628
A. F. Makarchenko, A. D. Dinaburg, N. L. Gorbach—Vegetative-Vascular Hypothalamic Syndrome (Clinical and Physiological Characteristics and Treatment)	632
E. A. Vashchenko—Effect of Stimulation and Destruction of the Midbrain Reticular Formation on Neurosecretory System of Hypothalamus	639
V. V. Frolik, V. V. Bezrukov, Kh. K. Muradyan—Effect of Hypothalamic Stimulation on Activity of Liver Some Adaptive Enzymes in Rats of Different Age	646
N. B. Man'kovsky, R. P. Belonog—Electrocortical Responses to Light with Aging of Man	654
N. M. Sologub, V. N. Sinitsky—Effect of Stimulation of Limbicoreticular Complex Formations on Motor Habit in Dogs	662
Chuan Chun, A. N. Korobitsyn—Effect of Catecholamines on Pressor and Depressor Centres of Medulla	672
V. A. Ado—Electrophysiological Study of Allergosis in Experiment	677
N. R. Polyak, P. V. Kozintseva—Use of Allergens from Chemical Substances as Antigen in Immunocytological and Immunoserological Reactions	686
Nguyen Tai Luong—Absorption Activity of Small Intestine after Partial Liver Resection	691
F. A. Kakhiashvili, V. R. Faitelberg-Blank—Participation of Nervous System in the Action of Impulse Sinusoid Modulated Currents on Resorption Function of Pleura	699

Brief Notes

S. I. Yarosh—Electromyographical Characteristics of Nervimuscular Block Evoked by Tubocurarin and Listenon	705
N. V. Lunina—On Some Peculiarities of Erythrocytes Regenerating after Blood Loss under Conditions of Disthyreosis	707
G. S. Kur'yakulov, E. F. Barinov, I. V. Popkova, V. V. Panko—Function Changes in Heart with Plastics of Right Auricle	709

Jubilee Dates

The 50th Birthday of P. G. Kostyuk, Member Academy of Sciences of the Ukrainian SSR	712
Abstracts to the Articles	713

Ціна 90 коп.

74523

КИЇВСЬКА КНИЖКОВА ДРУКАРНЯ НАУКОВОЇ КНИГИ