

К 100-летию А. Н. Богданова

ISSN 0201-8489

Физиологический журнал

Том XXVII

1981

3

1. VI. 81
Макогон

АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ
ИМ. А. А. БОГОМОЛЬЦА

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том XXVII, № 3, 1981

МАЙ—ИЮНЬ

*Научно-теоретический журнал
Выходит шесть раз в год
Основан в 1955 г.*

*К 100-летию со дня рождения
академика А. А. Богомольца*

Монтешико Ф.Ф.

КИЕВ

«НАУКОВА ДУМКА»



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф. Н. Серков (главный редактор)

В. А. Березовский, Н. В. Братусь, П. Г. Богач, М. И. Гуревич, Б. Е. Есипенко, Н. В. Иль-
чевич, Н. Н. Зайко, П. Г. Костюк, А. А. Мойбенко (зам. главного редактора), Н. И. Пу-
тилин, В. В. Фролькис, В. А. Черкес, З. А. Сорокина (ответственный секретарь)

Редакционный совет

П. В. Бирюкович	А. В. Квасницкий	Е. Н. Панасюк
Г. М. Бутенко	К. В. Кованов	В. С. Райцес
Ф. П. Ведяев	В. П. Комиссаренко	П. И. Сябро
Н. Н. Горев	А. О. Навакятян	Г. И. Федорович
З. С. Донцова	В. Н. Никитин	Г. А. Хасабов
В. Н. Казаков		А. И. Хомазюк

Адрес редакции: 252024, Киев, ул. Богомольца, 4
тел. 91-20-84

Редактор В. В. Войтенко

Художественный редактор Т. М. Немеровская

Технический редактор О. В. Дивуля

Корректор Т. Н. Казакова

Сдано в набор 27.02.81. Подп. в печ. 23.04.81. БФ 00545. Формат 70×108/16. Выс. печ. Усл. печ.
л. 14,18. Усл. кр.-отт. 14,72. Уч. изд. л. 13,75+вкл. 0,07=13,82. Тираж 1030 экз. Заказ 1-101.

Издательство «Наукова думка», 252601, ГСП, ул. Репина, 3.
Киевская книжная типография научной книги Республиканского производственного объединения
«Полиграфкнига» Госкомиздата УССР, 252004, Киев-4, ул. Репина, 4.

© Издательство «Наукова думка», «Физиологический журнал», 1981



Иль-
Пу-
)



печ.
—
сентя

Н. Н. Зайко

А. А. БОГОМОЛЕЦ, ЖИЗНЬ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

К 100-летию со дня рождения

Среди советских ученых-медиков А. А. Богомолец является одним из самых выдающихся. Он создал крупнейшую научную школу и по существу является реформатором патологической физиологии — науки, которой он отдал свой труд и талант.

В *sigillum vitae*, написанном А. А. Богомольцем в 1921 г., говорится: «Александр Александрович Богомолец родился в г. Киеве 12 мая 1881 г. 1900 г. окончил Киевскую первую гимназию с золотой медалью и поступил на медицинский факультет Новороссийского университета, по окончании которого в 1906 г. со степенью лекаря с отличием был оставлен на кафедре общей патологии в должности лаборанта. Экзамены на степень доктора медицины сдал в 1908 г. В 1909 г. защитил диссертацию на степень доктора медицины под названием «К вопросу о микроскопическом строении и физиологическом значении надпочечных желез в здоровом и больном организме». Весною 1910 года избран Медицинским факультетом приват-доцентом по кафедре общей патологии и по поручению факультета читал студентам III курса. В 1911 г. по ходатайству Медицинского факультета Новороссийского Университета командирован на год за границу для усовершенствования в науках и пробыл около 6 мес в Париже, изучая в Сорбонне методы физической химии в их приложении к биологии».

Выше была приведена выдержка из автобиографии А. А. Богомольца для того, чтобы, отталкиваясь от первичных материалов, описывать далее в подробностях жизнь и деятельность ученого.

Научную подготовку А. А. Богомолец получил в лаборатории В. В. Подвысоцкого в Одессе. К тому времени, когда юноша приехал в Одессу и поступил на медицинский факультет Новороссийского университета, он уже знал маститого ученого по Киеву, много слышал о нем от отца, а кроме того встречал в доме своего дяди профессора С. П. Томашевского, у которого тогда временно жил (отец А. А. Богомольца не имел права жительства в Киеве).

Хотя изучение общей патологии начиналось только на III курсе, научную работу А. А. Богомолец начал раньше и первую статью опубликовал уже в 1902 г., будучи студентом II курса.

Две научные проблемы заинтересовали молодого студента уже с самого начала — это иммунология и патология эндокринных желез. Конечно, интерес к этим проблемам возник не случайно. Любовь к эндокринологии внушил А. А. Богомольцу В. В. Подвысоцкий, много работавший с поджелудочной железой. Пиетет к иммунологии привил ему Л. А. Тарасевич — старший ученик В. В. Подвысоцкого, тоже переехавший из Киева в Одессу. Любовь к названным двум проблемам А. А. Богомолец пронес через всю жизнь. А началось это с докторской диссер-

тации, посвященной надпочечникам и выполненной с помощью микроскопических и иммунологических методик. Это видно уже и по названию статей, легших в основу диссертации. Одна называлась «К вопросу о микроскопическом строении надпочечников в связи с их отделительной деятельностью» (1905), а другая «К физиологии надпочечных желез. Супраренотоксины» (1909). Именно отсюда идет нить к более поздним работам А. А. Богомольца по АЦС и в особенности к его знаменитой статье «100 вопросов по проблеме аллергии» (1938). О влечении к вопросам инфекции и иммунитета говорит и то, что когда А. А. Богомолец в 1910 г. стал приват-доцентом и ему предложили читать лекции для студентов, то он избрал: «Учение о заражении и иммунитете» и «Методика бактериологических исследований». Проблема эндокринологии в представлении ученого полностью созрела позже, и это нашло отражение в блестящей полемической книге А. А. Богомольца «Кризис эндокринологии» (1927).

В 1911 г. А. А. Богомолец занял кафедру в Саратове и навсегда уехал из Одессы. Представление о педагогической работе в Саратовском университете дает следующая выдержка из автобиографии: «Кроме читаемого профессором Богомольцем систематического курса общей и экспериментальной патологии, по поручению медицинского факультета Саратовского университета профессор Богомолец читал также: 1) курс общей и частной медицинской микробиологии с 1911 по 1918 год; 2) курс методики бактериологических исследований с практическими занятиями с 1911 по 1918 год; 3) курс фармакологии в течение двух семестров.

Кроме лекций на медицинском факультете университета профессор Богомолец читал следующие курсы: 1) общей микробиологии в Саратовском сельскохозяйственном институте; 2) общей патологии в Саратовском ветеринарном институте; 3) общей экспериментальной патологии и общей и частной медицинской микробиологии на медицинском факультете Саратовских Высших женских курсов, деканом которого он состоял».

Таким образом, в саратовский период А. А. Богомолец предстает перед нами прежде всего как патолог-микробиолог. Об этом говорит и еще одна цитата: «По инициативе профессора Богомольца и под его руководством на медицинском факультете Саратовского университета оборудована самостоятельная бактериологическая лаборатория. По его же инициативе с 1918 г. учреждена и самостоятельная кафедра бактериологии» (там же). Во всем этом прежде всего сказалось воспитание А. А. Богомольца. Все ученики В. В. Подвысоцкого были так или иначе причастны к бактериологии (Д. К. Заболотный, Л. А. Тарасевич, С. М. Щастный). А главное — таково было веление времени. Саратов, в котором жил и работал А. А. Богомолец, как и другие города Поволжья, испытывал голод, резко возросла опасность сыпного тифа. А. А. Богомолец отдал свои знания молодой Советской власти, Красной Армии. В его же автобиографии читаем: «Научно-общественная работа профессора Богомольца за время его профессорской деятельности заключалась в постоянном участии в качестве консультанта, в обсуждении и проведении в жизнь санитарно-эпидемиологических мероприятий в г. Саратове и Саратовской губернии, и в работе по санитарному просвещению (чтение лекций, печатание научно-популярных статей, доклады губернским совещаниям врачей и т. д.)».

«При ближайшем участии и инициативе профессора Богомольца в Саратове открыт Краевой институт микробиологии и эпидемиологии. «За быстрое и успешное ведение работ» по открытию института Меди-

При вынесении участии и инициативе проф. Богомольца в Саратовский государственный институт им. Губкина и Института Медицины. За вынос и участие в работе по созданию Института Медицины Факультет постановил принести председателю комиссии по устройству Института проф. Богомольцу благодарность.

цинский факультет постановил принести председателю комиссии по устройству института профессору Богомольцу благодарность».

Огромная учебная и общественная работа в Саратове сочеталась с научной. Здесь начала складываться научная школа Богомольца. Первыми его учениками были Е. А. Татаринов, Л. Р. Перельман и Н. Б. Медведева. По свидетельству Л. Р. Перельмана, на кафедре царил дух дружбы и взаимопонимания, дух преданности науке и веры в своего учителя. Между учителем и учениками складывались особые отношения. Об этих отношениях свидетельствует то, что ученики не оставляли его, куда бы он ни уезжал в дальнейшем. Когда в 1925 г. А. А. Богомолец был избран заведующим кафедрой общей патологии II Московского университета (ныне II ММИ) и переехал в Москву, то Л. Р. Перельман и Н. Б. Медведева тоже уехали в Москву, хотя из-за квартирного голода оба жили на кафедре в самых стесненных условиях. Да и сам Александр Александрович жил в студенческом общежитии на Якиманке, 40.

Продолжая рассказ о научных направлениях А. А. Богомольца, следует сказать, что в Москве у Александра Александровича появились новые интересы, которым он предался со всею страстью и навсегда. Это интерес к переливанию крови и к опухолям.

Здесь следует сказать несколько слов о создании в Москве первого в мире Института переливания крови. Это дело с одобрения В. И. Ленина было поручено А. А. Богданову, который давно занимался проблемой переливания крови. Став директором института, А. А. Богданов пригласил А. А. Богомольца для организации экспериментальной лаборатории. Свою идею о взаимном переливании крови (что должно было положительно сказаться на обоих людях) Богданов решил проверить прежде всего на самом себе. Он проделал это уже несколько раз, последнее же 11-е обменное переливание закончилось трагично, 7 апреля 1928 г. А. А. Богданов умер при явлениях гемолиза и уремии.

Когда встал вопрос о новом директоре института, то выбор пал на А. А. Богомольца. Так Александр Александрович стал директором Центрального института гематологии и переливания крови. Этой работе он отдался в полной мере. Он был организатором и вдохновителем всего, что делалось в Игумновском особняке на Якиманке (здесь прежде находился Институт). Учреждение это он любил и ласково называл его «переливалкой». Там работали и некоторые его кафедральные сотрудники, тем более, что условия там несомненно были лучше, чем на кафедре.

Будучи теоретиком, Александр Александрович взял на себя главным образом теорию трансфузиологии, оставив клинику таким выдающимся гематологам, как Х. Х. Владос, М. П. Кончаловский и С. И. Спасокукоцкий. Теория переливания крови (коллоидоклазия, как основной

механизм действия перелитой и является главным достижением никогда не порывал с И уехал из Москвы, его школу тнейший гематолог академик А

Вторая проблема, захватившая (1930), касалась онкологии. Т организм противостоять опухоли он направил двух тогдашних учеников: Александра и Р. Е. Кавецкого. Вместе с Александром Александровичем.

Здесь следует несколько слов о Александре Александровиче. Он стал «нравственным центром» реактивности организма. Мысль, что в организме «нет реакции», проверить это он решил на себе. Еще одна мысль: систему содействия с помощью специфической сыворотки. Если ее вводить в малых дозах, то так: двум сериям мышей переливали сыворотку, кроме опухолевых клеток (называли АЦС). Эти опыты у транссплантата было достоверно, что сыворотка. Так впервые было показано, что низкая реактивность соединительной ткани.

Следующие 50 лет тема реактивности соединительной ткани в Москве и Р. Е. Кавецким в основном были изучены. В Киеве это изучено Р. Е. Кавецкого, который был директором онкологии АН УССР. Р. Е. Кавецкого. Все изменилось после смерти А. А. Богомольца. На фронте Института переливания крови.

Здесь изучают опухоли. Была у А. А. Богомольца идея о продлении жизни. Хорошо видно, как прозорливо он видел и насколько большое значение научной работы. Блестящую книгу под названием «Жизнь и смерть» он написал в Киеве. В Институте переливания крови он был назначен учеником А. А. Богомольца. Когда геронтологией занимался А. А. Богомолец со своим учеником. Достаточно назвать имена его учеников. А. А. Богомолец был 100 и более лет, причем о старении он придавал труду. Его долгой и здоровой жизнью. В Институте переливания крови сооружен памятник между идеями А. А. Богомольца.

Выше уже говорилось, что Александр Александрович начал экспериментальную

механизм действия перелитой крови) была создана А. А. Богомольцем и является главным достижением института и тогда и теперь. Богомолец никогда не порывал с Институтом переливания крови, а когда он уехал из Москвы, его школу там достойно представлял его ученик, крупнейший гематолог академик АМН СССР Н. А. Федоров.

Вторая проблема, захватившая А. А. Богомольца в Москве (1925—1930), касалась онкологии. Точнее говоря, речь шла о способности организма противостоять опухоли, уничтожить ее в зачатке. На эту задачу он направил двух тогда молодых своих ассистентов. И. М. Неймана и Р. Е. Кавецкого. Вместе с ними опыты ставил и сам Александр Александрович.

Здесь следует несколько возвратиться к тому времени, когда Александр Александрович стал «неотступно думать» о роли соединительной ткани в реактивности организма. Он уже давно был готов высказать мысль, что в организме «нет ничего важнее соединительной ткани». Проверить это он решил на примере опухолей. Этому предшествовала еще одна мысль: систему соединительной ткани можно стимулировать с помощью специфической сыворотки (антисоединительнотканной), если ее вводить в малых дозах. Применительно к опухоли это выглядело так: двум сериям мышей пересаживали карциному; животные одной серии, кроме опухолевых клеток, получали еще и сыворотку (позже ее назвали АЦС). Эти опыты убедительно показали, что приживление трансплантата было достоверно ниже у тех животных, которые получали сыворотку. Так впервые было показано, что на резистентность организма против опухоли можно влиять, и что в этом важную роль играет реактивность соединительной ткани.

Следующие 50 лет тема эта разрабатывалась И. М. Нейманом в Москве и Р. Е. Кавецким в Киеве. Масштабы работы стали неизмеримо большими. В Киеве это вначале была лаборатория под руководством Р. Е. Кавецкого, которая в 1960 г. превратилась в Институт проблем онкологии АН УССР. Ныне институту присвоено имя академика Р. Е. Кавецкого. Все изменилось за 50 лет, не изменилось только одно, завещанное А. А. Богомольцем — изучать опухоль и в то же время организм. На фронте Института им. Кавецкого можно было бы написать: «Здесь изучают опухоль и организм».

Была у А. А. Богомольца еще одна любимая идея, это идея долголетия или продления жизни. На этом примере, может быть, особенно хорошо видно, как прозорлив был А. А. Богомолец, насколько дальше других видел он и насколько глубже понимал он теоретическое и практическое значение научной идеи для будущего. В 1938 г. он написал блестящую книгу под названием «Продление жизни». Ровно через 20 лет в Киеве был создан Институт геронтологии, а первым директором его был назначен ученик А. А. Богомольца академик АМН СССР Н. Н. Горев. Когда геронтологии как науки, в сущности, еще не было, А. А. Богомолец со своим коллективом уже работал в этом направлении. Достаточно назвать экспедиции АН УССР на Кавказ для изучения долгожителей. А. А. Богомолец утверждал, что человек может жить 100 и более лет, причем основное значение в профилактике раннего старения он придавал труду. Труд создал человека, труд есть и залог его долгой и здоровой жизни. Сегодня на территории Института геронтологии сооружен памятник А. А. Богомольцу. Он символизирует связь между идеями А. А. Богомольца и современной наукой о старении.

Выше уже говорилось, что еще будучи студентом, А. А. Богомолец начал экспериментальное исследование надпочечников. Для этого

он применил микроскопические и иммунологические методики. О тщательности и красоте работы свидетельствует и сама диссертация в виде одной книги и сотни гистологических препаратов, которые и сегодня хранятся в семье Богомолецев (на каждом имеется подпись, сделанная характерным мелким почерком автора).

Началась работа по изучению надпочечников в 1905 г. Прошло ровно 75 лет. Работа не прекратилась. Напротив. При жизни А. А. Богомольца в его институте существовал отдел эндокринологии, которым руководил молодой тогда сотрудник А. А. Богомольца В. П. Комиссаренко. В дальнейшем из этого отдела вырос крупный институт (Институт эндокринологии и обмена веществ), руководителем которого является академик АН УССР В. П. Комиссаренко. За работу именно по надпочечникам В. П. Комиссаренко и группа его сотрудников удостоены Государственной премии УССР (за создание и внедрение в практику здравоохранения препарата для лечения болезни Иценко — Кушинга и опухолей коры надпочечников). Так прослеживается судьба научной идеи, если она подлинно научна, т. е. нужна и теории, и практике.

Наконец, следует сказать и о том институте, который 50 лет тому назад был создан самим А. А. Богомольцем под названием Институт экспериментальной биологии и патологии и который ныне носит его имя (Институт физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, директор академик П. Г. Костюк). В течение многих лет здесь работал и руководил рядом лабораторий ученик А. А. Богомольца академик АМН СССР Н. Н. Сиротинин. Ему принадлежит большая заслуга в проведении исследований по кислородному голоданию. Эти исследования продолжают и сейчас как в Киеве, так и на Эльбрусской биологической станции, которая была основана Н. Н. Сиротининым. Существует и активно разрабатывает наследие А. А. Богомольца отдел иммунологии и цитотоксических сывороток. Патофизиологические исследования ведутся также в отделе экспериментальной кардиологии и в отделе физиологии дыхания. Таким образом, в Институте физиологии и ныне разрабатываются вопросы, которые в свое время планировались самим А. А. Богомольцем и изучались под его непосредственным руководством.

При всем многообразии научных интересов А. А. Богомольца, была у него одна общая идея, которая объединяла все, что делал он и его ученики. Эта идея — реактивность организма в возникновении, развитии и исходе болезни. В этом отношении А. А. Богомолец придавал значение всем системам, но особо выделял систему соединительной ткани. Сегодня можно с уверенностью сказать, что если бы не было той увлеченности, твердости и последовательности, с какой А. А. Богомолец работал сам и направлял своих учеников на изучение именно соединительной ткани, то не было бы и тех успехов, которые достигнуты в этой научной области сегодня.

«Односторонность» же А. А. Богомольца, «преувеличение роли соединительной ткани», в чем упрекали его критики, были лишь способом сосредоточиться на чем-нибудь одном, подобно тому, как И. И. Мечников сосредоточился на клеточных механизмах иммунитета и не признавал ничего другого.

А. А. Богомолец был экспериментатором, он глубоко понимал значение экспериментального моделирования и сам был большим мастером проведения опытов на животных. Свое отношение к эксперименту он выразил следующими словами: «Эксперимент, как продукт научных исканий свободного творчества мысли, возможен только в условиях лабораторной обстановки. Только здесь, изучая одно за другим мель-

чайшие звенья цепи сложных функций, усиливая другую, и научный анализ, создать теоретическую догадку. Экспериментальная и дала ей руководящую это высказывание А. А. некоторые клиницисты и филаримент на животных под тем чем человек. А философ В. Д. «Логико-методический анализ» (1980), утверждает, что является результатом только ест

Но получение доброкачественных А. А. Богомолец считал. Следующим шагом является, чтобы ученый стоял на. В своем учебнике он писал: «руководствоваться философскими строчки на странице чудесной не выйдет из круга грубейшего того, что «данные, полученные века», то это тривиальное утверждение, нет ученых, которые болезни на экспериментальном человека. И в этом состоит проблема. А как только модель совмещает свой смысл, потому, что с помощью для понимания, как бы объектом не эксперименталь

Рассматривая свою науку — жанку клиники», А. А. Богомолеку. Так было с переливанием сначала изучал в экспериментальном (мольца), которую он изучал в клинике.

Для того, чтобы в больше А. А. Богомолец наряду с Институт патологии (1930) организовал звал Институт клинической тельно явился «поставщиком» (комплексное лечение травматическое АЦС в комплексном лечении

А. А. Богомолец был не только педагогом. В этом отношении на кафедре В. В. Подвысоцкого красным лектором. Но главное В. В. Подвысоцкого — его выдающийся вклад в экспериментальную патологию. Рукного человека». (1905). Книга 1 же на французском, немецком,

Когда В. В. Подвысоцкий приехал в Киев, то вместе с ним же отправились и почти все ег

* А. А. Богомолец. Патологическая анатомия.

чайшие звенья цепи сложных жизненных проявлений, разрушая одну функцию, усиливая другую, извращая третью, можно довести до конца научный анализ, создать теорию, вместо смутной и так часто обманчивой догадки. Экспериментальная патология выросла из запросов клинической и дала ей руководящие принципы» *. Сейчас полезно вспомнить это высказывание А. А. Богомольца, особенно в связи с тем, что некоторые клиницисты и философы пытаются дискредитировать эксперимент на животных под тем предлогом, что животные болеют иначе, чем человек. А философ В. Д. Жирнов в своей докторской диссертации «Логико-методический анализ проблемы предмета медицины» (Москва, 1980), утверждает, что животные вообще не болеют, а их гибель является результатом только естественного отбора.

Но получение доброкачественных и объективных экспериментальных данных А. А. Богомолец считал только первым шагом научного познания. Следующим шагом является анализ полученных фактов, а он требует, чтобы ученый стоял на правильных методологических позициях. В своем учебнике он писал: «Врач, не умеющий в своей деятельности руководствоваться философскими принципами, — никогда не поймет ни строчки на странице чудесной книги природы, трактующей о человеке, не выйдет из круга грубейшего эмпиризма...» (с. 6). Что же касается того, что «данные, полученные на животных, нельзя переносить на человека», то это тривиальное утверждение потеряло смысл, т. к. сегодня, кажется, нет ученых, которые бы стремились «переносить...». А модель болезни на экспериментальном животном всегда проще, чем болезнь у человека. И в этом состоит преимущество модели перед истинной болезнью. А как только модель совпадает с болезнью человека, так она теряет свой смысл, потому, что она становится такой же трудной и недоступной для понимания, как болезнь человека. Тогда болезнь становится объектом не экспериментальной, а клинической физиологии.

Рассматривая свою науку — патологическую физиологию, как «служанку клиники», А. А. Богомолец действительно служил больному человеку. Так было с переливанием крови, механизм действия которой он сначала изучал в эксперименте. Так было с АЦС (сыворотка Богомольца), которую он изучал ровно 20 лет, прежде чем применить в клинике.

Для того, чтобы в большей мере удовлетворять запросы клиники, А. А. Богомолец наряду с Институтом экспериментальной биологии и патологии (1930) организовал в Киеве еще один институт, который назвал Институтом клинической физиологии (1936), и который действительно явился «поставщиком» многих практических рекомендаций (комплексное лечение травматического шока, лечение переломов, применение АЦС в комплексном лечении опухолей и т. д.).

А. А. Богомолец был не только выдающимся ученым, но и прекрасным педагогом. В этом отношении подготовку он получил тоже в Одессе на кафедре В. В. Подвысоцкого. Сам В. В. Подвысоцкий был прекрасным лектором. Но главное свидетельство педагогического таланта В. В. Подвысоцкого — его выдающийся учебник «Основы общей и экспериментальной патологии. Руководство к изучению физиологии больного человека». (1905). Книга издавалась четырежды, она вышла также на французском, немецком, греческом и японском языках.

Когда В. В. Подвысоцкий переехал в Одессу, то вместе с ним туда же отправились и почти все его ученики. Особенно большое влияние

* А. А. Богомолец. Патологическая физиология, 1929, т. 1, с. 6.

на молодого Богомольца оказал Л. А. Тарасевич. Именно через него А. А. Богомолец приобщился к иммунологии, во главе которой в то время стоял И. И. Мечников. Л. А. Тарасевич работал у Мечникова в Париже, там сделал докторскую диссертацию, затем вернулся в Одессу и продолжал работать на кафедре у Подвысоцкого. Это был блестящий ученый, талантливый воспитатель молодежи и крупный общественный деятель. А. А. Богомолец в дальнейшем с большой теплотой вспоминал свое общение с Л. А. Тарасевичем.

Последние годы подготовки к самостоятельной деятельности А. А. Богомольца прошли в контакте с замечательным русским ученым патофизиологом В. В. Ворониным, который занял одесскую кафедру после отъезда В. В. Подвысоцкого в Петербург. Великолепный знаток воспаления и соединительной ткани, В. В. Воронин, несомненно, возбуждал интерес к этим проблемам у своего ученика. Кроме того, Воронин обладал огромной эрудицией, прекрасно знал зоологию, физику, владел и пользовался в своих исследованиях математическим аппаратом. Наконец, В. В. Воронин обладал особым, оригинальным складом ума, независимостью мышления, скептицизмом и тонким юмором. Совместная работа с В. В. Ворониным на кафедре продолжалась только три года, но идейные связи между учителем и учеником продолжались всю жизнь. В. В. Воронин хранил фотографию А. А. Богомольца от 1921 г. с подписью «Дорогому учителю...» Здесь следует сказать об одном редчайшем в науке факте. Когда А. А. Богомольца уже не стало, а Академия наук СССР учредила премию им. А. А. Богомольца за лучшую научную работу, одним из первых эту премию получил 90-летний академик В. В. Воронин за книгу «Воспаление», которая вышла вторым изданием через 62 года после первого. Уникальный факт — учитель получает премию имени своего ученика.

Педагогическое кредо А. А. Богомольца изложено в его учебнике, который в первом варианте вышел в виде лекций в 1921 г. (Краткий курс патологической физиологии. Саратов, 1921). Спустя три года в Саратове вышло второе издание этого учебника, а в 1929 г., уже в Москве — третье. По этой книге можно судить о структуре курса патофизиологии, как его представлял А. А. Богомолец в то время, о содержании предмета, о стиле изложения.

Сопоставляя «Патологическую физиологию» А. А. Богомольца с «Основами...» В. В. Подвысоцкого, можно видеть между ними много общего. Та же огромная глава по патологии клетки, то же большое внимание к инфекционным возбудителям болезней. В то же время это был учебник новый, оригинальный, какого еще не было ни у нас, ни за границей. Прежде всего он отражал состояние науки тех дней. В то же время он отражал индивидуальность автора, его интересы, его вкусы. Автор не скрывает этого. В предисловии он пишет: «Я готов принять упрек, быть может справедливый, в некотором субъективизме». Этот «субъективизм» виден уже в перечне глав и в количестве страниц отведенных каждой из них. То, что он знал и любил, представлено очень полно, другие разделы занимают меньше места, третьи совсем мало. Как и следовало ожидать, на первом месте стоит «Патология эндокринных желез», затем идет «Учение об иммунитете», «Учение о конституциях и диатезах», «Учение об опухолях», «Патология кровообращения». Затем идут главы, размеры которых становятся все меньше и меньше: «Лихорадка», «Патология крови», «Патология пищеварения», «Патология мочеотделения», «Патология печени», «Патология брюшины». Приведенный перечень интересен потому, что он показывает, в чем именно

состоял «субъективизм автора в юности и им остался верен (вспомним сыворотку Богомольца диссертацию Богомольца тельной ткани было особым дельной главы ни тогда, ни ние о ее значении пронизыв о конституциях и диатезах.

Второй особенностью у данные всех без исключения лей, автор в предисловии пи виде, как он в существенн ный момент в науке мне сам да собственных исследовани

Третья особенностью ка жется, был последним, кто сиво. Вот только одна цита грезится золотой век челове ный призрак смерти станет воображения» (Патологичес еще «Подходит старость. Е по-прежнему нормальный с держивают пробу на воду головокружения, а около гл и прочно обозначились пе жизни прошла через свою ность». (Там же, с. 59.)

Для читателя было не на личные и даже семейн нуку своеобразие и опреде в этом состоял стиль книги ским материалом и его глут отражены философские поз в студенческие годы, когда ведения В. М. Белинского, Т. Г. Шевченко. В Новорос шал лекции Б. Ф. Вериги, Г прогрессивные ученые, кот по своей специальности, нс окружающую действительн пример. Особенно близки к И. И. Мечникова, который ческий метод; филогенетич патологических процессов в экспериментальных работ

С А. А. Богомольцем, когда был студентом III ку На кафедру вышел высоки обычно, на нем был кители ничок. Первая встреча выз первом и втором курсах н А. П. Реформатский, К. Д. ликопленного голоса Рефор ского облика Есипова, не (

состоял «субъективизм автора». Три темы узнал и полюбил автор еще в юности и им остался верен всю жизнь. Это прежде всего иммунитет (вспомним сыворотку Богомольца) затем эндокринная система (вспомним диссертацию Богомольца) и опухоли. Отношение его к соединительной ткани было особым. Оно не было сформулировано в виде отдельной главы ни тогда, ни позже. Соединительная ткань, представление о ее значении пронизывало все главы, а особенно ту, где речь идет о конституциях и диатезах.

Второй особенностью учебника является то, что в нем приводятся данные всех без исключения учеников автора. Предвидя упрек читателей, автор в предисловии пишет: «Каждый раздел изложен мною в том виде, как он в существенных чертах представляется стоящим в данный момент в науке мне самому на основе изучения литературы и иногда собственных исследований и работ моих учеников».

Третья особенность касается литературного стиля. Богомолец, кажется, был последним, кто позволял себе писать научные книги красиво. Вот только одна цитата: «...в туманной дали грядущего начинается грезится золотой век человека, где не будет места страданию, где страшный призрак смерти станет химерой, несбыточным кошмаром больного воображения» (Патологическая физиология. Изд. 3, 1929, с. 50). А вот еще «Подходит старость. Еще в расцвете сил умственные способности, по-прежнему нормальный состав желудочного сока, почки отлично выдерживают пробу на воду и концентрацию, еще нет ни отдышки, ни головокружения, а около глаз уже появилась предательская лучистость и прочно обозначились печальные складки у углов рта: парабола жизни прошла через свою вершину и вновь направляется в бесконечность». (Там же, с. 59.)

Для читателя было необычно и то, что автор учебника ссылаясь на личные и даже семейные обстоятельства. Все это придавало учебнику своеобразие и определенную привлекательность. Но, конечно, не в этом состоял стиль книги. Ее стиль определялся огромным фактическим материалом и его глубокой научной трактовкой. В учебнике были отражены философские позиции автора. Эти позиции оформлялись еще в студенческие годы, когда А. А. Богомолец с увлечением читал произведения В. М. Белинского, А. И. Герцена, Н. Г. Чернышевского, Т. Г. Шевченко. В Новороссийском университете А. А. Богомолец слушал лекции Б. Ф. Вериги, Г. В. Хлопина, Ф. Г. Яновского. Все это были прогрессивные ученые, которые сообщали студентам не только факты по своей специальности, но и прививали им определенные взгляды на окружающую действительность. Словом, Богомольцу было с кого брать пример. Особенно близки ему были материалистические концепции И. И. Мечникова, который был первым, кто ввел в патологию исторический метод; филогенетический и онтогенетический подход к анализу патологических процессов широко использовались А. А. Богомольцем в экспериментальных работах, в теоретических обобщениях.

С А. А. Богомольцем, как с лектором, я познакомился в 1928 г., когда был студентом III курса II Московского медицинского института. На кафедру вышел высокий худой человек. Одет он был несколько необычно, на нем был китель, из под которого выглядывал белый воротничок. Первая встреча вызвала у студентов даже разочарование. На первом и втором курсах нам читали такие прекрасные лекторы, как А. П. Реформатский, К. Д. Есипов, А. А. Дешин. Здесь же не было великолепного голоса Реформатского, не было классического профессорского облика Есипова, не было трогательного обаяния Дешина. Перед

нами стоял высокий худой человек со впалой грудью и слабым голосом и говорил, что такое болезнь, что есть этиология, патогенез и т. д. Может быть даже на вторую лекцию народа пришло несколько меньше, чем на первую. Но вскоре мы поняли, в чем сила нашего нового профессора. Мы поняли, что он не просто лектор, а один из создателей науки, которую излагает.

Однажды на лекции прозвучало, что «патофизиология есть философия медицины» и мы стали ждать доказательства этого. И доказательства приходили с каждой лекцией все более убедительнее. В то же время профессор критиковал это положение, проводя грань между философией как наукой и теоретическими положениями патологической физиологии (этиология, патогенез), анализ которых требует, чтобы врач стоял на правильных философских позициях.

Студентов привлекало то обстоятельство, что они изучают предмет по учебнику, который написан их же профессором, т. е. А. А. Богомольцем. Других таких прецедентов на нашем факультете, кажется, не было.

Постепенно мы узнавали, что А. А. Богомолец является не только руководителем кафедры, но и консультантом на Московском ипподроме, где лошади, специально подготовленные по методу А. А. Богомольца, брали призы. Особенно интересно нам было узнать, что наш профессор в то же время является директором Института переливания крови. В лекциях он неоднократно рассказывал нам о работе этого института, а однажды даже объявил, что студенты, желающие стать донорами, могут прийти в институт и за соответствующую плату сдавать кровь. Плата за донорство была небольшая, но прибавка к стипендии существенная. Не ушло от внимания студентов и то, что А. А. Богомолец пользовался огромным авторитетом среди профессоров. Помню, на одном из заседаний Совета факультета, на котором присутствовали представители студентов (с правом решающего голоса) Н. А. Шерешевский, не помню уж по какому поводу, сказал, что Александр Александрович «является украшением нашего факультета». Было также известно, что он входит в состав Центральной комиссии по улучшению быта ученых при Совнаркоме СССР (ЦЕКУБУ).

1929 год был годом расцвета школы Богомольца в Москве. Александр Александрович считал, что молодой ученый, достигший известной степени зрелости, должен (как и он сам) идти на самостоятельную работу, т. е. занять кафедру. Такими он считал своих учеников Н. Н. Сиротинина и Л. Р. Перельмана. Обоим им было по 30 лет. Первого он рекомендовал в Казань, а второго в Ленинград. Оба в дальнейшем там долгие годы с честью руководили кафедрами патофизиологии. А пока они еще не уехали туда, А. А. Богомолец на лекции с гордостью говорил: «У нас на кафедре не один профессор, а три». Действительно, другой такой кафедры не было.

И все-таки при наличии таких помощников и при своей занятости, научным студенческим кружком руководил Александр Александрович сам. Сам давал темы, руководил заседаниями, был зачинателем интересных споров, в которых принимали участие и аспиранты, и ассистенты.

Практические занятия со студентскими группами на кафедре патофизиологии в то время проводились совершенно особым образом. Расписание было построено так, что каждая группа раньше или позже занималась с каждым ассистентом, а каждый ассистент в течение года занимался со всеми или по крайней мере с половиной всех групп. Это

было возможно потому, что тия по определенному раздель. После этого все гру Помню, что, когда моя гру водил Л. Р. Перельман, по холи мы изучали с И. М. Н патологию печени с Л. Н. Л. Р. Перельманом. Вероя большую возможность для федре велась очень интен Александрович бывал здесь «Переливалку».

Обстановка на кафедре мешало проводить споры, тивником» Александра Ал лик. Как раз тогда он об всегда на кафедру приходи которые он весьма настой нажды он даже вызвал А. вопросам. Александр Алек ся. В дальнейшем А. А. ских работ по вопросам явлений иммунитета и ан торых рассмотрел эти во лектики.

Вопросы, которые ста тьях, в своем учебнике, и можно найти ответ на а значение для учебной и во

После 1929 г. А. А. Б ческой деятельностью. На он рекомендовал своего ст иногда читал лекции по ис дентов и врачей он продо зилось в том, что он вмес «Руководство по патологи пользовалось большой поп

В течение всей жизни в общественной жизни. Ос в киевский период. Он бы та УССР и депутатом Ве водах, спускался в шахты,

В 1930 г. он стал прези

Исполняется 100 лет с стает перед нами как вы риот своей Родины. Он б гогом. Знавшие его лично общения с этим замечате науки, для людей, что люди

Киевский
медицинский институт

было возможно потому, что групп было сравнительно немного и занятия по определенному разделу со всеми группами вел один преподаватель. После этого все группы переходили в руки другого ассистента. Помню, что, когда моя группа проходила патологию крови, нами руководил Л. Р. Перельман, по воспалению нас вел Н. Н. Сиротинин, опухоли мы изучали с И. М. Нейманом, обмен веществ с Н. Б. Медведевой, патологию печени с Л. Н. Карликом, патологию пищеварения снова с Л. Р. Перельманом. Вероятно, этот способ давал сотрудникам кафедры большую возможность для научной работы. А научная работа на кафедре велась очень интенсивно. И не только на кафедре. Александр Александрович бывал здесь почти каждый день. Затем он уезжал в «Переливалку».

Обстановка на кафедре была очень дружная, товарищеская, что не мешало проводить споры, подчас очень оживленные. Постоянным «противником» Александра Александровича в этих спорах был Л. Н. Карлик. Как раз тогда он обучался в Институте красной профессуры и всегда на кафедру приходил с порцией новейших философских взглядов, которые он весьма настойчиво применял к проблемам патологии. Однажды он даже вызвал А. А. Богомольца на публичный диспут по этим вопросам. Александр Александрович на этот «диспут» просто не явился. В дальнейшем А. А. Богомолец опубликовал несколько философских работ по вопросам патологии «Единство противоположностей в явлениях иммунитета и анафилаксии». «Диалектика и патология», в которых рассмотрел эти вопросы с позиции материалистической диалектики.

Вопросы, которые ставил А. А. Богомолец в своих лекциях, статьях, в своем учебнике, имеют значение и сегодня. Часто именно там можно найти ответ на актуальные проблемы, которые сейчас имеют значение для учебной и воспитательной работы в ВУЗе.

После 1929 г. А. А. Богомолец более уже не занимался педагогической деятельностью. На кафедру в Киевский медицинский институт он рекомендовал своего старшего ученика Е. А. Татарникова, а сам лишь иногда читал лекции по истории медицины. И все же образованию студентов и врачей он продолжал служить и впредь. Это служение выразилось в том, что он вместе со своими учениками подготовил и издал «Руководство по патологической физиологии» в трех томах, которое пользовалось большой популярностью.

В течение всей жизни А. А. Богомолец принимал активное участие в общественной жизни. Особенно большую общественную работу он вел в киевский период. Он был одновременно депутатом Верховного Совета УССР и депутатом Верховного Совета СССР. Часто бывал на заводах, спускался в шахты, выступал в лекциями перед рабочими.

В 1930 г. он стал президентом Академии наук УССР.

Исполняется 100 лет со дня рождения А. А. Богомольца. Он предстает перед нами как выдающийся организатор науки и великий патриот своей Родины. Он был также прекрасным воспитателем и педагогом. Знавшие его лично, с радостью вспоминают часы, дни, годы общения с этим замечательным человеком. Он сделал так много для науки, для людей, что люди будут помнить его всегда.

Киевский
медицинский институт

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.

В. М. Ничик

ФИЛОСОФСКИЕ ВЗГЛЯДЫ А. А. БОГОМОЛЬЦА

Академик А. А. Богомолец был не только выдающимся советским ученым, вписавшим новые страницы во многие разделы нормальной и патологической физиологии, но и крупным организатором науки, известным общественным и государственным деятелем. Он сделал значительный вклад в разработку диалектико-материалистических философских основ медицины. Его имя широко известно в нашей стране и за ее пределами благодаря трудам в области медико-биологического обоснования гуманистического учения о здоровье и долголетии гармонически развитого человека, сочетающего в себе духовное богатство, моральную чистоту, физическое совершенство. Завоевания социализма позволили А. А. Богомольцу вместе с другими представителями советской науки и государственных органов уже в 20—30-е годы приступить к осуществлению первых шагов по претворению в жизнь многовековой мечты трудящихся масс, отображенной в коммунистическом идеале человека. Именно поэтому научное наследие А. А. Богомольца так созвучно современности, так близко и дорого советскому народу и всему прогрессивному человечеству.

Большое значение для формирования мировоззрения А. А. Богомольца имело то, что он родился и воспитывался в революционной семье. Его мать София Николаевна Богомолец была одним из организаторов и руководителей Южнороссийского рабочего союза. Ее сестры Мария и Ольга и брат Иван принимали активное участие в революционном движении и подвергались репрессиям. Отец будущего ученого — Александр Михайлович Богомолец привлекался к судебной ответственности по делу того же союза, что и его мать, и был сослан в Акмолинский край. Особенно большое значение для формирования общественно-политических взглядов Богомольца имела его встреча с матерью, умиравшей от туберкулеза на Карийской каторге. Ненависть к самодержавию с этих пор никогда не покидала Богомольца. Еще в гимназии он начал интересоваться нелегальной литературой, с большим увлечением читал произведения Герцена, Чернышевского, Писарева, Шевченко, Степняка-Кравчинского. Его мировоззрение обогащается идеями революционного демократизма, он получает определенные представления о материализме и диалектике. Внимание юноши особенно привлекает величественная картина развития органического мира. Произведения Дарвина, Мечникова, Ковалевского, Тимирязева, Сеченова, Павлова раскрывали перед ним материальную сущность и динамику жизненных процессов. В Новороссийском университете ближайшими наставниками Богомольца были В. В. Подвысоцкий и Л. А. Тарасевич, приобщившие его к школе И. И. Мечникова, в которой он воспринял эволюционный подход к анализу патологических процессов, интерес к соединительной ткани, к проблемам старения организма, мысль о возможности стимуляции функций организма с помощью специфических цитотоксических сывороток. Через Н. Г. Ушинского, В. В. Воронина, Б. Ф. Веригу он сближается со школой Сече-

нова, Пашутина, Боткина. Среди которых слушал Богомолец. Они привили ему вкус к той проблеме обмена веществ, процесс на основе физиологии.

Представители этих направлений упрочили убеждения молодости законов природы, у организмов в целостности и разности, Богомолец творчески переработавшие научные результаты, сделал новый шаг вперед.

Подготовка и защита диссертации И. П. Павловым, научная деятельность в Саратовском университете, в здании ряда институтов, связанных с проблемами медицины, спорта, расширяют его кругозор, способствуют осуществлению революционной, которая отсутствовала ранее усилий А. А. Богомольца как государственного деятеля. Активное участие в дореволюционный период в естественно-научном движении, черты естественно-научного типа воззрения элементами 20—30-е гг. — это время перестройки путей и законов 30-м гг. ученый уже сделал диалектическим материализмом, широко пропагандируя, видно, что глубокая осмысленность союза диалектики и материализма, он постоянно работал Богомолец знал учения материализма, а также предшественников — Канта, Шеллинга, Гегеля, произведения основоположников — Дюринг, Ф. Энгельса, «Философские тетради», «Манифест Коммунистической партии». Это позволяло ему не только в своих вопросах своей области, но и идеалистические и механистические взгляды. УССР А. А. Богомолец выполнил большую работу по привлечению части сотрудников Академии наук к изучению их знаний с пониманием необходимости их строительства.

Материалистическое мировоззрение Богомольца посвящено весьма многогранно, подтверждают, что более всего на рубеже физики, химии

нова, Пашутина, Боткина. Зоолог Репяхов и гигиенист Хлопин, лекции которых слушал Богомолец, также были учениками Сеченова. Они привили ему вкус к тонкому эксперименту, пробудили интерес к проблеме обмена веществ, научили рассматривать патологический процесс на основе физиологии.

Представители этих передовых школ в отечественном естествознании упрочили убеждения молодого ученого в объективности и познаваемости законов природы, укрепили его в стремлении рассматривать организм в целостности и развитии. Восприняв методологию своих наставников, Богомолец творчески осмыслил, переработал и развил полученные ими научные результаты. Он пошел своим оригинальным путем, сделал новый шаг вперед на пути познания живого.

Подготовка и защита докторской диссертации, высоко оцененной И. П. Павловым, научная стажировка в Сорбонне, преподавательская деятельность в Саратовском и Московском университете, участие в создании ряда институтов, связанных с разработкой наиболее актуальных проблем медицины, способствуют научному росту А. А. Богомольца, расширяют его кругозор. Победа Великой Октябрьской социалистической революции, которую он приветствовал и поддерживал, создала отсутствующие ранее условия для реализации выдающихся способностей А. А. Богомольца как организатора науки, общественного и государственного деятеля. Активное участие в социалистическом строительстве оказало существенное влияние на мировоззрение ученого. Если в дореволюционный период взглядам А. А. Богомольца были присущи черты естественно-научного материализма с характерными для этого типа воззрения элементами стихийности и непоследовательности, то 20—30-е гг. — это время перелома, поиска новой научной методологии, осмысливания путей и закономерностей развития медицинского знания. К 30-м гг. ученый уже сделал выбор и начал сознательно овладевать диалектическим материализмом, применять его в своей исследовательской работе, широко пропагандировать. Из трудов, написанных Богомольцем, видно, что глубоко понимая положение В. И. Ленина о необходимости союза диалектико-материалистической философии и естествознания, он постоянно работал над усвоением философской культуры. Богомолец знал учения материалистов древности, сочинения Платона и Аристотеля, а также представителей немецкой классической философии — Канта, Шеллинга, Гегеля, Фейербаха. Внимательно изучал он произведения основоположников марксизма-ленинизма. Особенно часто обращался ученый к таким работам как «Диалектика природы» и «Анти-Дюринг» Ф. Энгельса, «О значении воинствующего материализма», «Философские тетради», «Материализм и эмпириокритицизм» В. И. Ленина. Это позволяло ему не только свободно ориентироваться в философских вопросах своей области знания, но и со знанием дела критиковать идеалистические и механистические концепции. Как президент АН УССР А. А. Богомолец вместе с другими передовыми учеными выполнил большую работу по преодолению буржуазного мировоззрения в сознании части сотрудников Академии, по идейному и методологическому вооружению их знанием философии диалектического материализма, пониманием необходимости связи науки с практикой социалистического строительства.

Материалистическое в своей основе научное наследие А. А. Богомольца посвящено весьма широкому спектру проблем. Труды ученого подтверждают, что более всего его интересовали проблемы, находящиеся на рубеже физики, химии, биологии, социологии, с одной стороны,

и медицины, с другой. Он вел исследования в области проблем внутренней секреции, иммунитета и аллергии, гемодинамики и переливания крови. Его привлекали проблемы соотношения и взаимосвязи физиологических систем в организме, механизмы регуляции жизненных отправлений, конституции, равно как и пути развития медицинской науки, ее наиболее общие понятия, осуществляющие категориальный синтез в этой области знания, обширная сфера социальных проблем в медицине. Особое внимание он уделял соединительной ткани, ее роли в трофической, пластической, защитной, опорной и др. функциях организма и способам стимуляции ее деятельности. Но, несмотря на большое разнообразие проблем, над которыми работал А. А. Богомолец, все они связаны общей целью и направлением — исследованием реактивности организма. Ученый считал, что на всякое раздражение, поступающее извне, организм реагирует не пассивно, а активно, как единое целое. Нарушение нормальной, выработанной в процессе эволюции реактивности, он рассматривал как основной патогенетический фактор, обуславливающий возможность возникновения заболевания, его течение и исход. Изучить и научиться управлять сопротивляемостью организма, его эволюционно выработанными защитными приспособлениями, реактивностью — такова конечная цель работ А. А. Богомольца и его одной из наиболее крупных в нашей стране школы патофизиологов.

Идея реактивности организма, как единого целого, объединяющая большинство научных исследований Богомольца, направлена против метафизических концепций в медицинской науке. Она была создана в период, когда эти концепции и идеи уже обнаружили свою ограниченность, а новые концепции и теории еще не возникли. Медицина и естествознание переживали кризис своих методологических основ, преодоление которого требовало сознательного обращения к идеям материалистической диалектики и использования ее в изучении процессов, происходящих в больном организме. Богомолец принадлежал к тем предшественникам советской медицинской науки, которые сделали первый шаг в этом направлении. При всей его исторически обусловленной неполноте, ибо сейчас медицина ушла значительно дальше в применении диалектического метода и разработке своих философских оснований, этот шаг имел непреходящее значение. Он отражал становление и утверждение материалистической диалектики в медицине, и в этом смысле труды А. А. Богомольца имеют важное значение для освещения истории отечественной медицинской науки и ее дальнейшего развития.

Во многих работах, в частности таких как монографии «Кризис эндокринологии» (1928), «О вегетативных центрах обмена» (1928), «Артериальная гипертензия» (1929), в многотомном руководстве по патологической физиологии, в статьях «Единство противоположностей в явлениях иммунитета и анафилаксии», «Диалектический материализм и очередные задачи научной медицины» и др. Богомолец показывает, что «развитие явлений природы, как и наших знаний о ней совершается диалектически»*, что непонимание диалектичности объекта познания и путей его постижения приводит ученых к идеализму.

Утверждая понимание патологии как физиологии больного организма, Богомолец исходил из материалистических представлений о живом. «Наиболее сложное из известных нам состояний материи — жизнь, — писал он, — есть новое качество, которое возникает в результате свое-

образного соотношения физически активной, избирательно живого, Богомолец предостерегает посредством сведения их явлениям (теория иммунитета, зования и происхождения отен он говорил, что биологические действия физико-химических жизни не может быть объясн факторами. Полагая, что опр тинным на каждом уровне раз точности и полноты, Богомоле с изучением обмена веществ, экологических условий, функц

В объяснении соотношен период жизни Богомольца пр направления. Он принимал р но критиковал их крайности. теории, Богомолец однако, в знавал, что человеческий орг среды и особенно социальных вать влияние на наследственн ние заболевания, на патогенн т. д. Значительную роль в изм упражнению или неупражнен жения, развитого в частности ловного мозга» о неразрывной

В работах Богомольца уд ко-материалистическому осм медицине как здоровье и бол тогенез. Характерной особен его мнению, координированн ганов и систем, приспособлен вования. Для здорового орга качественных и количественн систем, которое называется н Богомольца, объективны, они способность к условиям жизн торяющееся в организмах да норм зависит от конкретных нормы, так и те или иные от определенных пределах. Отр ность, Богомолец полагал, ч весьма подвижную внутренн собленность к условиям жиз им образом не считаем норм пределенным». Она изменчив и сама жизнь в процессе ее э

Болезнь Богомолец расс ние организма, характеризую

* Богомолец А. А. Диалектика онкологии. — Новый хирургический архив. Т. 24 кн. 2-я, Днепропетровск, 1931, с. 147.

* Богомолец О. О. Патологич

** Богомолец О. О. Шляхи іс ної думки з погляду діалектичног № 1—2, с. 39.

нутрен-
ия кро-
югиче-
равле-
ки, ее
нтез в
ицине.
офиче-
и спо-
знооб-
связа-
орга-
извне,
руше-
ти, он
ливаю-
Изу-
волю-
тивно-
ой из

поющая
ив ме-
в пе-
ность,
возна-
ие ко-
нечкой
щих в
им со-
м на-
, ибо
иалек-
т шаг
дение
труды
и оте-

ризис
1928),
ю па-
тей в
ализм
являет,
ерша-
а по-

орга-
о жи-
знь,—
свое-

образного соотношения физических и химических факторов»*. Подчер-
кивая активный, избирательный и самостоятельный характер реакций
живого, Богомолец предостерегал против объяснения его закономер-
ностей посредством сведения их к физическим, химическим, механическим
явлениям (теория иммунитета Эрлиха и Борде, концепция лимфообра-
зования и происхождения отека Людвиг и Гайденгайна). Вместе с тем
он говорил, что биологические моменты «снимают», но не отменяют
действия физико-химических компонентов, вследствие этого сущность
жизни не может быть объяснена нематериальными, виталистическими
факторами. Полагая, что определение жизни, будучи относительно ис-
тинным на каждом уровне развития познания, еще не достигло научной
точности и полноты, Богомолец связывал смысловое поле этого понятия
с изучением обмена веществ, определенного соотношения организма и
экологических условий, функций и органов.

В объяснении соотношения организма и экологических условий в
период жизни Богомольца противоборствовали два противоположных
направления. Он принимал рациональные идеи той и другой стороны,
но критиковал их крайности. Не отрицая научной значимости генной
теории, Богомолец однако, в отличие от сторонников автогенеза, при-
знавал, что человеческий организм изменяется под влиянием внешней
среды и особенно социальных условий и что эти изменения могут оказы-
вать влияние на наследственность, на возникновение или невозникнове-
ние заболевания, на патогенность микроорганизмов, на конституцию и
т. д. Значительную роль в изменении органов и систем он придавал их
упражнению или неупражнению, исходя из материалистического поло-
жения, развитого в частности И. М. Сеченовым в книге «Рефлексы го-
лового мозга» о неразрывной связи функции и органа.

В работах Богомольца уделяется значительное внимание диалекти-
ко-материалистическому осмыслению таких наиболее общих понятий
медицины как здоровье и болезнь, норма и патология, этиология и па-
тогенез. Характерной особенностью здорового организма является, по
его мнению, координированная, взаимослаженная деятельность всех ор-
ганов и систем, приспособленность обмена веществ к условиям сущест-
вования. Для здорового организма характерно определенное единство
качественных и количественных показателей в работе физиологических
систем, которое называется нормой. Физиологические нормы, по мнению
Богомольца, объективны, они сложились в процессе эволюции как при-
способление к условиям жизни и выражают общее, необходимое и пов-
торяющееся в организмах данного биологического вида. Проявление
норм зависит от конкретных условий существования, поэтому как сами
нормы, так и те или иные отклонения от них подвижны и изменчивы в
определенных пределах. Отрицая абсолютность норм и их неизмен-
ность, Богомолец полагал, что они выражают лишь относительную,
весьма подвижную внутреннюю координацию организма и его приспособ-
ленность к условиям жизни. «Понятно,— писал он,— что мы нико-
им образом не считаем норму чем-то застывшим, неизменным, «предо-
пределенным». Она изменчива во всех ее проявлениях, как изменчива
и сама жизнь в процессе ее эволюции»**.

Болезнь Богомолец рассматривал как качественно особое состоя-
ние организма, характеризующееся нарушением его внутренних связей

* Богомолец О. О. Патологічна фізіологія, т. 1, К., 1934, с. 85.

** Богомолец О. О. Шляхи історичного розвитку основних течій наукової медич-
ної думки з погляду діалектичного матеріалізму.— Журнал медичного циклу, 1931,
№ 1—2, с. 39.

УДК 612.43

И. М. Нейман

ПРЕДВИДЕНИЕ — ОСНОВНАЯ ОСОБЕННОСТЬ ТВОРЧЕСТВА АЛЕКСАНДРА АЛЕКСАНДРОВИЧА БОГОМОЛЬЦА

Всем хорошо известны работы Селье об общем адаптационном синдроме и о значении гормональной функции коры надпочечников во всевозможных стрессовых ситуациях. Но не всем до самого последнего времени было известно, что в 1905 г. студент-медик Новороссийского университета Александр Богомолец опубликовал в «Записках Новороссийского университета» работу «К вопросу о микроскопическом строении надпочечников в связи с их отделительной деятельностью», в которой показал, что «секретом коркового слоя (надпочечников. И. Н.) следует считать вещество, обнаруживаемое в железистых клетках этой части органа» и что им получены «факты, позволяющие признать в нем (в этом веществе. И. Н.) сходство с жирами [1, с. 24]. В этой же статье было указано, что при беременности и при мышечной работе усиливается секреторная активность коры надпочечников.

Ко времени опубликования данной работы вопрос о внутренней секреции коры надпочечников был совершенно не изучен, а наличие жировых веществ в тканях объясняли жировой дегенерацией, либо отложением жировых веществ, принесенных в данный орган извне; секреция же жироподобных веществ считалась невозможной.

В том же году в «Zigl. Beitr.» выходит в свет другая работа студента А. Богомольца «К вопросу об изменениях в надпочечниках при экспериментальной дифтерии» [2], где указано, что в корковом веществе отравленных дифтерийным токсином кошек наряду с некротическими явлениями отмечены значительная гиперемия и резко выраженное усиление секреторной деятельности, особенно при благоприятном влиянии введенной антидифтерийной сыворотки.

В 1909 г. в работе «О гиперсекреции липоидного соединения корой надпочечников при экспериментальном ботулизме», впервые опубликованной в «Zeitsch. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therapie» [3], А. А. Богомолец пишет: «удаётся констатировать у животных, у которых отравление развилось не особенно быстро, усиленное выделение одного из образуемых кортикальным веществом надпочечников липоидных секретов, причем выделение это достигает интенсивности чрезвычайной». И далее: «Возможно, что срок выживания животного после отравления зависит от более или менее энергичной реакции со стороны железистых элементов надпочечника в виде усиленной продукции липоидного соединения». И еще более четко в той же статье: «Тяжелые деструктивные процессы..., наблюдаемые в кортикальном слое надпочечников при развитии дифтерийной интоксикации, привели меня к предположению, что именно эта часть железы оказывается ареной борьбы между организмом и циркулирующим в крови микробным ядом. В случаях, когда заболевание развивается и заканчивается выздоровлением, процессы разрушения не достигают таких степеней; иногда изменений совершенно не бывает. В таких случаях можно констатировать значительное увеличение деломорфных клеток за счет клеток главных. Такое явление,

являющееся морфологическим выражением усиленной секреторной деятельности кортикального вещества надпочечников, позволило мне высказать догадку, что липоидное соединение, выделяемое кортикальной паренхимой надпочечников, возможно, играет важную роль в связывании и разрушении дифтерийного токсина». Эти же положения были развиты А. А. Богомольцем в 1909 г. в его диссертации «К вопросу о микроскопическом строении и физиологическом значении надпочечных желез в здоровом и больном организме» [4].

Итак, в своих ранних работах (1905—1909) А. А. Богомолец показал, что кора надпочечников секретирует «вещество», в котором «можно признать ... сходство с жирами (цитирую по статье 1905 г.)». В статье 1909 г. оно именуется «липидным соединением». В настоящее время мы назовем его, конечно, кортикостероидом.

Никто ныне не сомневается во внутренней секреции коры надпочечников, все знают о роли коры надпочечников в адаптации организма к вредным воздействиям, хорошо известно, что кора надпочечников в различные стадии патологического процесса находится в «состоянии тревоги» или «в фазе резистентности», а может оказаться и в «стадии истощения». Все это общеизвестно и хорошо изучено, благодаря работам Селье и его последователей. А ведь основы учения о различной реакции коры надпочечников в зависимости от тяжести процесса легко можно найти в исследованиях студента Богомольца, выполненных им на три десятка лет ранее опубликования работ Селье. Селье пришел к аналогичным мыслям и фактам иным путем — исходя из изучения неспецифичности адаптационного синдрома, но фактические данные А. А. Богомольца задолго до Селье заложили основу понимания развития адаптационного механизма с участием коры надпочечников, и следует выразить сожаление, что Селье, видимо, не знал работ Богомольца, хотя они были опубликованы за рубежом, и не цитировал их.

Это замечательное предвидение А. А. Богомольца долгое время оставалось незамеченным, и даже не сразу после опубликования работ Селье вспомнили о работах Богомольца.

Всю свою жизнь А. А. Богомолец интересовался проблемами эндокринологии. Исключительное внимание привлекла в 1927 г. его монография «Кризис эндокринологии» [5]. В те годы мировая литература была наводнена работами, в которых железы внутренней секреции рассматривались как замкнутая система, и гормонам приписывались антагонистические соотношения. А. А. Богомолец резко возражал против таких примитивных представлений, доказывая, что гормоны обычно являются синергистами, имея лишь разные точки приложения и обладая различным механизмом действия. Тесно примыкает к «Кризису эндокринологии» и изданная в 1928 г. другая его монография «О вегетативных центрах обмена» [6], в которой он подверг критике распространенные в то время представления о специфических центрах обмена веществ (отдельно углеводного, отдельно жирового, белкового, минерального, водного и т. д.). А. А. Богомолец считал, что соответствующие участки центральной нервной системы являются регуляторами деятельности органов, а не отдельных их функций, которые не могут быть резко отделены друг от друга, как мы это делаем из чисто практических соображений. Эти монографии А. А. Богомольца оказали большое влияние на дальнейшее развитие соответствующих проблем.

Начиная с 20-х годов нашего столетия и всю свою жизнь А. А. Богомолец возражал против недооценки значения системы соединительной ткани, считавшейся «неблагородной» и способной лишь замещать дефекты, возникающие в тканях организма после гибели «благород-

ных» тканей. А. А. Богомолец физиологическую систему, вынужденными и внеклеточными компонентами. Эти взгляды А. А. Богомольца господствовавшими в то время. Вершенице ясно, как далеко прорывили представлений о значении среды организма в процессах

В 1924 г. А. А. Богомолец может возникнуть в организме соединительной ткани. Я не буду сколько взгляды А. А. Богомольца как основной иммунокомпетентной широко известны, и на них основанного (цитотоксического) и не возможные пути неспецифических функций этой системы.

Несмотря на то, что это в лаборатории экспериментально, в встречалось весьма скептически. А. А. Богомолец проявил себя подчеркнув, в частности, значение соединительной ткани, ее лимфоидных злокачественных новообразований.

Вопросы механизма лечения подвергнуты А. А. Богомольцу высказано предположение, что при ряде заболеваний основную заместительного значения переставшей, а на ее стимулирует Богомольца, в основе такого возмещения коллоидоклазического шока. и реципиента на основании с известными вполне совместимой, Богомольца, весьма относительно белковых частиц крови и могут при переливании крови между этими частицами. В и функционально наименее оседают, растворяются внутри биологическому закону оказывают жизнеспособные элементы и

И эта гипотеза А. А. Богомольца, однако в настоящее время не подтверждение как единственной мулирующей защитные силы

Как видно из этого кратких предвидений А. А. Богомольца сказать дальнейшее развитие. Наша наука и сейчас через высказываний А. А. и через степени продолжает развиваться высказанных задолго до то

ных» тканей. А. А. Богомолец рассматривал соединительную ткань как физиологическую систему, выполняющую в организме своими клеточными и внеклеточными компонентами трофическую и защитную роль. Эти взгляды А. А. Богомольца находились в полном противоречии с господствовавшими в то время суждениями. И только сейчас стало совершенно ясно, как далеко предвидел А. А. Богомолец дальнейшее развитие представлений о значении соединительной ткани как внутренней среды организма в процессах иммунитета и обмена веществ.

В 1924 г. А. А. Богомолец выдвинул положение о том, что рак не может возникнуть в организме с полноценной функцией системы соединительной ткани. Я не буду на этом подробно останавливаться, поскольку взгляды А. А. Богомольца на значение соединительной ткани как основной иммунокомпетентной и трофической системы организма широко известны, и на них основаны современные методы специфического (цитотоксического) и неспецифического (переливание крови, всевозможные пути неспецифической иммунотерапии и пр.) активирования функций этой системы.

Несмотря на то, что это положение было подкреплено в его лаборатории экспериментально, в течение длительного времени это мнение встречалось весьма скептически. Ныне же оно разделяется всеми. И тут А. А. Богомолец проявил свой исключительный талант предвидения, подчеркнув, в частности, значение клеточного компонента системы соединительной ткани, ее лимфо- и макрофагального отряда в патогенезе злокачественных новообразований, что также ныне всеми принято.

Вопросы механизма лечебного действия переливания крови были подвергнуты А. А. Богомольцем тщательному изучению, и им было высказано предположение, что благоприятное влияние перелитой крови при ряде заболеваний основано не только, а подчас и не столько на заместительном значении перелитой крови взамен потерянной и недостающей, а на ее стимулирующем действии. По мнению А. А. Богомольца, в основе такого воздействия лежит явление так называемого коллоидоклазического шока. Даже в тех случаях, когда кровь донора и реципиента на основании существующих методов исследования признается вполне совместимой, эта совместимость, по мнению А. А. Богомольца, весьма относительна. Биохимические и биофизические особенности белковых частиц крови донора и реципиента всегда имеются и могут при переливании крови вызвать в известной мере конфликт между этими частицами. В результате наименее стойкие (обычно это и функционально наименее ценные) частицы клеточной протоплазмы оседают, растворяются внутри клеток, продукты их распада по общепризнанному закону оказывают стимулирующее воздействие на жизнеспособные элементы и весь организм больного.

И эта гипотеза А. А. Богомольца подверглась интенсивной критике, однако в настоящее время и она получила полное экспериментальное подтверждение как единственная теория, способная объяснить стимулирующее защитные силы организма действие переливания крови.

Как видно из этого краткого перечисления исключительно интересных предвидений А. А. Богомольца, он, действительно, сумел предсказать дальнейшее развитие ряда разделов патологической физиологии. Наша наука и сейчас через ряд десятилетий после соответствующих высказываний А. А. и через 35 лет после его кончины в значительной степени продолжает развиваться под влиянием его замечательных идей, высказанных задолго до того, как они стали общепризнанными.

связи с
56, т. 1,

итальной

ков при
56, т. 1,ом зна-
груды вКиев,
томах.редакцию
1980 г.

УДК 612.8.014.3:612.017.1

П. Г. Костюк

УЧЕНИЕ О КЛЕТОЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ И СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ

Разработка учения о реактивности организма занимала существенное место в научной деятельности А. А. Богомольца. Рассматривая проблему реактивности организма в целом как свойство организма отвечать изменениями жизнедеятельности на воздействия окружающей среды, он подчеркивал, что «получение возможности воздействия на реактивность организма, возможности усиления этой реактивности... является важнейшей задачей современной медицины» [1]. А. А. Богомолец четко отмечал, что основой реактивности организма является клеточная реактивность. Способность к изменению жизнедеятельности в ответ на действия различных факторов характерна для всех клеточных структур; однако у различных клеток она строится на использовании различных механизмов и соответственно проявляется в различной мере при тех или иных системных реакциях.

Фундаментальные положения, лежащие в основе современного понимания механизмов клеточной реактивности, возникли в результате огромного прогресса в изучении интимных механизмов клеточной деятельности за последние десятилетия. Они строятся на признании первостепенной роли мембранных процессов в обеспечении взаимодействия клетки с окружающей средой. Хотя определенные изменения клеточных процессов могут происходить при прямых влияниях внешних физических или химических факторов на обменные процессы внутри клетки, однако соответствующие изменения носят малоспецифический характер. Все специфические клеточные реакции опосредуются через встроенные в поверхностную мембрану клетки белковые структуры, которые способны специфически взаимодействовать с тем или иным типом внешнего воздействия и затем передавать сигнал о таком воздействии на соответствующие внутриклеточные механизмы. Тем самым обеспечивается чрезвычайное повышение чувствительности клеточных структур к внешним воздействиям и одновременно создание условий для высокоспециализированных ответных реакций на эти воздействия.

Как указывал А. А. Богомолец, нервная система играет громадную роль в регуляции реактивности организма, и поэтому понимание механизмов, обеспечивающих реактивность нервной клетки, представляет особый интерес. В этом научном направлении в последнее время достигнуты особенно значительные успехи, благодаря которым раскрыты молекулярные процессы, лежащие в основе различных типов реакций нервной клетки, и найдены высокоэффективные пути направленных воздействий на эти реакции. Ряд важных данных по этим вопросам получен, в частности, в отделе общей физиологии нервной системы Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР.

Проведенные к настоящему времени исследования установили, что все реакции нервной клетки обеспечиваются двумя основными типами молекулярных структур поверхностной мембраны — хемо- и электро-реактивными. Первые из них обладают специализированными химиче-

скими группировками, способными реагировать с химическими веществами внеклеточной среды; вторые содержат в себе подвижные электрически заряженные группы, способные смещаться при изменении трансмембранного электрического поля и тем самым воспринимать эти изменения. Оба типа молекулярных структур включают в себя, наряду с такими рецепторными или сенсорными группировками, также молекулярные механизмы передачи сигнала о соответствующей реакции через мембрану внутрь клетки. Наиболее распространенным типом такой передачи является ионный ток, создаваемый постоянно существующими на клеточной поверхности электрохимическими градиентами для различных неорганических ионов (натрия, калия, кальция, хлора). Появление ионного тока возможно благодаря тому, что молекулярная структура пронизывает всю толщу мембраны и организована таким образом, что может пропускать через себя значительный ток ионов (т. е. имеет «ионный канал»). Рецепторная группировка сочленена с ионным каналом так, что в зависимости от своей конформации может либо закрывать, либо, наоборот, открывать путь для ионного тока. Таким образом создается высокоэффективный механизм высвобождения потенциальной энергии, постоянно запасаемой клеточным метаболизмом в виде трансмембранных электрохимических градиентов. Наряду с использованием для трансмембранной передачи сигналов ионных токов, в некоторых случаях такая передача происходит в форме более сложных внутримолекулярных конформационных перестроек, охватывающих всю пронизывающую поверхностную мембрану молекулярную структуру (встроенные в поверхностную мембрану транспортные энзимы типа аденозинтрифосфатазы и аденилатциклазы).

В исследованиях последних лет достигнуты значительные успехи в функциональной идентификации соответствующих молекулярных структур поверхностной мембраны нервных клеток и биохимическом их выделении. Путем разработки способов точного измерения ионных токов, протекающих через поверхностную мембрану, и контролируемой замены ионного состава вне- и внутриклеточной ионной среды (метод внутриклеточной перфузии изолированных нервных клеток) удалось разделить суммарные ионные токи на составляющие их специфические компоненты, создаваемые определенным типом мембранных ионных каналов [6, 7, 8]. Таким образом, были точно измерены функциональные характеристики ионных токов, создаваемых натриевыми, калиевыми и кальциевыми электроуправляемыми ионными каналами мембраны нервных клеток как беспозвоночных, так и позвоночных животных, а также ионных токов, возникающих в хемоуправляемых каналах (специфически реагирующих на ацетилхолин, катехоламины, определенные аминокислоты). Путем исследования специфического связывания с ионными каналами определенных меченых токсинов, а также путем измерения флуктуаций ионных токов, отражающих вступление в действие одиночных ионных каналов, получены данные относительно плотности расположения таких структур в мембране, величине проводимости и длительности пребывания в открытом состоянии отдельного канала. Такие измерения показали, что плотность расположения ионных каналов и связанных с ними рецепторов очень низка — она измеряется всего сотнями на мкм^2 (хотя количество фосфолипидных молекул, образующих механический матрикс мембраны, составляет сотни тысяч на мкм^2). Величина проводимости одиночных каналов различного типа колеблется от десятков до долей пкСм [4].

В связи с такими характеристиками специфических белковых структур нейрональной мембраны задача биохимического их выделения

из мембраны для детального исследования исключительно особых способов растворения бы переведения образующих раствор и отделения их от других способов дальнейшего выделения некоторых мембран в достаточно чистом виде (хотя мембраны мышечного волокна). Такие белковые комплексы субъединиц, и общий их молекулярный вес, будучи встроенными в мембрану, они индуцируют в ней физиологически активную специфическую ионную проводимость.

Это говорит о том, что в ней не произошло существенных изменений, что дальнейшие исследования структур позволят нам выделить некоторые из них, которые ответственны за их функцию.

Поскольку специфически связанные с мембраной, какой-то из них должны обладать и антигенными свойствами, иммунизируя животных, специфическими белками, мы получим антитела, которые затем специфически связываются с мембраной нервных клеток, обнаруживая их функцию. Обнаружено, что в нервных клетках в организме начинается нарушение функции последних, что наблюдается при нарушении иммунологических аспектов.

Успешное выяснение молекулярных механизмов нейрональной мембраны заставляет нас обратить свое внимание на последовательность процессов, которые обеспечивают передачу нервных импульсов в нервной клетке. В этом процессе на две основные задачи. С одной стороны, это открытие клеточных механизмов, которые обеспечивают функциональное состояние мембранных структур. Показано, что мембранные структуры, помимо определенного времени жизни, должны быть доставляемыми к месту их функционирования. В процессе развития и дифференциации мембранных процессов подвержены обусловленным изменениям в их структуре. В настоящее время открываются новые механизмы, являющиеся, в частности, злокачественными (нейробластомами), функциональные черты нормальных мембранных структур имеют способность к изменению, а новые линии нейробластомы по своим процессам в любой стадии клеточного цикла.

из мембраны для детального изучения химической структуры представляется исключительно сложной. Тем не менее, путем применения особых способов растворения клеточных мембран удалось найти способы переведения образующих эти структуры белковых комплексов в раствор и отделения их от мембранных липидов. Применение различных способов дальнейшего разделения мембранных белков позволило выделить некоторые мембранные рецепторы и ионные каналы в достаточно чистом виде (холинорецептор мембраны концевой пластинки мембраны мышечного волокна, натриевый канал нейрональной мембраны). Такие белковые комплексы оказались состоящими из нескольких субъединиц, и общий их молекулярный вес составляет несколько сотен килодальтон. Будучи встроенными в искусственную фосфолипидную мембрану, они индуцируют в ней способность к связыванию соответствующих физиологически активных веществ или соответствующую специфическую ионную проводимость [5, 11].

Это говорит о том, что в процессе выделения в белковой молекуле не произошло существенных денатурационных изменений. Можно ожидать, что дальнейшие исследования выделенных специфических белковых структур позволят нам проникнуть в те особенности их строения, которые ответственны за их уникальные функциональные свойства.

Поскольку специфические мембранные белки, пронизывая всю толщу мембраны, какой-то своей частью выступают из нее, то они должны обладать и антигенными свойствами. Действительно показано, что, иммунизируя животных выделенными из нейрональных мембран специфическими белками, можно вызвать образование антител, которые затем специфически связываются с такими белковыми группировками на мембране нервных клеток, подавляя выполняемую ими функцию. Обнаружено, что при некоторых неврологических заболеваниях в организме начинается выработка аутоантител против специфических белковых структур возбудимых мембран с соответствующим нарушением функции последних. Эти экспериментальные и клинические наблюдения открывают новые перспективы для дальнейшего выяснения иммунологических аспектов реактивности нервных клеток.

Успешное выяснение молекулярных механизмов функционирования нейрональной мембраны заставляет исследователей переносить центр своего внимания на последующие, внутриклеточные звенья той цепи процессов, которые обеспечивают выполнение всех сложнейших функций нервной клетки. В этом направлении исследования разделяются на две основные задачи. С одной стороны, важно определить те внутриклеточные механизмы, которые создают и поддерживают в нормальном функциональном состоянии описанные выше специфические мембранные структуры. Показано, что последние функционируют в мембране лишь определенное время и затем обновляются за счет синтезируемых клеткой и доставляемых к мембране новых специфических белков. В процессе развития и дифференцировки клетки характеристики ее мембранных процессов подвергаются изменениям за счет генетически обусловленных изменений в процессах клеточного белкового синтеза. В настоящее время открываются пути для экспериментального изучения этих важнейших механизмов. Перспективным объектом для этого являются, в частности, злокачественные опухоли нейронального происхождения (нейробластомы), мембрана клеток которых сохраняет функциональные черты нормальных нервных клеток и которые в то же время имеют способность к непрерывному делению [2]. Клонированные линии нейробластомы позволяют исследовать мембранные процессы в любой стадии клеточного развития после деления; изменяя

среду культивирования, можно стимулировать или наоборот подавлять процесс клеточной дифференцировки, одновременно измеряя наступающие при этом изменения мембранных структур.

С другой стороны, важно определить механизмы, с помощью которых поступающие через мембрану сигналы регулируют течения последующих клеточных процессов, обеспечивающих в конечном итоге участие нервной клетки в определенной целостной реакции системы или всего организма. Известно, что это участие обеспечивается двумя основными путями, которые тесно связаны между собой — сигнальным и трофическим. Первый из них строится на использовании особых физических свойств поверхностной мембраны — ее высокой электрической емкости и сопротивления. В сочетании с активностью электроуправляемых ионных каналов эти свойства позволяют клетке передавать по своей поверхности быстрый электрический сигнал — нервный импульс, который является универсальным носителем информации в нервной системе. Второй имеет в своей основе внутриклеточный перенос веществ с помощью особой транспортной структуры — нейротубул; он обеспечивает доставку в соответствующие части клетки от места их синтеза химических соединений, необходимых как для поддержания клеточной структуры, в том числе структуры поверхностной мембраны, так и для синтеза веществ, выделяемых затем синаптическими окончаниями клетки в ответ на приходящий к ним нервный импульс и воздействующих на мембрану последующих клеток. Трофическая функция клетки тесно согласована с ее сигнальной функцией и регулируется последней.

Как показывают исследования последних лет, особенно важную роль в таком согласовании играют трансмембранные токи ионов кальция, создаваемые соответствующими электроуправляемыми ионными каналами. Системы таких каналов присутствуют именно в тех структурах нервной клетки, где происходит сопряжение мембранных и цитоплазматических процессов (сoma нервной клетки, синаптические окончания аксона); поддержание этих каналов в функциональном состоянии в свою очередь тесно связано с течением определенных звеньев внутриклеточного метаболизма, в частности обмена циклических нуклеотидов [3].

Экспериментальные данные показывают, что объем транспортируемых из сомы клетки вдоль аксона веществ (в том числе аминокислот) существенно уменьшается при прекращении поступления ионов кальция через соматическую мембрану внутрь клетки, что указывает на ответственность этого процесса за поддержание соответствия между объемом транспортируемых веществ и уровнем активности клетки. Столь же тесно связанным с трансмембранным током ионов кальция является выделение нейротрансмиттеров синаптическими окончаниями.

В настоящее время появляется все больше указаний на то, что кальциевые токи через поверхностную мембрану нервной клетки могут играть и значительно более общую роль в длительной регуляции ее жизнедеятельности, в том числе в обеспечении такой важнейшей ее функции, как образование отростков. Известно, что нервная клетка на протяжении всей своей жизни способна к морфообразованию, в частности к восстановлению утраченных отростков (их регенерации). Регенеративные свойства нервной клетки играют важнейшую роль в поддержании определенных сторон реактивности организма и способности его к компенсации патологических нарушений. По-видимому, поступающие в нервную клетку ионы кальция могут влиять на транскрипцию генетических признаков, изменяя экспрессию определенных сто-

рон генома, и тем самым регулируя мембранные белки. В недавней работе [4] показано, что кальциевая проводимость их онтогенетического развития именно в мембране растущей клетки, что поступление ионов кальция для слияния поступающих с мембранных фрагментов с полярными мембранными белками — функционального назначения.

Такое предположение хорошо согласуется с данными о том, что трансмембранные белки синаптических окончаний также являются мембранообразователями — в ранней стадии синаптического пузыря, и приводящим в итоге к образованию синаптического цисплатинного механизма регуляции. Этот механизм может на различных этапах своей деятельности регулировать последнюю для различных функций мембраны ее отростков, а затем и ее регенерации.

Все эти предположения требуют экспериментальной разработки; в настоящее время уже есть все основания полагать, что поэтому можно с полным основанием будем свидетелями быстрого прогресса в изучении сложных сторон функционирования ее ведущую роль в механизме

P.

THE PROBLEM OF CELL REACTIVITY AND ITS PROGRESS

The article deals with a review of the data on the role of calcium currents in the underlie the reactivity properties of the cell. It is shown that the calcium currents under influence of different external factors regulate the processes in maintaining the internal environment of the cell. Specific cell responses are mediated by the calcium currents which can interact with definite external factors. The role of calcium currents in the regulation of the tropic processes and synthesis of specific membrane proteins is discussed.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Ukrainian Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kyiv.

Список литературы

1. Богомолец А. А. Важнейшие задачи физиологии нервной системы. Изд-во АН УССР, 1958, т. 3, с. 265-270.
2. Веселовский Н. С., Костюк П. Г., Костюк Т. П. Трансмембранные ионные токи в клетке. Укр. биол. журн., 1979, с. 641-643.

рон генома, и тем самым регулировать синтез клеткой специфических мембранных белков. В недавно проведенных исследованиях особенностей кальцевой проводимости нервных клеток на различных стадиях их онтогенетического развития показано, что последние особенно развиты именно в мембране растущих отростков [9, 10], можно думать, что поступление ионов кальция внутрь таких отростков существенно для слияния поступающих сюда из сомы клетки вновь образованных мембранных фрагментов с поверхностной мембраной; тем самым синтезированные мембранные белки могут переноситься на место своего функционального назначения.

Такое предположение хорошо согласуется с приведенными выше данными о том, что трансмембранный ток ионов кальция внутрь синаптических окончаний также является фактором, определяющим процессы мембранообразования — в данном случае процессы слияния мембран внутрисинаптических пузырьков с поверхностной мембраной окончания, и приводящим в итоге к излиянию заключенного в пузырьках медиатора в синаптическую щель. Возможно, что один и тот же принципиальный механизм регулируемого ионами кальция мембраногенеза может на различных этапах жизни нервной клетки использоваться последней для различных функциональных целей — сначала для образования ее отростков, а затем для обеспечения их передаточной функции.

Все эти предположения требуют, естественно, основательной экспериментальной разработки; важно то, что для такой разработки в настоящее время уже есть все необходимые методические условия, и поэтому можно с полным основанием ожидать, что в ближайшие годы мы будем свидетелями быстрого накопления точных данных о наиболее сложных сторонах функционирования нервной клетки, обеспечивающих ее ведущую роль в механизмах реактивности целостного организма.

P. G. Kostyuk

THE PROBLEM OF CELLULAR REACTIVITY AND MODERN PROGRESS IN NEUROPHYSIOLOGY

Summary

The article deals with a review of recent experimental data on the mechanisms which underlie the reactivity properties of the nerve cell — its ability to change its functioning under influence of different external factors. All these data show a primary role of membrane processes in maintaining the interaction between the cell and the environment; all specific cell responses are mediated through membrane-bound protein macromolecules which can interact with definite external influences and then transmit a signal of the influence to certain intracellular mechanisms. An especially important role in this process is played by transmembrane currents of calcium ions produced by electrically and chemically controlled ionic membrane channels. Data are presented on a possible role of these currents in the regulation of the trophic function of the nerve cell, morphogenesis of its processes and synthesis of specific membrane proteins.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Список литературы

1. Богомолец А. А. Важнейшие задачи современной медицины. — Избр. труды. Киев: Изд-во АН УССР, 1958, т. 3, с. 265—269.
2. Веселовский Н. С., Костюк П. Г., Крышталъ О. А., Наумов А. П., Пидопличко В. И. Трансмембранные ионные токи в клетках нейробластомы. — Нейрофизиология, 1977, 9, с. 641—643.

3. Веселовский Н. С., Федулова С. А. Выявление кальциевых каналов в соматической мембране нейронов спинальных ганглиев крыс при внутриклеточном диализе циклическим аденозин-3',5'-монофосфатом.— Докл. АН СССР, 1980, 253, № 6, с. 1493—1495.
4. Костюк П. Г., Крысталь О. А., Пидопличко В. И., Шаховалов Ю. А. Спектральный анализ флуктуаций проводимости кальциевых каналов в мембране нервной клетки.— Докл. АН СССР, 1980, 250, № 1, с. 219—222.
5. Лишко В. К., Малышева М. К., Стефанов А. В. Обнаружение ТТХ — чувствительных структур в экстрактах возбудимых тканей.— Докл. АН СССР, 1979, 248, № 5, с. 1257—1259.
6. Kostyuk P. G., Krishtal O. A. Separation of sodium and calcium in the somatic membrane of mollusc neurones.— J. Physiol. (London), 1977, 270, N 3, p. 545—568.
7. Kostyuk P. G., Krishtal O. A. Effects of calcium and calcium-chelating agents on the inward and outward currents in the membrane of mollusc neurones.— J. Physiol. (London), 1977, 270, N 3, p. 569—580.
8. Kostyuk P. G., Krishtal O. A., Pidoplichko V. I. Intracellular dialysis of nerve cells: effect of intracellular fluoride and phosphate on the inward current.— Nature, 1975, 257, N 5528, p. 691—693.
9. Llinas R., Sugimori M. Electrophysiological properties of in vitro Purkinje cell somata in mammalian cerebellar slices.— J. Physiol. (London), 1980, 305, p. 171—195.
10. Llinas R., Sugimori M. Electrophysiological properties of in vitro Purkinje cell dendrites in mammalian cerebellar slices.— J. Physiol. (London), 1980, 305, p. 197—213.
11. Malysheva M. K., Lishko V. K., Chagovetz A. M. The association of tetrodotoxin-sensitive, sodium-selective ionophore of brain membranes with liposomes.— Biochim. et biophys. acta, 1980, 602, N 1, p. 70—77.

Институт физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
28.I 1981 г.

УДК 612.119

П. Д

СИСТЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Имя Александра Алексан- мечательными работами, по- организма, проблемам реакти- ков. Он был пионером в дел- условиях патологии. Его осно- в норме и в возникновении раз- дальнейшего развитие. В связ- уделить внимание системе кро- ной составной частью внутре- зать, что все клеточные элемен- общее с кровью мезенхимное- ного состава обеих тканей осу- ветворных клеток. Изменение- висит от системы крови, функ- ся под контролирующим нейр- монов надпочечников.

Биологическое значение р- ганизма было раскрыто Клод- дами которых создано учение- ваться на специфических сво- газового состава, химических- среды путем доставки кислоро- и других отходов. В этом отно- с древнейших времен знали, ч- «жизнь разносится по органи- через раны». Но значение сист- ее особой реактивности она и- тентности и в развитии адапта- внешних раздражителей или п-

На основании литературн- мой нами лаборатории, мы н- некоторые материалы для того- в системе крови осуществляе- низма и на процессы адаптац- вопроса диктуется еще и тем,- лучены новые материалы, по- вившиеся представления.

Еще не так давно значени- стазе видели только в борьбе- образом путем фагоцитоза и о- ся один из основных механиз- от попавших в организм вредн- крови при стрессе, то она пре- новными изменениями: нейтро-

ической
зе цик-
. 1493—

альный
й клет-

витель-
8, № 5,

memb-
568.
ents on
Physiol.

te cells:
e, 1975,

cell so-
71—195.
ll dend-
17—213.
kin-sen-
him. et

дакцию
1981 г.

УДК 612.119

П. Д. Горизонтов

СИСТЕМА КРОВИ КАК ОСНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТИ И АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА

Имя Александра Александровича Богомольца ассоциируется с замечательными работами, посвященными значению внутренней среды организма, проблемам реактивности, структуре и функции надпочечников. Он был пионером в деле изучения изменений надпочечников в условиях патологии. Его основные идеи о роли активной мезенхимы в норме и в возникновении различных болезней впоследствии получили дальнейшее развитие. В связи с этим нам представляется уместным уделить внимание системе крови, которая, как известно, является важной составной частью внутренней среды организма. Достаточно сказать, что все клеточные элементы рыхлой соединительной ткани имеют общее с кровью мезенхимное происхождение и что обновление клеточного состава обеих тканей осуществляется при участии стволовых кроветворных клеток. Изменение реактивности организма во многом зависит от системы крови, функциональная активность которой находится под контролирующим нейрогуморальным влиянием, особенно гормонов надпочечников.

Биологическое значение резистентности и процессов адаптации организма было раскрыто Клод Бернаром и Вальтером Кенноном, трудами которых создано учение о гомеостазе. Мы не будем останавливаться на специфических свойствах крови, сохраняющих постоянство газового состава, химических и физико-химических свойств внутренней среды путем доставки кислорода, питательных веществ, удаления CO_2 и других отходов. В этом отношении кровь жизненно необходима. Уже с древнейших времен знали, что кровь — необходимое условие жизни: «жизнь разносится по организму с кровью и вытекает вместе с ней через раны». Но значение системы крови не только в этом. Благодаря ее особой реактивности она играет основополагающую роль в резистентности и в развитии адаптации при действии на организм различных внешних раздражителей или при нарушении внутренних свойств среды.

На основании литературных данных и экспериментов руководимой нами лаборатории, мы намерены в обобщенном виде изложить некоторые материалы для того, чтобы показать, за счет каких реакций в системе крови осуществляется ее влияние на резистентность организма и на процессы адаптации. Необходимость подобного освещения вопроса диктуется еще и тем, что именно в данном направлении получены новые материалы, побуждающие пересмотреть ранее установившиеся представления.

Еще не так давно значение крови и соединительной ткани в гомеостазе видели только в борьбе с чужеродными веществами, главным образом путем фагоцитоза и образования антител. Таким представлялся один из основных механизмов сохранения чистоты внутренней среды от попавших в организм вредных начал. Что касается реакций системы крови при стрессе, то она представлялась, по Селье, следующими основными изменениями: нейтрофилия, лимфопения, эозинопения и ин-

волюцией тимико-лимфатической системы. Однако эти факты далеко не охватывали сложных изменений системы крови и не раскрывали роли наблюдаемых явлений.

Для специального изучения реакций системы крови мы в течение ряда лет систематически изучали ее изменения под влиянием различных факторов. Животных (крысы линии Вистар, мыши, реже морские свинки, кролики, собаки) подвергали различным стрессовым воздействиям по Селье однократно или хронически. Кроме того, изучали действие различных веществ на систему крови. Исследовали количество и качественный состав различных клеточных форм одновременно в различных отделах системы крови (периферическая кровь, лимфатические органы и костный мозг). В результате накоплен большой фактический материал, позволяющий делать некоторые заключения. Оставляя в стороне многие детали, остановимся лишь на главном.

Селье морфологически обнаружил распад и лизис лимфоидных клеток. Данные явления развивались и при введении животным глюкокортикоидных гормонов. Инволюция лимфоидной ткани отсутствовала при стрессе у адреналэктомированных животных, у которых происходило даже нарастание веса лимфоидных органов. Все это позволило утверждать, что уменьшение количества лимфоидных клеток объясняется результатом лимфолитического влияния стероидных гормонов надпочечников, уровень которых при стрессе, как известно, увеличивается. Точка зрения Селье общепринята. При этом многие считают, что глюкокортикоидные гормоны не только действуют разрушительно на тимус, но и угнетают рост и пролиферацию клеток вследствие нарушения метаболических процессов.

Однако в нашей лаборатории более детальное изучение клеточного опустошения тимуса у крыс при стрессе показало, что явления лимфолизиса, установленного морфологически, далеко не всегда совпадают с динамикой уменьшения клеточного состава лимфоидных органов. Биохимический показатель распада комплекса дезоксирибонуклеопро-теида (ДНП), объективно отражающий величину лизиса клеток в тимусе, не подтверждает зависимость опустошения от наличия клеточного распада. Далее путем тщательного изучения митотической активности ткани, скорости клеточного обновления и изменений числа клеток в органе была показана убыль лимфоидных клеток за счет миграции.

Таким образом, клеточное опустошение тимуса при стрессе может зависеть от: а) усиления скорости миграции клеток; б) уменьшения пролиферации; в) распада лимфоцитов. Судя по нашим результатам, первый процесс, как правило, имеет решающее значение.

Уменьшение количества клеток в тимусе при стрессе, по-видимому, контролируется исключительно гормонами коры надпочечников. Адренергические блокаторы сами по себе вызывают клеточное опустошение в тимусе и не меняют стрессовую реакцию на токсическую дозу адреналина.

В отличие от тимуса в селезенке имеются разнообразные виды лимфоидных клеток: субпопуляции Т- и В-лимфоидных клеток и макрофаги, что придает особое значение этому органу при действии неблагоприятных факторов и в иммунном ответе. Процессы цитолиза при стрессе и при введении кортикостероидных гормонов всегда менее выражены в селезенке, чем в тимусе. Расчетные данные показали, что полное подавление пролиферации уменьшило бы количество клеток в селезенке через 12 ч всего лишь на 5—7 %. При стрессе количество клеток в селезенке уменьшается на 60—70 % от исходного. Это опять-таки

говорит о решающем значении независимо от нас было подтверждено притекающих и оттекающих из

В селезенке наряду с ко- изменениями качественного состава в норме у крыс линии Вистар размером 4,0—8,0 мкм, другая остаются клетки, соответствующие главному образом крупные кл В-лимфоцитам.

В клеточном опустошении симпатической нервной системы отвращает клеточное опустошение надпочечниками стероидных рецепторов не оказывает влияния клеточное опустошение селезенки гладкой мускулатуры. Известно, что лимфоциты имеют α - и β -

Определение количества м- муса и селезенки, по расчету, проводящемуся резким увеличением развигается лимфопоения. Сл- фоциты куда-то уходят. Одним клеток является костный мозг. 3—6 ч от начала воздействия лимфоидных клеток в костном от исходных величин, у мышей емый «лимфоидный пик», по- тельно. Учитывая возможные с- гового происхождения, увеличе- не могло быть следствием делен

Поступление больших коли- жет повести к увеличению чис- 6 ч от начала иммобилизации- мозге увеличивалось. Получен- костном мозге меняют направл- ные клетки. В опытах на гипо- вестного влияния гипофиза на- было четко показано, что недо- стрессе ведет к выраженному- цитарных клеток в костном мо- турным данным, повышение ур- также способствует дифферен- тарные. С этих позиций можно- которая развивается через неск- ра, характеризуя собой наступа- из стадии тревоги (мобилизация

Следует отметить, что в о- вотнох было установлено, что- не контролируется гормонами- введение бета-адреноблокатора- лимфоидных клеток после вве- других факторов, можно сказа- цитов в костный мозг при стрес- реализующие свое участие пост-

говорит о решающем значении миграции клеток. Данное положение независимо от нас было подтверждено путем определения количества притекающих и оттекающих из селезенки клеток.

В селезенке наряду с количественными изменениями происходят изменения качественного состава клеток. Судя по размерам клеток, в норме у крыс линии Вистар имеются две популяции клеток: одна размером 4,0—8,0 мкм, другая — 8,0—14 мкм. При стрессе в селезенке остаются клетки, соответствующие по размерам Т-лимфоцитам, уходят главным образом крупные клетки, предположительно относящиеся к В-лимфоцитам.

В клеточном опустошении селезенки решающая роль принадлежит симпатической нервной системе и блокада α -адренорецепторов предотвращает клеточное опустошение, не препятствуя увеличению секреции надпочечниками стероидных гормонов, тогда как блокада β -адренорецепторов не оказывает влияния на клеточный состав. По-видимому, клеточное опустошение селезенки осуществляется за счет сокращения гладкой мускулатуры. Известно, что в сосудах селезенки, а также у самих лимфоцитов имеются α - и β -адренергические рецепторы.

Определение количества мигрирующих лимфоидных клеток из тимуса и селезенки, по расчетным данным, неизбежно должно бы сопровождаться резким увеличением их числа в циркулирующей крови, но развивается лимфопения. Следовательно, поступившие в кровь лимфоциты куда-то уходят. Одним из мест депонирования лимфоидных клеток является костный мозг. Как показали наши исследования, через 3—6 ч от начала воздействия на организм раздражителя количество лимфоидных клеток в костном мозге у крыс увеличивается на 40—60 % от исходных величин, у мышей — на 30—40 %. Развивается так называемый «лимфоидный пик», поскольку его существование непродолжительно. Учитывая возможные сроки генерации лимфоцитов костномозгового происхождения, увеличение количества клеток ни в коей мере не могло быть следствием деления клеток.

Поступление больших количеств лимфоцитов в костный мозг может повести к увеличению числа стволовых клеток. У мышей через 6 ч от начала иммобилизации количество Т-лимфоцитов в костном мозге увеличивалось. Получены данные о том, что Т-лимфоциты в костном мозге меняют направление дифференцировки в гранулоцитарные клетки. В опытах на гипопизэктомированных крысах, помимо известного влияния гипопиза на красную кровь, в нашей лаборатории было четко показано, что недостаточность гипопизарной функции при стрессе ведет к выраженному отставанию в восстановлении гранулоцитарных клеток в костном мозге и в крови. Кроме того, по литературным данным, повышение уровня стероидных гормонов при стрессе также способствует дифференциации стволовых клеток в гранулоцитарные. С этих позиций можно объяснить гиперплазию костного мозга, которая развивается через несколько дней от начала действия стрессора, характеризуя собой наступающий переход адаптационного синдрома из стадии тревоги (мобилизации) в стадию резистентности.

Следует отметить, что в опытах на адреналэктомированных животных было установлено, что миграция лимфоцитов в костный мозг не контролируется гормонами коры надпочечников. Предварительное введение бета-адреноблокатора предупреждало увеличение количества лимфоидных клеток после введения адреналина. Не исключая роли других факторов, можно сказать, что в механизме миграции лимфоцитов в костный мозг при стрессе важную роль играют катехоламины, реализующие свое участие посредством β -адренорецепторов.

Для того, чтобы уяснить роль различных лимфоидных клеток в развитии при стрессе лимфоидного пика в костном мозге мы в экспериментальных условиях на мышах (СВА×С57BL) F₁ создали группы животных с различными моделями дефицита Т-лимфоцитов, а именно:

- 1) недостаток короткоживущих нециркулирующих Т₁-лимфоцитов;
- 2) снижение пула циркулирующих Т₂ и циркулирующих В-лимфоцитов;
- 3) дефицит Т₁- и Т₂-лимфоцитов (мыши В). Мышей этих серий на фоне искусственно созданного дефицита различных форм Т-лимфоцитов в последующем подвергали стрессовому воздействию в виде 6 ч иммобилизации. Результаты исследований показали, что в периферической крови у крыс всех групп были типичные для стресса реакции (нейтрофилез, лимфопения). Недостаток рециркулирующих Т₂-лимфоцитов и циркулирующих в периферической крови В-клеток в группе 2 предотвратил развитие лимфоидного пика в костном мозге. В этой же группе стимуляция гранулоцитарного кроветворения (по количеству миелобластов-миелоцитов) была ко вторым суткам слабой и не выходила за пределы доверительных границ нормы. Не было стимуляции миелопоэза и у В-мышей (группа 3). Это свидетельствует о том, что Т-лимфоциты необходимы, по-видимому, для стимуляции кроветворения. Интересно отметить, что при дефиците Т₂ и циркулирующих В-лимфоцитов, а также при дефиците Т₁ и Т₂- (мыши В) убыли клеточных элементов в селезенке не происходило. Причины этого явления мало понятны и неясен источник увеличения количества лимфоцитов в костном мозге в группе 3, следовательно у В-мышей.

Механизмы адаптации и иммунитета теснейшим образом связаны между собой. Стволовая клетка костного мозга не только основа гемопоэза, но и иммунитета, поскольку она является родоначальником Т- и В-лимфоцитов.

Опыты показали необычайную реактивность не только периферической системы крови, но и органов, изменения которых возникают от любого по силе раздражителя, начиная от весьма слабых физиологически действующих вплоть до патогенных, экстремальных воздействий.

Обращают на себя внимание количественные изменения клеточного состава, особенно при стрессе, свидетельствующие о том, что одно из основных и наиболее ярких проявлений реакций системы крови связано с быстрым перемещением больших клеточных масс. Их значение определяется, по-видимому, в первую очередь стимуляцией кроветворения, что осуществляется при участии основных клеток иммунной системы.

Значение Т-лимфоцитов в стимуляции кроветворения, а следовательно и в резистентности организма в нашей лаборатории было показано на примере пострадационного восстановления. Введение сингенных или аутологичных необлученных тимоцитов в первые часы после облучения вызвало более быстрое восстановление клеточного состава костномозговой ткани и селезенки. Достоверное ускорение восстановления кроветворения, по сравнению с контрольными животными, под влиянием введения тимоцитов наступало начиная с пятого дня после облучения. Далее в соответствующих экспериментах удалось установить необходимое количество вводимых клеток и значение жизнеспособности и структурной целостности тимоцитов; выявить весьма вероятное кооперирование тимоцитов со стволовыми клетками костного мозга. Эти результаты были подтверждены другими авторами и при этом было обнаружено, что введение сингенных тимоцитов облученным мышам вызывает увеличение по сравнению с контролем эндогенных колоний в селезенке.

Значение лимфоидной системы становления нами было отмечено (локальном облучении, аэроно-

Материалы лаборатории вичными неспецифическими пу (во вторую фазу) специфичес иметь в виду, что различные и многом зависят от реакций си лению, очень часто не придак различных биологических эфф ней или внутренней среды в

В заключение следует с представляется значительно и Во-первых, она служит надеж организма. Определение ее с целью уточнения, в какой мер в сохранении постоянства хи организма. Это давно известн практически. Во-вторых, сист процессах саморегуляции сост иммунологического надзора и точных форм. Данные процесс ческих реакций и различных г ма крови играет роль эффек сокой реактивности, в реализ ских влияний, в первую очере реакции, протекающие под вл в сочетании с гипоталамо — ги казали многочисленные исслед вают биологическое значение ности и сохранении постоянств ция большинства процессов си именно в той среде, которую А химой и которой он придавал что строма кроветворных орга кроветворение.

Институт биофизики
МЗ СССР

еток в
спери-
группы
менно:
щитов;
щитов;
ий на
ифоци-
е 6 ч
ифери-
акции
имфо-
уппе 2
гой же
честву
выхо-
ляции
м, что
рения.
имфо-
их эле-
мало
кост-

язаны
ва ге-
ником

ифери-
ют от
огиче-
ствий.
чного
одно
и свя-
ачение
ветво-
унной

едова-
ло по-
е син-
после
остава
танов-
и, под
после
стано-
неспо-
веро-
стного
и при
лучен-
доген-

Значение лимфоидной системы в процессах пострадиационного восстановления нами было отмечено и в других условиях эксперимента (локальном облучении, аэроионизация, спленэктомия).

Материалы лаборатории показали взаимозависимость между первичными неспецифическими пусковыми механизмами и более поздними (во вторую фазу) специфическими реакциями системы крови. Следует иметь в виду, что различные изменения, наступающие в организме, во многом зависят от реакций системы крови, изучению которых, к сожалению, очень часто не придают должного внимания при исследовании различных биологических эффектов возникающих под влиянием внешней или внутренней среды в органах, тканях и системах организма.

В заключение следует сказать, что роль системы крови теперь представляется значительно шире, чем это обычно принято считать. Во-первых, она служит надежным **клиническим показателем состояния организма**. Определение ее состава необходимо для диагностики с целью уточнения, в какой мере обеспечены ее специфические функции в сохранении постоянства химических и физико-химических свойств организма. Это давно известное значение крови, широко учитываемое практически. Во-вторых, система крови имеет большое значение в **процессах саморегуляции состава внутренней среды организма** путем иммунологического надзора и корректирующего влияния различных клеточных форм. Данные процессы осуществляются при участии цитологических реакций и различных гуморальных факторов. В-третьих, система крови играет **роль эффектора** участвующего, благодаря своей высокой реактивности, в реализации различных адаптационно-трофических влияний, в первую очередь симпатической нервной системы. Эти реакции, протекающие под влиянием симпатической нервной системы в сочетании с гипоталамо — гипофиз — адреналовой системой, как показали многочисленные исследования большого числа авторов, раскрывают биологическое значение системы крови в адаптации, резистентности и сохранении постоянства внутренней среды организма. Реализация большинства процессов системы крови, описанных выше, протекает именно в той среде, которую А. А. Богомолец называл активной мезенхимой и которой он придавал большое значение. Кроме того известно, что строма кроветворных органов оказывает существенное влияние на кроветворение.

Институт биофизики
МЗ СССР

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.

УДК 612.6.03:612.111.32

Я. Г. Ужанский

К МЕХАНИЗМУ СТИМУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ И РЕГЕНЕРАЦИИ КЛЕТОК И ТКАНЕЙ ПО А. А. БОГОМОЛЬЦУ

Научные интересы и деятельность А. А. Богомольца распространялись на многие актуальные проблемы медицины. Но среди них можно выделить одну, которая интересовала его более других и в которой он достиг наибольших вершин, — это действие АЦС на клетки и ткани. Начиная с классической диссертации А. А. Богомольца, в которой впервые была показана липоидная природа инкрета коры надпочечников и его участие в реакциях организма на сильные напряжения, и далее при изучении ряда проблем — инфекционного процесса, онкологии, геронтологии, регенерации костей, кроветворения и др. — вопрос о стимуляции клеток и тканей специфическими цитотоксическими сыворотками постоянно приковывал его внимание.

И сегодня, когда мы озираем научную деятельность А. А. Богомольца с высоты прошедших лет и новых научных знаний, мы можем смело сказать, что научная мысль А. А. Богомольца значительно опережала его время.

Изучение АЦС как лечебного средства показало эффективность и широкий диапазон ее действия. Однако АЦС была не простым очередным новым средством лечения. Это было предложение оригинального, принципиально нового способа лечебного воздействия на организм. Но и такое понимание не исчерпывает ее значения. Мы вправе сегодня сказать, что учение об АЦС это выражение глубокого понимания рациональных путей терапии на основе широких биологических представлений о физиологических функциях организма.

В связи с этим уместно вспомнить как А. А. Богомольц отводил одно из наиболее, казалось бы, сильных возражений против АЦС — широкий диапазон ее действия, дающий основание относить ее к панацее: «Нас не должна удивлять поливалентность антиретикулярной сыворотки. Поливалентна не сыворотка, а физиологическое значение элементов активной мезенхимы, этого корня организма» [1, с. 185]. Действие же АЦС, можно продолжить, строго специфично. Что касается представления о физиологической системе соединительной ткани, то оно тоже выдержало испытание временем. Теперь уже никто не сомневается в ее важном физиологическом значении.

Каков же механизм стимулирующего действия АЦС и вообще всех специфических цитотоксинов на клетки и ткани? В настоящее время можно добавить мало принципиально нового к выдвинутому ранее представлению [1, с. 138, 2, 3, 4]. Следует различать две стороны их действия. Одна — «собственно цитотоксическое» действие сыворотки, состоящее в соединении цитотоксического антитела с соответствующим антигеном и получении — более или менее сложным путем (посредством лимфоцитов *T* и *B*, макрофагов) — в конечном счете повреждения и разрушения антигена или клеток с образованием продуктов их распада.

Другая сторона действия сыворотки — это «собственно стимулирующее» ее влияние на остающиеся в организме неповрежденные го-

мологичные клетки. Механизм влияния самих продуктов распада, лимфоцитов, нервной системы.

В биологии до сих пор не могла бы объяснить механизм действия сыворотки после их повреждения или разрушения.

Поэтому я позволю себе более изученной модели регенерации, пользуясь полученными данными о механизме регенерации клеток и стимулирующего действия цитотоксинов.

Мне выпало счастье в области регенерации красной крови. А. А. Богомольца. У моего учителя определенная концепция относилась к этому процессу. В дальнейшем я продолжал развивать сложившуюся концепцию.

В основе нашей концепции — повышение эритроидиереза в постгеморрагическом периоде. Богомольц придавал ему большое значение в обзоре и методологии.

С целью проверки достоверности были проведены опыты также и при гипоксическом состоянии крови — при гипоксическом и при кобальтовой полициемии. Новые методы исследования — анализ массы крови, осмотическая чувствительность эритроцитов, продолжительности жизни эритроцитов в электронной микроскопии, тесты и др. В результате подтверждены.

Если рассматривать обильное выделение эритроцитов в процессе эволюции, то естественно распаду эритроцитов до регенерации эритроцитов.

Согласно с данными других авторов, что продукты эритроидиереза стимулируют эритроидиерез с таким свойством обладают и продукты же распада ретикулы [5]. Этот факт был примечательным представлением о продуктах распада эритроцитов в эритропоэзе. В условиях гибели эритроцитов именно старые эритроциты.

Очередным вопросом проблематике регенерации эритроидиереза в природе. В процессе эволюции получило широкое распространение только при патологических условиях. Больше данных о том, что они в нормальных физиологических условиях. А. А. Богомольца в высказывался о том, что в нормальных физиологических условиях.

мологичные клетки. Механизм этого действия менее ясен. Это может быть влияние самих продуктов распада клеток (А. А. Богомолец), антител, лимфоцитов, нервной системы и т. д.

В биологии до сих пор нет единой признанной теории, которая могла бы объяснить механизм регуляции регенерации клеток в организме после их повреждения или в результате их старения.

Поэтому я позволю себе остановиться на одной сравнительно более изученной модели регенерации клеток — регенерации эритроцитов, и, пользуясь полученными при этом некоторыми новыми данными о механизме регенерации клеток, вернуться к рассмотрению механизма стимулирующего действия цитотоксинов на клетки и ткани.

Мне выпало счастье в течение нескольких лет изучать процесс регенерации красной крови под непосредственным руководством А. А. Богомольца. У моего учителя и соответственно у меня сложилась определенная концепция относительно некоторых аспектов механизма этого процесса. В дальнейшем, работая уже с моими сотрудниками, я продолжал развивать сложившиеся ранее теоретические взгляды.

В основе нашей концепции лежит обнаруженное нами в эксперименте повышение эритродиереза в организме при регенерации крови в постгеморрагическом периоде. Этот факт был знаменателен и А. А. Богомолец придавал ему большое значение, упоминая его во многих статьях обзорного и методологического характера.

С целью проверки достоверности и закономерности феномена были проведены опыты также и при других классических формах регенерации крови — при гипоксической гипоксии на высотах или в барокамере и при кобальтовой полицитемии. Использовались самые разнообразные методы исследования — гистоморфологические, определения общей массы крови, осмотической и кислотной резистентности эритроцитов, продолжительности жизни эритроцитов, исследования с помощью электронной микроскопии, изотопной методики, иммунологическими тестами и др. В результате первоначальные выводы были подтверждены.

Если рассматривать обнаруженный феномен, — который мы впоследствии назвали феноменом А. А. Богомольца, — как выработавшийся в процессе эволюции, то естественно было предположить, что продукты распада эритроцитов должны быть важным звеном в механизме регенерации эритроцитов.

Согласно с данными других авторов, наши исследования показали, что продукты эритродиереза действительно обладают эритропоэз-стимулирующими свойствами [8]. Был, кроме того, выявлен факт, что таким свойством обладают продукты распада зрелых эритроцитов, продукты же распада ретикулоцитов, напротив, тормозят эритропоэз [5]. Этот факт был примечателен тем, что он хорошо согласовывался с представлением о продуктах распада эритроцитов как физиологических стимуляторах эритропоэза, поскольку в физиологических условиях погибают именно старые эритроциты.

Очередным вопросом проблемы являлось также изучение механизма регенераторного эритродиереза. Возникло предположение об аутоиммунной его природе. В настоящее время учение об аутоиммунных процессах получило широкое развитие. Принято считать, что они встречаются лишь при патологических условиях. Однако накапливается все больше данных о том, что они осуществляются и в нормальных физиологических условиях. А. А. Богомолец еще в 1935 г. в весьма определенной форме высказывался за вероятность образования аутоцитолитинов и в нормальных физиологических условиях. Причем интересно, что

его аргументы (возможность изменения антигенных свойств стареющих клеток и др.) вполне отвечают современным представлениям учения об аутоиммунитете [1, с. 143].

В 1959—1960 г. мне впервые, а позднее вместе с Е. С. Тихачек удалось показать [8], что процесс регенерации крови связан с аутоиммунными явлениями. В период регенераторного эритродиереза наблюдаются положительные аутоиммунные реакции. Мы отмечали при постгеморрагической анемии у собак и кроликов появление положительной прямой реакции Кумбса; при гипоксической гипоксии у людей и животных — положительную прямую реакцию Кумбса и Бойдена; при экспериментальной фенилгидразиновой анемии — прямую и непрямую реакцию Кумбса и реакцию Бойдена.

В последние годы представление об аутоиммунной природе регенераторного эритродиереза получило подтверждение в оригинальных работах Пуховой [6], использовавшей в своих исследованиях методику Н. Н. Клемпарской с выявлением «аутобляшкообразующих клеток» (АБОК). Следуя нашей схеме исследований, она в эксперименте на животных обнаружила увеличение количества АБОК в постгеморрагическом периоде, при гипоксической гипоксии и при кобальтовой полицитемии. Доказывая иммунную природу АБОК, она пришла к выводу об аутоиммунном клеточном механизме регенераторного эритродиереза.

Таким образом, подтверждается еще одно предвидение А. А. Богомольца — участие аутоиммунных механизмов в физиологических процессах — и раскрывается еще один новый аспект механизма регуляции эритропоэза.

В целом вырисовывается следующая схема механизма регуляции эритропоэза. При повреждении эритроцитов в организме экзогенными или эндогенными факторами в физиологических условиях или при стрессовых ситуациях в циркуляцию поступают продукты их распада, часть из которых эритропоэтически активна. Механизм эритродиереза — внутри- и внеклеточный — обусловлен, по крайней мере частично, аутоиммунным механизмом. Биологически активные продукты эритродиереза стимулируют эритропоэз.

С этих позиций в новом свете представляется и роль гипоксии как регулятора эритропоэза. Во всех руководствах можно встретить указание, что гипоксия стимулирует эритропоэз. В действительности же, — как показали обстоятельные исследования этого вопроса в нашей лаборатории [8, 13], — гипоксия костного мозга снижает синтез белка в нем и уменьшает эритропоэз. Костный мозг, не составляя исключения, как всякий усиленно работающий орган, нуждается в повышенном его снабжении кислородом. При повышенной регенерации крови увеличивается потребление кислорода в костном мозге и окислительное фосфорилирование митохондрий. Гипоксия ведет к усилению катаболических процессов в организме, частным случаем которых является эритродиерез, и лишь вторично и опосредствованно через действие высвобождающихся при эритродиерезе биологически активных веществ и образования эритропоэтина стимулирует регенерацию крови.

Из гуморальных веществ в настоящее время хорошо изучено действие эритропоэтина [11], который является специфическим стимулятором эритропоэза. Пока неясно, в каких взаимоотношениях он находится с эритропоэзстимулирующими продуктами распада эритроцитов [10, 12]. Интересные в этом отношении данные относительно роли почек в эритродиерезе, получены в последнее время [5]. Кроме эритропоэтина выявлено, хотя и менее четко, действие и ряда других гемопоэтинов — лейкопоэтинов [7], тромбоцитопоэтинов и др. Есть некоторые

основания предполагать, что после ее повреждения участие в регенерации любых клеток и то-органопоэтинов [9]. Если механизма регенерации клеток к вопросу о механизме стимуляции клеток и тканей, то можно мерности.

В обоих случаях процесс **повреждением и разрушением** осуществляется самими процессами регенерации это запрограммированный процесс разрушения клеток процесса.

Далее, в обоих случаях **иммунные процессы**. При введенные антитела, при факторы аутоиммунные антитела

При обоих процессах **регенерации**. При регенерации эритроцитов и эритропоэтинов. При цито-гисто-органопоэтинов

Наконец, в обоих процессах **как** теперь известно, макро-иммунного процесса ток, передавая информацию в фазе регенерации

Все это показывает, что глубоко проникать в тайны процессов. Не зная еще много регенерации клеток, он предложит такой способ который по существу повто

ON THE MECHANISMS OF REGENERATION AND FUNCTION

The aim of the article is to study the important physiological role of the cellular cytotoxic serum (ACS) were years the role of the connective tissue the organism and the idea of the comparison of the mechanism of action some new views on the physiological similarity. In both cases there occur humoral factors of regeneration, p

Medical Institute, Sverdlovsk

С п

1. Богомолец А. А. Избранные
2. Богомолец О. А. О механизме

ность. — В кн.: АИС в лечебн

щих
ния
чек
уто-
наб-
при
жи-
дей
ена;
пря-
еге-
ных
дику
ок»
на
аги-
ли-
оду
еза.
ого-
про-
ции
ции
ами
рес-
ать
нут-
им-
еза
как
иза-
з,—
ла-
а в
ния,
юм
ве-
ное
ли-
тся
вие
ве-
ви.
ей-
ля-
хо-
тов
ли
ро-
по-
ые

основания предполагать, что в механизме регенерации костной ткани после ее повреждения участвуют остеопоетины. Весьма вероятно, что регенерация любых клеток и тканей связана с образованием цито-гисто-органопоетинов [9]. Если теперь, рассмотрев некоторые особенности механизма регенерации клеток на модели кроветворения, мы вернемся к вопросу о механизме стимулирующего действия цитотоксинов на клетки и ткани, то можно отметить, что они имеют общие закономерности.

В обоих случаях процесс регенерации клеток тесно связан с повреждением и разрушением клеток. При действии цитотоксинов это осуществляется самими цитотоксинами; в условиях физиологической регенерации это запрограммировано в самом механизме регенерации: процесс разрушения клеток является как бы фазой регенерационного процесса.

Далее, в обоих случаях в механизме разрушения клеток участвуют **иммунные процессы**. При действии цитотоксинов — это искусственно введенные антитела, при физиологической регенерации — это эндогенные аутоиммунные антитела.

При обоих процессах образуются **гуморальные стимуляторы регенерации**. При регенерации эритроцитов — это продукты распада эритроцитов и эритропоетин. При действии цитотоксинов — это гемопоэтины или цито-гисто-органопоетины.

Наконец, в обоих процессах важную роль выполняют **макрофаги**. Как теперь известно, макрофаги не только «мусорщики», но и участники иммунного процесса и, по-видимому, процесса регенерации клеток, передавая информацию другим клеткам, заинтересованным в дальнейших фазах регенерационного процесса.

Все это показывает, что автор АЦС и учения о цитотоксинах умел глубоко проникать в тайны еще не открытых физиологических процессов. Не зная еще многих деталей и закономерностей механизмов регенерации клеток, он предвидел многие из них и в результате смог предложить такой способ стимуляции функций клеток в организме, который по существу повторял физиологический механизм регенерации.

Ya. G. Uzhansky

ON THE MECHANISM OF STIMULATING CELL AND TISSUE REGENERATION AND FUNCTIONS ACCORDING TO A. A. BOGOMOLETZ

Summary

The aim of the article is to demonstrate that the A. A. Bogomoletz's ideas of the important physiological role of the connective tissue and its stimulation with the antireticular cytotoxic serum (ACS) were quite fruitful but ahead of time. Only in the recent years the role of the connective tissue in the defensive and regenerative processes of the organism and the idea of the ACS action have been evaluated in full measure. A comparison of the mechanism of action of the specific cytotoxins on the cell regeneration with some new views on the physiological mechanism of cell regeneration showed their similarity. In both cases there occur the same processes: cell destruction, immune factors, humoral factors of regeneration, macrophage action and tissue activation.

Medical Institute, Sverdlovsk

Список литературы

1. Богомолец А. А. Избранные труды. В 3-х т. Киев, 1958, т. 3, с. 138, 143, 185.
2. Богомолец О. А. О механизме действия АЦС и тестах, показывающих ее эффективность. — В кн.: АЦС в лечебной практике. Киев, 1967, с. 15—27.

3. Богомолец О. А. Влияние антиретикулярной цитотоксической сыворотки (АЦС) на заживление переломов. Киев, Изд-во АН УССР, 1944.
4. Нейман И. М. О механизме действия цитотоксинов и о цитотоксической стимуляции соединительной ткани.— В кн.: Цитотоксины в современной медицине. Киев, 1956, с. 9—15.
5. Новиков Н. М., Блюм Л. И. и др. О роли эритродиереза и продуктов распада эритроцитов в механизмах регуляции эритропоэза.— В кн.: Механизмы повреждения, резистентности, адаптации и компенсации: Тез. докл. II Всесоюз. съезда патофизиологов. Ташкент, 1976, т. 1, с. 383—384.
6. Пухова Я. И. Аутоиммунный клеточный механизм физиологического разрушения эритроцитов. Новосибирск: Наука, 1979. 136 с.
7. Скуратов В. Л., Юшков Б. Г. Влияние нейтрофилов и лимфоцитотоксических сывороток на лейкопоэз.— В кн.: Цитотоксины в современной медицине. Киев, 1972, вып. 6, с. 120—124.
8. Ужанский Я. Г. Физиологические механизмы регенерации крови. М.: Медицина, 1968.
9. Ужанский Я. Г. Гемопоэтины и цито-гисто-органопоэтины.— В кн.: Механизмы повреждения, резистентности, адаптации и компенсации: Тез. докл. II Всесоюз. съезда патофизиологов. Ташкент, 1976, т. 1, с. 395—396.
10. Ужанский Я. Г., Новиков Н. М. и др. Влияние продуктов распада эритроцитов на стволовые клетки и образование эритропоэтина.— Бюл. эксперим. биологии, 1977, № 8, с. 143—145.
11. Федоров Н. А., Кахетелидзе М. Г. Эритропоэтин. М.: Медицина, 1973.
12. Юшков Б. Г., Фраш В. Н., Новиков Н. М. и др. Гипотеза местной регуляции кроветворения.— В кн.: Механизмы повреждения и адаптации функциональных систем организма. Свердловск, 1978, с. 15—22.
13. Ястребов А. П., Попугайло М. В. и др. Механизмы регенерации кроветворной ткани при гипоксии.— В кн.: Механизмы повреждения и адаптации функциональных систем организма. Свердловск, 1978, с. 10—15.

Свердловский
медицинский институт

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.

УДК 612.6.054:616—006

РАЗВИТИЕ ИДЕЙ А. ИЗУЧЕНИЯ РЕАКТИВНОСТИ ПРИ ОПУХОЛИ

Будучи ученым чрезвычайно внес большой вклад в развитие широта подхода к узловым, определила и его влияние на взгляды на организм как на действия факторов внешней среды организма в возникновении и развитии опухолей. А. А. Богомолец подчеркивал, что связано с нарушением «тканевых» систем автономности опухолей и их развития: «В основных моментах организма и их обобщенного механизма ауторегуляции и регуляции лексов... Непременным условием опухолевой является потеря ею с остальным организмом»*. А. А. Богомолец о реактивности в формировании и развитии нормальной реактивности организма определяющим возможность возникновения биологических процессов, в том числе актуально и современно звучат силами организма, являющимися и лечащего врача.

Фактическую постановку проблемы «Организм и опухоль» следовало, под влиянием которого в нашей ССР широко и взаимосвязности и диспозиции к злокачественным системам организма в их возникновении свое дальнейшее и плодотворное последовательное, а с 1960 г. в рамках клинической онкологии МЗ УССР проблем онкологии им. Р. Е. Илизарова лишь на основных направлениях области изучения реактивности и приведем некоторые полученные результаты к изучению механизмов злокачественности путей терапевтических воздействий.

В последнее десятилетие усложнение эндокринологии и неинфекционных

* Избранные труды в 3-х томах, К.

В. Г. Пинчук

РАЗВИТИЕ ИДЕЙ А. А. БОГОМОЛЬЦА В ОБЛАСТИ ИЗУЧЕНИЯ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПРОЦЕССЕ

Будучи ученым чрезвычайно широкого диапазона, А. А. Богомолец внес большой вклад в развитие патологической физиологии. Именно широта подхода к узловым, основополагающим проблемам патологии определила и его влияние на развитие онкологии. Это прежде всего взгляды на организм как на единое целое, развивающийся в условиях действия факторов внешней среды, его положения о роли реактивности организма в возникновении и развитии патологических процессов. А. А. Богомолец подчеркивал, что развитие злокачественного процесса связано с нарушением «тканевого равновесия», всегда отрицал взгляды об автономности опухолей и справедливо указывал на роль нервной системы в их развитии: «В основе корреляций между клеточными элементами организма и их обоюдостороннего уравнивания лежит механизм ауторегуляции и регуляции через посредство нервных рефлексов... Непременным условием превращения нормальной клетки в опухолевую является потеря ею коррелятивных функциональных связей с остальным организмом»*. Трудно переоценить значение учения А. А. Богомольца о реактивности организма, сыгравшего огромную роль в формировании и развитии онкологии. Он писал, что нарушение нормальной реактивности организма является основным фактором, определяющим возможность возникновения, развития и исхода патологических процессов, в том числе и злокачественного. Исключительно актуально и современно звучат его мысли об управлении защитными силами организма, являющимися наилучшим помощником и больного, и лечащего врача.

Фактическую постановку исключительно актуальной сейчас проблемы «Организм и опухоль» следует связывать с именем А. А. Богомольца, под влиянием которого в мае 1938 г. на I съезде онкологов Украинской ССР широко и взаимосвязанно обсуждались проблемы резистентности и диспозиции к злокачественным опухолям, роль различных систем организма в их возникновении и развитии. Эти вопросы нашли свое дальнейшее и плодотворное развитие в работах его учеников и последователей, а с 1960 г. в работах Института экспериментальной и клинической онкологии МЗ УССР, преобразованного затем в Институт проблем онкологии им. Р. Е. Кавецкого АН УССР. Мы остановимся лишь на основных направлениях исследований нашего института в области изучения реактивности организма при опухолевом процессе и приведем некоторые полученные результаты, способствовавшие выяснению механизмов злокачественного роста и разработке эффективных путей терапевтических воздействий.

В последнее десятилетие успехи молекулярной биологии, биохимии, эндокринологии и неинфекционной иммунологии способствовали пло-

* Избранные труды в 3-х томах, Киев, 1958, т. 3, с. 15.

творной разработке Р. Е. Кавецким и его учениками концепции о взаимоотношениях опухоли и организма.

Результаты этих многочисленных исследований были обобщены Р. Е. Кавецким в его монографии *. Взаимоотношения опухоли и организма осуществляются благодаря различным механизмам, среди которых основными являются нервная, эндокринная и иммунная системы. Все это обуславливает как предрасположение, так и резистентность организма к развитию опухолевой болезни.

В последние годы в нашем институте в отделах, руководимых К. П. Балицким и О. А. Уманским, получены новые данные о механизмах неспецифической и специфической иммунологической резистентности организма при развитии в нем неопластического процесса. При изучении специфической иммунологической реактивности у интактных мышей линии *C57BL* и *BALB/c* до введения им канцерогена или онкогенного вируса обнаружен высокий уровень естественных антител к опухолевым клеткам, индуцированным метилхолантеном или вирусом саркомы Молони. Эти естественные антитела, возможно, обуславливают, наравне с естественными киллерами, резистентность организма к трансформированным клеткам при их возникновении и на первых этапах их развития.

В процессе развития и роста опухоли, индуцированной метилхолантеном, в сыворотке мышей линии *BALB/c* и *C57BL*, обнаружены антитела к опухолевым клеткам. При индукции опухоли вирусом саркомы Молони и ее прогрессивном течении (в результате развития опухоли животное погибает) уровень антител не изменяется в сыворотке этих мышей, а при волнообразном течении (опухоль растет прогрессивно, а затем рассасывается) наблюдается повышение уровня антител к опухолевым клеткам.

В процессе роста опухоли, индуцированной химическим канцерогеном и онкогенным вирусом, противоопухолевая активность лимфоцитов снижается по мере роста опухоли.

Взаимодействие гуморальных (противоопухолевые антитела) и клеточных (коммитированные лимфоциты) факторов приводит к модификации противоопухолевой активности. У животных в поздней стадии развития бластомного процесса сыворотка не только снижает противоопухолевую активность лимфоцитов, но приводит к тому, что они стимулируют рост опухоли.

Таким образом, опухолевый процесс, вызванный химическим канцерогеном или онкогенным вирусом, сопровождается снижением иммунного ответа, т. е. иммунодепрессией.

Для определения степени снижения иммунной реакции организма были использованы неспецифические реакции, характеризующие уровень иммунного ответа. К таким реакциям относится определение содержания антителообразующих клеток в селезенке подопытных животных, выявляемое с помощью методики локального гемолиза в геле в ответ на введение тест-антигена — эритроцитов барана, а также способность лимфоцитов селезенки и лимфатических узлов трансформироваться под влиянием митогена — фитогемагглютинина (ФГА). Так, при изучении реакции бластной трансформации у мышей, которым вводили метилхолантрен, установлено, что по мере увеличения дозы канцерогена снижается способность лимфоцитов трансформироваться под влиянием ФГА; такое же снижение наблюдается у мышей при развитии опухоли, причем тем сильнее, чем дальше зашел бластомный процесс.

* Кавецкий Р. Е. «Взаимодействие опухоли и организма» (1977).

Аналогичная закономерность которых опухоль индуцирова-

К патогенетическим факторам относится гемостатическая система. В течение ряда лет занимаются в этих исследованиях обнаружение системы крови тормозит разрастание сформировавшихся опухолей из циркулирующих в организме клеток, оказывая действие фибрина, в организме новообразований. Связь между этими клетками и основным узлом организма.

На основании этих данных о влиянии факторов среды и разработана новая схема в лечении больных. В соответствии с функцией свертывающей системы крови опухолевого очага, когда развивается формирование метастазов из клеток. Поскольку при наличии нарушения противосвертывающей системы диссеминационных процессов в крови, нормализация функции крови.

Получен ряд новых и оригинальных данных о влиянии факторов на развитие нервной системы и патологических процессов.

Большое внимание в последние годы уделяется в развитии гипоталамуса в развитии этого образования состоит в развитии реакций и поддержании, тактике лечения организма. В экспериментах, проведенных с индуцированными и спонтанными опухолями, при развитии функциональной активности связанной с регуляцией функций вегетативной нервной системы. Показано, что функция гипоталамических ядер, тонус кортикостероидов в плазме крови и иммуногенности вводимых в этой области гипоталамуса веществ приводит к повышению симпатно-адреналовой системы, обуславливают повышение активности организма, ускорение рассасывания опухолей, торможение развития индуцированных опухолей.

Экспериментальные данные являются основанием для определения роли иммунной системы организма не только в эксперименте, но и в клинике. Иммунологическая компетентность организма, способность к защитным реакциям, которую применяют для разработки методов, кор-

вза- Аналогичная закономерность отмечена на лимфоцитах животных, у которых опухоль индуцировали с помощью онкогенного вируса.

К патогенетическим факторам противоопухолевой резистентности относится гемостатическая система организма, изучением которой в течение ряда лет занимаются в нашем институте. В результате многочисленных исследований обнаружено, что активация противосвертывающей системы крови тормозит развитие индуцированных опухолей, угнетает рост сформировавшихся опухолевых узлов и образование новых узлов из циркулирующих в организме клеток. Наряду с этим показано скрепляющее действие фибрина, откладывающегося в межклеточном пространстве новообразований. Это задерживает процесс отрыва опухолевых клеток от основного узла и дальнейшее распространение их по организму.

На основании этих данных предложена новая концепция двойственного влияния факторов системы гемостаза на опухолевый процесс и разработана новая схема воздействия на систему гемостаза онкологических больных. В соответствии с этой схемой, активация противосвертывающей системы крови целесообразна только после удаления опухолевого очага, когда дальнейшее развитие процесса связано с формированием метастазов из оставшихся в организме злокачественных клеток. Поскольку при наличии в организме опухолевого узла активация противосвертывающей системы крови может привести к усилению диссеминационных процессов, в этот период необходимо содействовать нормализации функционального состояния свертывающей системы крови.

Получен ряд новых и оригинальных факторов об участии разных отделов нервной системы в патогенезе опухолевого роста.

Большое внимание в последние годы было уделено изучению роли гипоталамуса в развитии опухолевого процесса. Основная функция этого образования состоит в интеграции соматических и висцеральных реакций и поддержании, таким образом, постоянства внутренней среды организма. В экспериментах, проведенных на кроликах, крысах и мышах с индуцированными и перевивными опухолями, установлено, что развитие злокачественного процесса вызывает закономерное изменение функциональной активности области задних гипоталамических ядер, связанной с регуляцией функции коры надпочечников, симпатического отдела вегетативной нервной системы и иммунологических процессов в организме. Показано, что функциональное состояние области задних гипоталамических ядер, тонус симпато-адреналовой системы и уровень кортикостероидов в плазме крови находятся в прямой зависимости от иммуногенности вводимых в организм антигенов. Электростимуляция этой области гипоталамуса через хронически вживленные в мозг электроды приводит к повышению функции коры надпочечников, тонуса симпато-адреналовой системы и активации иммунных реакций. Эти изменения обуславливают повышение противоопухолевой резистентности организма, ускорение рассасывания трансплантированных опухолей и торможение развития индуцированных химическим канцерогеном опухолей.

Экспериментальные данные, полученные в нашем институте, послужили основанием для определения иммунологической компетентности организма не только в эксперименте, но и в клинике, поскольку иммунологическая компетентность обуславливает уровень противоопухолевых защитных реакций, которые в свою очередь определяют эффективность применяемых методов терапии опухолевой болезни, а также для разработки методов, коррегирующих эту компетентность.

В онкологической клинике для определения иммунологической компетентности организма используют различные тесты, характеризующие неспецифическую иммунологическую реактивность — реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на динитрохлорбензол (ДНХБ), внутрикожную пробу с трипановой синью, определение канцеролитической активности сыворотки крови, реакцию бласттрансформации лимфоцитов на ФГА, спонтанное розеткообразование и др. Сотрудниками нашего института установлено, что у больных раком тела матки, яичников, легкого и желудка показатели неспецифической иммунологической реактивности снижены по сравнению с определяемыми у здоровых людей и больных неопухолевыми заболеваниями, причем степень этого снижения зависит от локализации опухоли и стадии развития процесса. Наиболее низкие показатели отмечены у больных в поздних стадиях развития опухолевого процесса.

Поэтому повышение функциональной активности элементов иммунокомпетентной системы, специфическая и неспецифическая стимуляция этой активности необходимы в комплексе терапевтических мероприятий, проводимых при лечении онкологических больных.

Продолжая направление исследований, начатых еще в 30-е годы А. А. Богомольцем и Р. Е. Кавецким, по стимуляции иммунокомпетентной системы опухолевого организма, изучено влияние различных иммуностимуляторов полисахаридной природы (зимозан, пропермил, продигозан) и синтетических (адаптогена — дибазола и иммуностимулятора — тилорона) на течение опухолевого процесса и неспецифическую иммунологическую реактивность организма. Было, в частности, установлено, что тилорон эффективно препятствует развитию иммунодепрессии, сопровождающей развитие опухолей, индуцированных метилхолантеном, и оказывает тормозящее действие на рост трансплантированных саркомы 45 и опухоли Герена у крыс. Особенно эффективным оказалось применение тилорона в комбинации с цитостатиками — тиофосфамидом и сарколизинном. При такой комбинации препаратов показатели неспецифической иммунологической реактивности организма были значительно выше, чем после применения только противоопухолевых препаратов.

Полученные в эксперименте фундаментальные данные о состоянии иммунореактивности организма-опухоленосителя и разработанные способы коррекции иммунореактивности с помощью иммуностимуляторов различной природы позволили применить в клинике иммуностимулирующие средства в комплексной терапии злокачественных новообразований.

При изучении механизмов неспецифической резистентности организма к опухолевому процессу большой интерес вызывает исследование роли интерферона, который, согласно современным представлениям, является важным защитным фактором, реализующимся на клеточном уровне и участвующим в формировании неспецифической противовирусной и противоопухолевой резистентности организма. Установлено, что с помощью экзогенного интерферона, вводимого животным в течение всего периода канцерогенеза, вызванного метилхолантеном, удается существенно затормозить скорость формирования blastom и сократить общий выход опухолей на 58—72 %. В основе антиканцерогенного действия интерферона, состоящего в его стимулирующем влиянии на противоопухолевую резистентность, лежит его действие на становление клеточной противоопухолевой иммунной реакции. Показано, что интерферон устраняет иммунодепрессию, вызываемую химическими канцерогенами, и активизирует иммунокомпетентные клетки, что проявля-

ется в усилении реакции «транзитотоксичности» иммунных лимфоцитов.

В нашем институте разработана иммунотерапия. В проведенных исследованиях установлено, что если у мышей удалить опухолевый узел, до следующей внутрикожной иммунизации, то они живут почти в три раза дольше.

С целью предотвращения рецидивов у онкологических больных проводились исследования с использованием не обработанными, стерильно полученными во время операции, а также отмечено приживления введенных в организм опухолевых явлений. У больных раком объективное улучшение, а также иммунологическая реактивность контрольной группы. Средняя продолжительность жизни в контрольной группе составляла $1 \pm 5,9$ мес.

Таким образом, в течение последних десяти лет и его ученики, творчески развивая механизмы противоопухолевой защиты, механизмы взаимоотношений опухоли и организма, совершенствовались методический подход к этой проблеме оставался не местный процесс, а общее явление на фоне снижения как естественной, так и приобретенной иммунологической компетентности организма. Эффективность иммунной реакции, что проявляется в повышенной активности клеток и ее превращении в противоопухолевую.

Хотя методы коррекции иммунной системы и иммунологического ответа развивались, суть их осталась та же — усилить противоопухолевую реакцию, что достигается с помощью биологических, химических и физических факторов.

Институт проблем онкологии
АН УССР, Киев

V.

THE DEVELOPMENT OF A. A. BOGOMOLYTSKY'S STUDY OF ORGANISM REACTIVITY

The paper deals with a generalization of the data obtained by the collaborators of R. E. Kavetsky on the organism reactivity during the tumor development, the specific immune reactivity and difference, such as interferon and a hereditary antitumoural defence mechanisms were studied.

R. E. Kavetsky Institute for Oncology
Academy of Sciences, Ukrainian SSR,

ком- ется в усилении реакции «трансплантат против хозяина», в повышении
щие цитотоксичности иммунных лимфоцитов по отношению к клеткам-
чув- мишеням.

В нашем институте разрабатывались также вопросы специфиче-
ской иммунотерапии. В проведенных в последнее время экспериментах
установлено, что если у мышей линии *BALB/c* после прививки им
взвеси клеток сингенной саркомы, индуцированной метилхолантеном,
удалить опухолевый узел, достигший определенных размеров, с по-
следующей внутрикожной иммунизацией живыми опухолевыми клет-
ками, то они живут почти в три раза дольше, чем контрольные.

С целью предотвращения развития рецидивов и метастазов у онко-
логических больных проводили специфическую иммунизацию их на-
тивными не обработанными, аутологичными опухолевыми клетками,
стерильно полученными во время операции. Ни в одном случае не было
отмечено приживления введенных опухолевых клеток, а также побоч-
ных явлений. У больных раком легкого отмечалось субъективное и
объективное улучшение, а также повышение изученных показателей
иммунологической реактивности по сравнению с больными аналогичной
контрольной группы. Средняя продолжительность жизни больных конт-
рольной группы составляла $16,1 \pm 3,04$, а иммунизированных — $46 \pm$
 $\pm 5,9$ мес.

Таким образом, в течение нескольких десятилетий Р. Е. Кавец-
кий и его ученики, творчески развивая идеи А. А. Богомольца, иссле-
довали механизмы противоопухолевой резистентности как часть проб-
лемы взаимоотношений опухоли и организма. В течение этого периода
совершенствовались методические приемы, но методологический под-
ход к этой проблеме оставался один и тот же — опухолевая болезнь —
не местный процесс, а общее заболевание всего организма, протекаю-
щее на фоне снижения как естественной резистентности, так и иммуно-
логической компетентности организма, которое обуславливает сниже-
ние эффективности иммунного надзора и иммунной противоопухолевой
реакции, что проявляется в приживлении трансформированной опухо-
левой клетки и ее превращении в опухолевый узел.

Хотя методы коррекции иммунологической компетентности, стиму-
ляции иммунологического ответа организма изменились и усовершен-
ствовались, суть их осталась та же — устранить иммунную депрессию,
усилить противоопухолевую реакцию организма с помощью специфи-
ческой иммунизации и неспецифической стимуляции при использовании
биологических, химических и синтетических стимуляторов.

Институт проблем онкологии
АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.

V. G. Pinchuk

THE DEVELOPMENT OF A. A. BOGOMOLETZ'S CONCEPTIONS IN THE STUDY OF ORGANISM REACTIVITY DURING THE TUMOUR PROCESS

Summary

The paper deals with a generalization of the results of the long-term research of
the collaborators of R. E. Kavetsky Institute for Oncology Problems concerned with
the organism reactivity during the tumour process. The data are presented on studies in
specific immune reactivity and different nonspecific mechanisms of antitumoural resis-
tance, such as interferon and a hemostatic system and neurohormonal regulation of
the antitumoural defence mechanisms as well as different methods of their activation
were studied.

R. E. Kavetsky Institute for Oncology Problems,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

УДК 612.019:612.014.5

В. А. Березовский

РЕАКТИВНОСТЬ, ИНДИВИДУАЛЬНОСТЬ И КОНСТИТУЦИЯ

Одним из важнейших направлений в исследованиях А. А. Богомольца было изучение реактивности организма в норме и при различных формах патологии. «Полноценная реактивность организма есть та целительная сила природы, которая во все времена была лучшим союзником больного и лечащего врача» [9]. Реактивность — одно из важнейших конституциональных свойств живой материи, которое определяет характер ответа организма на изменение условий внешней или внутренней среды. Степень выраженности этого ответа, как правило, соответствует силе раздражителя, но, в некоторых случаях она может быть снижена, в других — превышает физиологическую норму реакции. По амплитуде ответа различают гипоэргические, нормэргические и гиперэргические местные или общие реакции. В физиологической литературе более употребительными понятиями являются «адекватный» или «неадекватный» ответ на раздражение. Отправным элементом сравнения во всех случаях является понятие нормы реакции, которое представляется одним из наименее определенных и недостаточно разработанных понятий.

Согласно генетотрофному принципу биологии, каждый организм со свойственной ему одному наследственной структурой имеет отличительные индивидуальные потребности в пищевых веществах и информации. Поскольку это условие трудно выполнимо, а распределение генофонда весьма неравномерно, какая-то часть популяции всегда находится на грани нормы [3, 11, 20]. При измерении одного признака и использовании принятого в биологии уровня значимости всего 5 % особей в популяции характеризуются аномальной величиной реакции. При использовании двух признаков $[0,95^2]$ число аномалий возрастает до 10 %, при использовании 10 признаков $[0,95^{10}]$ — до 40 %, а при учете 100 различных показателей $[0,95^{100}]$ — 99,4 % популяции нужно будет отнести к особям с аномальной реактивностью. Отсюда исходит утверждение, что «нормальный» индивид всегда ненормален по какому-либо из своих многочисленных признаков. «Нормальный» во всех отношениях индивид представляет явление, наиболее необычное из всех существующих» [20].

Становится очевидным, что оценка общей реактивности организма представляется крайне проблематичной, если она вообще принципиально возможна. Иначе обстоит дело с оценкой парциальной реактивности организма по отношению к определенному фактору. Наиболее часто говорят об иммунологической реактивности организма, подразумевая под этим выраженность ответных реакций на введение антигенов любого происхождения. Показано, что при иммунизации детей дифтерийным анатоксином активная выработка антител происходит только у 20,3 % иммунизируемых детей [12], а остальные — иммунологически гипореактивны. Классическим проявлением иммунологической гиперреактивности является аллергия. Реактивность вегетативной нервной системы также широко варьирует как по отношению к экзогенным медиаторам,

так и по характеру сосудистого дермографизма — один из симптомов симпатического отдела вегетативной нервной системы.

По амплитуде ответной реакции можно расположить в ряд у кого реакция имеет минимум и кончающийся случаями максимум. Этот ряд можно распределить по определенным стандартным разрядам, который является следствием дисперсии свойств каждого организма, различиями условий окружающей среды, факторами среды всегда специфическими свойствами организма [24]. Зависимость между реактивностью и характеристиками показана на рис. 11, 13, 14, 17—19, 25].

Если с точки зрения типа реакции организм представляет собой определенную характеристику, то можно выделить еще в отдаленные времена ряд индивидуальных и обобщенных конституциональных типов. В настоящее время подразумеваются морфологические и функциональные типы на наследственной основе при рассмотрении процесса жизни организма.

В основу классификации конституции вкладывала доступные ее варианты (лицу). Гуморальный период можно разделить на «смешении» со свойствами крови, слизи, желчи и гипертензии каждой из жидкостей организма человека в повседневной жизни. Это морфологический период развития конституции с выделением нормостенического, астенического, гиперстенического (широкого телосложения (квадратный, брахитомический) период развития медицинских типов конституций, основанных на функциональных сдвигатах: раторный, церебральный, дисцип, с присущими им особенностями в отношении особой роли внутренних органов, микроспланхических функций. По выбору характера различать всеядный, плотоядный.

Рассматривая все варианты конституции о конституции человека в конституциях и диатезах [6], А. различие принципов между

так и по характеру сосудистых реакций на физические раздражители. Белый дермографизм — один из четких показателей гиперреактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

По амплитуде ответной реакции на воздействие все особи популяции можно расположить в ранжированный ряд, начинающийся с тех, у кого реакция имеет минимальные (либо отрицательные) проявления, и кончающийся случаями максимального проявления ответа. В такой ряд можно распределить любую группу лиц, которым предъявлен определенный стандартный раздражитель [4, 5]. Непрерывность этого ряда является следствием дисперсии индивидуальных наследственных свойств каждого организма, наличием большого числа аллельных генов, различиями условий онтогенеза. «Реакция организма на данные факторы среды всегда специфична и эта специфика определяется наследственными свойствами организма», — писал И. И. Шмальгаузен [24]. Зависимость между реактивностью организма и его соматическими характеристиками показана многими исследованиями [1, 2, 6—8, 11, 13, 14, 17—19, 25].

Если с точки зрения теоретической биологии и медицины каждый организм представляет уникальное явление с только ему присущей характеристикой, то практические потребности клинической медицины еще в отдаленные времена требовали сведения бесчисленного множества индивидуальных проявлений реактивности в определенные, обобщенные конституциональные типы. Под термином «конституция» в настоящее время подразумевают совокупность достаточно устойчивых морфологических и функциональных свойств, сформировавшихся на наследственной основе при активном участии действовавших на организм в процессе жизни условий внешней среды [15].

В основу классификации конституций человека каждая эпоха вкладывала доступные ее времени понятия и представления (см. таблицу). Гуморальный период медицины античных времен, основанный на положении о «смешении соков организма», оставил в медицинском лексиконе четыре варианта конституций человека: сангвиник, флегматик, холерик и меланхолик, соответствующие преобладанию в организме крови, слизи, желчи и гипотетической «черной желчи». Преобладанию каждой из жидкостей соответствовало характерное поведение человека в повседневной жизни и своеобразное течение болезни. Анатомо-морфологический период развития медицины оставил в ее истории ряд классификаций с выделением трех типов конституции: пропорционального нормостенического телосложения; узкого, астенического, телосложения с преобладанием продольных размеров (долихотомический тип); широкого телосложения с преобладанием поперечных размеров (квадратный, брахитомический тип). Функционально-физиологический период развития медицинских знаний привел к выделению нескольких типов конституций, основанных на преимущественном развитии определенных функциональных систем организма. Стали различать респираторный, церебральный, дигестивный и мускулярный типы конституции, с присущими им особенностями патологических реакций. На основании особой роли внутренних органов стали выделять нормоспланхический, микроспланхический и мегалоспланхический типы конституций. По выбору характера питания также оказалось возможным различать всеядный, плотоядный и травоядный типы.

Рассматривая все варианты возникших в различные периоды представлений о конституции человека в книге «Введение в учение о конституциях и диатезах» [6], А. А. Богомолец показал, что несмотря на различие принципов между всеми классификациями можно провести

параллели, найти общие элементы, сближающие например брахитомический тип с дигестивным, мегалоспланхимическими и травоядным; долихотомический — с церебральным, микроспланхимическим, астеническим и плотоядным типом конституции. Несмотря на различия, неизбежные при любых классификациях, обобщенное эмпирическое содержание, вытекающее из подсознательных впечатлений врача, анализирующего большой фактический материал, и взаимосвязь всех функциональных систем придает различным классификациям общие черты.

«Наибольшая концентрация противоречий относится к основному вопросу — какие признаки и свойства организма должны быть признаками конституциональными, — писал А. А. Богомолец. — Из этих противоречий удаётся, однако, легко выделить основной элемент понятия конституции: конституциональной особенностью организма можно признать лишь такую его особенность, влияние которой накладывает свой отпечаток на весь организм в его целом, сказываясь как на морфологии индивидуума (габитус), так и на индивидуальном характере его физиологических реакций». В нескольких местах этой работы [6] настойчиво проводится мысль о том, что «конституция есть выражение количественной и качественной способности организма к физиологической реакции организма...», что конституция — это проявление суммы потенциальной энергии его органов и систем, совершенства его индивидуальной организации, которая проявляется в реакциях организма на внешние и внутренние сигналы.

Поскольку форма и содержание представляют диалектическое единство, естественно, что ранние классификации конституциональных типов человека, построенные на чисто анатомических признаках (соотношение продольных и поперечных размеров тела, величина эпигастрального угла, строение черепа и т. п.) содержали и определенные функциональные отличия, присущие данной форме. Развитие науки, однако, требовало разработки принципиально новых, функциональных критериев оценки типологической принадлежности индивидуума. «Конституция есть выражение количественной и качественной способности к физиологической реакции организма», — подчеркивал А. А. Богомолец, настаивая на необходимости внесения функциональных показателей в признаки, лежащие в основе выделения той или иной конституции. Поскольку физиологические реакции организма отражают характер постоянного взаимодействия организма со средой, динамическое понимание сущности конституции, введенное А. А. Богомольцем, было новым, прогрессивным шагом в развитии этого направления.

«...Нет даже никакой необходимости настаивать на чрезвычайной плодотворности динамической точки зрения на конституцию для биологии вообще и в особенности для медицины, — настолько она очевидна, — писал А. А. Богомолец. — Жизнь организма представляет непрерывный процесс частичного отмирания и возрождения организма. Вспомним, например, что организм в течение месяца обновляет весь свой запас эритроцитов, ежедневно разрушая 1/30 часть имеющейся наличности. Одного этого примера достаточно, чтобы представить себе всю важность конституционально присущей организму способности к морфологической и лежащей в ее основе химической регенерации» [6].

А. А. Богомольцу принадлежит честь введения в число показателей реактивности организма принципиально нового, никем не использовавшегося до этого времени показателя, который только в последние годы обратил на себя внимание научной общественности. «Для конституции организма чрезвычайно характерен ритм протекающих в нем жизненных процессов. Этот ритм ничем не отличается от других рит-

мических движений в природе. Его субстратом является многофазная физико-химическая структура протоплазмы. Но ее каждая фаза представляет лишь количественно и качественно (ритм) различную степень конденсации ритмического движения вселенной» [6]. Эти строки были написаны более полувека тому, в 1925 г. Массовый интерес к проблеме биоритмологии возник значительно позднее. Плодотворность биоритмологического подхода к проблеме конституции нашла свое воплощение в делении людей по характеру распределения их активности в циркадном цикле («совы» и «жаворонки»), по усвоению экзогенных ритмов, но далеко не исчерпала своих возможностей.

Особого внимания заслуживает вопрос о генетической детерминации конституциональных свойств организма, который имеет как биологическое, так и социальное значение. «Красивая фраза Тандлера: «Конституция есть соматический фатум индивидуума» — используется еще и сейчас незаслуженно широкой популярностью, — писал А. А. Богомолец. Эта фраза не только не вносит ничего реального в понятие конституции, но, вместе с тем, при кажущейся широте определения, ограничивает это понятие в двух весьма существенных с медико-биологической точки зрения отношениях.

...Совершенно невозможно согласиться, что конституциональные особенности организма для него фатальны». И в другом месте: «Можно привести большое количество примеров, с несомненностью доказывающих влияние среды жизни на конституцию» [6].

Конституционные признаки организма, несомненно, генетически детерминированы. Однако понятие конституции не может быть ограничено понятием генотипа. Оно гораздо шире и включает в себя сумму воздействий окружающей среды, условия индивидуального развития, начинающегося с момента образования и оплодотворения яйцеклетки. В этом отношении понятие «конституция» приближается к содержанию термина «фенотип», хотя далеко не все фенотипические черты конституционально обусловлены. Соотношение наследственно детерминированных и средовых влияний на физическую работоспособность, реактивность респираторной системы, устойчивость организма к гипоксии и гиперкапнии может быть достаточно точно определено с помощью близнецового метода исследования [22, 23].

Среди систем, играющих особо важную роль в формировании конституции организма, А. А. Богомолец выделял эндокринную, вегетативную нервную систему и ретикулоэндотелиальную систему. Учитывая высокую метаболическую активность ретикулоэндотелия и его ведущую роль в трофическом обеспечении паренхиматозных элементов всех органов, А. А. Богомолец рассматривал мезенхимальные элементы не только как скелет, строму различных органов, но как особую физиологическую систему соединительной ткани (ФССТ). Особенности структуры и функции ФССТ легли в основу созданной им классификации конституции. «...Соединительной ткани и главным образом ее межклеточному веществу принадлежит весьма важная роль в поддержании физико-химической конституции организма, — писал А. А. Богомолец. — Возрастные изменения межклеточного вещества, постепенное превращение молодой, богатой водой коллоидной массы в плотный гель играют, как трофический фактор, важную роль в старческом увядании организма» [6].

Состояние межклеточного вещества модулируется различными внешними и внутренними условиями — активностью нервной системы, избытком или недостатком гормонов, изоферментным спектром организма. Не менее важную роль играют клеточные элементы ФССТ.

«Мне не раз приходилось пиляров в регуляции клеточно, в значительной мере, в низме... Организм всегда Подходит старость. Еще к прежнему нормален состав ни головокругений, а ок. лучистость и пигментофаг прошла через свою вершину ние о трофической роли современных исследования центральной нервной системы в обеспечении паренхиматозных элементов.

Врожденная или приобретенная конституция особенно резко сказывается на развитии организма. Слабость ФССТ создает апластического типа и ретикулоэндотелиальной дистрофии миокарда или недостаточность эластичности сосудов. Слабость ФССТ, делает невозможным в плане газообмена, так и в плане обмена веществ.

Анализируя роль ФССТ в развитии конституции, А. А. Богомолец выделяет четыре типа конституции: 1) астеническую конституцию, 2) нормальную конституцию, 3) гипертоническую конституцию, 4) липоматозную конституцию.

При соответствующих условиях развития этих типов конституции можно создать не только сбалансированности со средой, но и гипергигиенической жизнедеятельности или в крайних своих проявлениях характерные для конституции. А. А. Богомолец, объединяя конституции, выделяет возможность прогнозирования ранних признаков конституции, с помощью которого можно лечить многих раковых больных.

«Практическая важность конституции не требует пояснений, — пишет А. А. Богомолец. — Путем можно создать не только реальные евгенические программы профилактики. Выбор предрасположенности к конституциональным типам конституции.

Успешное развитие физиологии в современной биологии химическое понимание организмов. Установлено, что существуют ферменты [13]. Ферменты групп ферментов типа А — положительный тип процессов и высокий тип циклов Э

разная
пред-
гепень
были
обле-
юрит-
лоще-
сти в
нных

мина-
иоло-
лера:
уется
и. Бо-
поня-
ения,
-био-

ьные
ожно
ваю-

ески
гра-
сум-
ития,
етки.
нию
кон-
иро-
еак-
сии
щью

кон-
тив-
вая
еду-
всех
и не
зио-

рук-
ции
кле-
нии
ц.—
гра-
иг-
нии

ими
мы,
га-
СТ.

«Мне не раз приходилось подчеркивать активную роль эндотелия капилляров в регуляции клеточного обмена, питания клеток, а следовательно, в значительной мере — и течения жизненных процессов в организме... Организм всегда имеет возраст своей соединительной ткани. Подходит старость. Еще в расцвете сил умственные способности, по-прежнему нормален состав желудочного сока..., еще нет ни одышки, ни головокружений, а около углов глаз уже появляется предательская лучистость и пигментофаги начали серебрить виски: парабола жизни прошла через свою вершину». Высказанное А. А. Богомольцем положение о трофической роли ФССТ нашло свое полное подтверждение в современных исследованиях о роли нейроглии в деятельности нейронов центральной нервной системы или о роли микроциркуляторного русла в обеспечении паренхиматозных элементов всех органов.

Врожденная или приобретенная слабость элементов мезенхимы особенно резко сказывается на регенерации крови и сосудистой системы. Слабость ФССТ создает предпосылки для возникновения анемии апластического типа и расстройств микроциркуляции, приводящих к дистрофии миокарда или нарушениям мозгового кровообращения. Недостаточность эластических свойств легочной ткани, как проявление слабости ФССТ, делает внешнее дыхание неполноценным фактором как в плане газообмена, так и кровообращения в малом круге.

Анализируя роль ФССТ в физиологических и биохимических проявлениях жизнедеятельности, А. А. Богомольц выделял четыре типа конституции: 1) астеническую конституцию, при которой преобладает тонкая, нежная соединительная ткань; 2) фиброзную конституцию, для которой характерна плотная волокнистая соединительная ткань; 3) пастозную конституцию, с преобладанием сырой рыхлой соединительной ткани; 4) липоматозную конституцию с обильным развитием жировой ткани.

При соответствующих условиях внешней среды каждый из представителей этих типов поддерживает присущий ему уровень регуляции и сбалансированности со средой, не выходя за пределы норм физиологической жизнедеятельности. При неблагоприятных внешних условиях или в крайних своих проявлениях каждый из этих типов может проявить характерные для него патологические тенденции. Схема А. А. Богомольца, объединяя все бесконечное разнообразие индивидуальных особенностей реактивности в четыре типа конституции, дает возможность прогнозировать патологические состояния, направленно выявлять ранние признаки патологии, проводить профилактику и успешное лечение многих распространенных заболеваний.

«Практическая важность индивидуального подхода к организму не требует пояснений,— писал А. А. Богомольц.— Только идя этим путем можно создать не только рациональную терапию, но и дающую реальные евгенические результаты индивидуальную и общественную профилактику. Выбор профессии, условия быта должны определяться конституциональным типом индивидуума» [6].

Успешное развитие физико-химического и биохимического направления в современной биологии и медицине позволили дать новое, биохимическое понимание основы реактивности и конституции организма. Установлено, что существуют генетические (конститутивные) и соматические ферменты [13]. Реактивность зависит от активности соответствующих групп ферментов и может иметь три характерных типа [16]: тип А — положительный пентозный тип с интенсивными гликолитическими процессами и высокой устойчивостью к гипоксии; тип В — положительный тип циклов Эмбдена — Мейергофа — Кребса, очень чувст-

вительный к гипоксии; тип В — сбалансированный, характеризующийся гармоничным соотношением ферментов обоих типов метаболизма [16].

Новым этапом углубления биологических знаний является развитие биохимической генетики [10, 11, 21] и возможности дальнейшего синтетического подхода к проблеме реактивности и конституции. Успешное развитие этих дисциплин дает основания надеяться, что учение о конституциях и их нарушениях — диатезах, которому так много внимания уделял А. А. Богомолец, прочно войдет в практику современной практической медицины.

Список литературы

1. Акинчикова Г. И. Телосложение и реактивность организма человека. Л.: Изд-во ЛГУ, 1969. 90 с.
2. Бауэр И. Общая конституциональная патология. Л.: Изд-во Института усовершенствования врачей, 1928. 132 с.
3. Бауэр Э. С. Теоретическая биология. М.: ВИЭМ, 1935. 206 с.
4. Березовский В. А., Бойко О. А., Клименко О. С. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности. К.: Наук. думка, 1978. 216 с.
5. Березовский В. А., Жигайло Т. Л. Индивидуальные различия гипоксических реакций в условиях высокогорья. — Физиология человека, 1979, 5, № 1, с. 116—121.
6. Богомолец А. А. Введение в учение о конституциях и диатезе. — М.: Изд-во Сабашниковых, 1926. 172 с.
7. Богомолец А. А. Предисловие редактора к книге О. Негели «Общее учение о конституции». М.; Л.: Госиздат, 1929. 155 с.
8. Богомолец А. А. К проблеме регуляции функций организма. — Клинич. медицина, 1932, 10, с. 19—22.
9. Богомолец А. А. Значение реактивности в вопросах восстановительной терапии. — Мед. журн. АН УССР, 1974, т. 16, с. 21—41.
10. Бочков Н. П. Генетика человека. Наследственность и патология. — М.: Медицина, 1978. 382 с.
11. Вагнер Р., Митчел Г. Генетика и обмен веществ. М.: ИЛ, 1958. 426 с.
12. Здродовский П. Ф. Проблемы инфекции и иммунитета. М.: Медицина, 1961. 160 с.
13. Кисилев Л. А., Энгельгард В. А. Проблемы генетической энзимологии. — Молекулярная биология, 1977, 12, вып. 6, с. 1292—1303.
14. Клиорин А. И., Чтецов В. П. Биологические проблемы учения о конституциях человека. Л.: Наука, 1979. 164 с.
15. Кулагин В. К. О роли наследственности в патологии. Л.: Изд-во ВМА им. Кирова, 1970. 31 с.
16. Лабори А. Регуляция обменных процессов. М.: Мир, 1970. 273 с.
17. Негели О. Общее учение о конституции. М.; Л., 1929. 155 с.
18. Петров И. Р. Об индивидуальной реактивности как реакции целого организма. — В кн.: Проблемы реактивности и шока. Тр. I Всесоюз. конф. патофизиологов. М., 1952, с. 25—32.
19. Таннер Дж. Рост и конституция человека. — В кн.: Биология человека, М., 1968, с. 247—326.
20. Уильямс Р. Биохимическая индивидуальность. М.: ИЛ, 1960. 295 с.
21. Харрис Г. Основы биохимической генетики человека. М.: Мир, 1973. 325 с.
22. Шварц В. Б. О роли наследственных и средовых факторов в развитии физической работоспособности у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тарту, 1972. 24 с.
23. Шварц В. Б. Исследование близнецов при физических нагрузках. (К 100-летию близнецового метода). — Теория и практика физической культуры, 1976, № 5, с. 19—21.
24. Шмальгаузен М. И. Факторы эволюции (теория стабилизирующего отбора). М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1946. 396 с.
25. Эфроимсон В. П. Становление типов конституции в связи с наследственностью обмена и гормональной функцией. — В кн.: Проблемы медицинской генетики. М., 1965, с. 208—220.

Институт физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
5.XII 1980 г.

УДК 615.373: (048.8)

Н. В. Ильчевич, Ю.
Л. И. Барченко,
Т. М. Брызг

РАЗВИТИЕ ИДЕЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ В ПРАКТИКЕ Ц

А. А. Богомолец считал, что наука является разработкой действия на регуляторные органы, которые могут быть иммунными, в которых состоит в том, в какой степени адекватен физиологический ответ клеток и органов. Цитотоксическая сыворотка Богомольца, являющаяся воплощением идеи И. И. Мечникова о дозах цитотоксической активности органов, работы А. А. Богомольца для разработки и изучения специфических к другим органам.

В отделе иммунологии физиологии им. А. А. Богомольца проводится широкое изучение органов цитосывороток. В этих исследованиях применяются адекватные методики функционирования для выявления механизмов восстановления путем напыления сывороток. Наряду с этим важной вехой в разработке иммунологии — роли патологических реакций, отсутствие существенных изменений в организме и гетерогенности. Исследованиями последних десятилетий в результате антител играют роль в развитии заболеваний. Вариации клеток, обусловленные характером специфической жидкости обуславливает характер изменений клеток — антитело имеет от клеток-мишеней и класса антител.

Показано [5, 6, 7], что специфических к клеткам ку

УДК 615.373: (048.8)

Н. В. Ильевич, Ю. А. Спасокукоцкий, И. Н. Алексеева,
Л. И. Барченко, Т. М. Зеленская, О. В. Нищименко,
Т. М. Брызгина, Т. И. Галенко, Р. И. Янчий

РАЗВИТИЕ ИДЕЙ А. А. БОГОМОЛЬЦА В ОБЛАСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ В ПРАКТИКЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СЫВОРОТОК

А. А. Богомолец считал, что одной из важных задач медицинской науки является разработка и использование средств активного воздействия на регуляторные механизмы. По его мнению, такими средствами могут быть иммунные цитотоксические сыворотки, преимущество которых состоит в том, что механизм их действия в значительной степени адекватен физиологическим регуляторным механизмам деятельности клеток и органов. Созданная А. А. Богомольцем антиретиккулярная цитотоксическая сыворотка, широко известная сейчас как сыворотка Богомольца, явилась результатом развития и практического воплощения идеи И. И. Мечникова о возможности использования стимулирующих доз цитотоксических сывороток для повышения функциональной активности органов и систем организма. Фундаментальные работы А. А. Богомольца и его учеников явились серьезным стимулом для разработки и изучения механизма действия иммунных сывороток, специфичных к другим органам и тканям.

В отделе иммунологии и цитотоксических сывороток Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР на протяжении многих лет проводится широкое изучение механизмов и эффекта действия ряда органических цитосывороток. Методологическим принципом при проведении этих исследований явилось последовательное изучение с помощью адекватных методик функционального состояния соответствующих систем для выявления механизмов нарушения функций организма и их восстановления путем направленного применения специфических цитосывороток. Наряду с этим проводимые в отделе исследования явились важной вехой в разработке одного из кардинальных вопросов современной иммунологии — роли антител в осуществлении физиологических и патологических реакций организма. Основанием для этого служит отсутствие существенных отличий между антителами, образующимися в организме и гетерогенными противоорганными, вводимыми извне. Исследованиями последних лет доказано, что появляющиеся при определенных условиях в результате аутоиммунных расстройств цитотоксические антитела играют существенную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Вариабельность антигенных детерминант на поверхности клетки, обусловленная их распределением и количеством, количество и характер специфических антител в омывающей клетки тканевой жидкости обуславливает повреждение органа или его стимуляцию. Характер изменений клеточных процессов под влиянием комплекса антиген — антитело имеет общие механизмы независимо от природы клетки-мишени и класса антител [31].

Показано [5, 6, 7], что под влиянием больших доз цитосывороток, специфичных к клеткам культур тканей семенника и яичника, наблю-

дается пикноз ядра, вакуолизация цитоплазмы, нарушение структуры внутриклеточных органелл, изменение контуров протоплазматической мембраны, появление крупных вакуолей, содержащих кислую фосфатазу, и выход этого фермента в цитоплазму клетки. Большие дозы специфичной к данному виду ткани цитосыворотки значительно угнетают рост культур тканей, а малые дозы, наоборот, стимулируют ростовые потенции клеток и усиливают в них обменные процессы, о чем свидетельствует повышение активности ряда ферментативных реакций. С помощью малых доз антителикулярной и антиовариальной цитотоксических сывороток можно стимулировать рост тканей семенника и яичника не только молодых, но и старых животных. Малые дозы указанных цитосывороток оказывают на ткани старых животных даже более выраженное стимулирующее действие (по сравнению с исходным уровнем), чем на ткани молодых животных, которые и без стимулирующего воздействия характеризуются достаточно высоким ростом. В модельных опытах с созданием неблагоприятных условий культивирования и при экстремальных воздействиях на клетки была показана возможность повышения жизнестойкости клеток семенника и яичника с помощью малых доз антителикулярной (АТЦС) и антиовариальной (АОЦС) цитотоксических сывороток. В опытах на органном уровне [12] отмечено, что большие дозы АТЦС вызывают альтерацию клеток семенников, выраженную сосудистую реакцию, что приводит к развитию воспалительного процесса в семенных канальцах и интерстиции, в результате чего нарушается сперматогенная и гормонообразовательная функции органа.

В патофизиологическом эксперименте на целостном организме было показано [25, 26] стойкое угнетение половой активности и генеративной функции молодых половозрелых самцов после введения больших доз АТЦС. В качестве модели для испытания действия стимулирующих доз АТЦС на функцию половых желез были взяты старые самцы с утраченной половой активностью и способностью к оплодотворению. После применения малых доз АТЦС у 70 % старых самцов восстановилась половая активность и способность к оплодотворению. У молодых половозрелых самок обнаружено [12] угнетение половой функции после введения больших доз АОЦС; у стареющих (18 мес) самок крыс после введения малых доз АОЦС гистологически и путем определения течковой пробы было выявлено восстановление у них половой функции.

Перспективы дальнейшей разработки цитотоксических сывороток с целью их экспериментального изучения и практического применения требуют повышения их органной специфичности и получения сывороток с более узким целенаправленным действием. Для достижения этой цели использовали получение цитосывороток к отдельным внутриклеточным структурам, а также выделение и использование отдельных фракций иммуноглобулинов. В морфо-гистохимических исследованиях [15] показано, что антимикросомная АТЦС в малых дозах стимулирует обменные процессы в клетках семенника в значительно большей степени, чем АТЦС, полученная по отношению к цельной ткани. При исследовании свойств различных фракций иммуноглобулинов установлено, что комплементсвязывающая активность и цитотоксическое действие АТЦС, полученной к цельной ткани семенника и антимикросомной АТЦС связаны преимущественно с фракцией иммуноглобулинов класса G [21, 23]. В дальнейших исследованиях установлено, что большие дозы IgG вызывают в семенниках половозрелых животных изменения микроциркуляторного русла, повреждение генеративных и гормонопродуцирующих клеток — гландулоцитов (клеток Лейдига) и sustentоци-

тов (клеток Сертоли), выключая цитарную функции. Полученные подтверждены электрофизиологически [22]. Большие дозы IgM не оказывающий эффект органо-денные старые самцам оказывают менее выраженное действие, что может быть обусловлено свойствами М и G.

Методом непрямого флуоресцентного действия гамма-линейной цитосыворотки. И люминесценция выявляется в ткани, а не выявляется в ткани. При электронной микроскопии устьев АТЦС выявляются изменения в физарном комплексе.

При изучении действия (АГЦС) на печень животного установлено, что при введении 0,06 мкг белка на 100 г массы тела такого же количества (γ-АГЦС), на фоне острого гепатита препятствует в значительной мере и в ряде случаев способствует регенерации желчеотделительной и желчных кислот), экскреции и содержания

В основе восстановления процессов регенерации в ней, клеточном уровне. АГЦС в печени и митотическое действие объема ядер гепатоцитов, белка в печени, по данным исследования активности в печени трансаминаз и трансаминаз и сорбитолдегидрогеназы белка в печени является антигепатотоксическим действием уровня желчеотделения ингибитора белковой метильной, что изменение целенаправленного действия печени, обменных и АГЦС носит фазный характер направлен в сторону стимуляции метаболизма в печени в ответ на общую реакцию организма, что применение γ-АГЦС углеродом повышает устойчивость при нормализации сыворотки в печени.

При применении γ-АГЦС четыреххлористым углеродом происходит стимуляция в этом случае баланс син-

тов (клеток Сертоли), выполняющих трофическую, секреторную и фагоцитарную функции. Полученные с помощью световой микроскопии данные подтверждены электронномикроскопическими исследованиями [16, 22]. Большие дозы IgM вызывают менее выраженный, чем IgG повреждающий эффект органа-мишени-семенника. Малые дозы IgM, введенные старые самцам с возрастной гипофункцией гонад, также оказывают менее выраженное реактивирующее действие, чем IgG, что может быть обусловлено особенностями иммуноглобулинов классов М и G.

Методом непрямой флуоресцентной микроскопии исследована специфичность действия гамма-глобулина и IgG, выделенных из тестикулярной цитосыворотки. Исследования показали, что яркая (++++) люминесценция выявляется в цитоплазме клеток сперматогенного эпителия и не выявляется в других органах. С помощью световой и электронной микроскопии установлено [13, 14], что в ответ на введение АГЦС выявляются изменения также в надпочечнике и гипоталамо-гипофизарном комплексе.

При изучении действия антигепатоцитотоксической сыворотки (АГЦС) на печень животных в условиях ее поражения различной этиологии установлено, что трехкратное применение АГЦС крысам в дозе 0,06 мкг белка на 100 г массы тела в гамма-глобулиновой фракции или такого же количества выделенного из АГЦС гамма-глобулина (γ -АГЦС), на фоне острого поражения печени четыреххлористым углеродом препятствует в значительной степени нарушению функции печени и в ряде случаев способствует их более быстрой нормализации. Это касается желчеотделительной функции (выделение жидкой части желчи и желчных кислот), экскреторной функции, по данным бромсульфалеиновой пробы и содержанию билирубина в крови [1].

В основе восстановления нарушенных функций печени лежат процессы регенерации в ней, развертывающиеся на клеточном и внутриклеточном уровне. АГЦС и γ -АГЦС стимулируют синтез ДНК в клетках печени и митотическое их деление, в определенные сроки увеличивают объем ядер гепатоцитов. АГЦС и γ -АГЦС стимулируют синтез белка в печени, по данным включения меченых аминокислот, нормализуя активность в печени ферментов аланинаминотрансферазы, аспартат-аминотрансферазы и $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$, а также орнитинкарбамоилтрансферазы и сорбитолдегидрогеназы [9]. Стимуляция процессов синтеза белка в печени является основой стимуляции ряда функций печени антигепатоцитотоксической сывороткой. В частности показано, что прирост уровня желчеотделения при действии АГЦС ликвидируется применением ингибитора белкового синтеза циклогексимида. Следует отметить, что изменение целого ряда показателей функционального состояния печени, обменных и регенераторных процессов в ней под влиянием АГЦС носит фазный характер, однако общий баланс этих изменений направлен в сторону стимуляции. Применение γ -АГЦС нормализует метаболизм в печени в такой степени, что это находит проявление в общей реакции организма на экстремальные воздействия. Показано [2], что применение γ -АГЦС на фоне поражения печени четыреххлористым углеродом повышает устойчивость крыс к острой гипоксической гипоксии при нормализации окислительно-восстановительных процессов в печени.

При применении γ -АГЦС на фоне хронического поражения печени четыреххлористым углеродом с признаками начинающегося цирроза также происходит стимуляция регенераторных процессов в печени. Однако в этом случае баланс синтеза ДНК в паренхиматозных и ретикулоэндо-

надпочечниках и появлении морфологических признаков функционального напряжения коры надпочечников. Введением больших доз анти-мозговой супрареноцитотоксической сыворотки достигали угнетения функционального состояния мозговой части надпочечника, а малые дозы той же сыворотки повышали его функцию, что проявлялось в повышении экскреции адреналина с мочой, увеличении его содержания в надпочечниках, а также в снижении содержания норадреналина в мозге. При изучении непосредственного действия антикортикосупраренальной цитотоксической сыворотки на клетки надпочечника в культуре тканей показано [18], что большие дозы сыворотки вызывали угнетение роста и деструкцию клеток. При этом клетки пучковой зоны оказались более чувствительными к действию больших доз, чем клетки клубочковой зоны. Малые дозы сыворотки приводили к стимуляции роста клеток и улучшению их жизнедеятельности.

В экспериментальной и клинической литературе имеются многочисленные доказательства участия иммунных механизмов в патогенезе заболеваний сердца [4, 19, 28, 30]. Эта проблема нашла свое отражение в исследованиях сотрудников отдела. В опытах на изолированном сердце было показано [8], что при однократном пропускании через сердце раствора, содержащего антикардиальную цитотоксическую сыворотку, значительно увеличивается амплитуда сердечных сокращений и уменьшается их частота. При увеличении дозировки антикардиальной цитосыворотки путем повторных ее введений в циркулирующую жидкость наблюдалось ослабление амплитуды и резкое уменьшение частоты сердечных сокращений.

В дальнейших исследованиях с применением электрофизиологических методов (вне- и внутриклеточного отведения электрической активности) было изучено влияние специфических антикардиальных анти-тел на электрическую (мембранный потенциал, потенциал действия и сопротивление мембраны) и механическую (изометрическое напряжение) активность клеток сократительного миокарда [17, 29]. Наряду с этим, изучена роль некоторых биологически-активных веществ (гистамина) в реакции антиген — антитело. Антикардиальные антитела в малой дозе вызывают стимуляцию механической активности сердечных клеток, о чем свидетельствует увеличение амплитуды, частоты, скорости нарастания и прироста сокращений в лестнице Боудича. Показано, что такое действие антител связано с активацией потенциалзависимых медленных натрий-кальциевых каналов. Об этом свидетельствует значительное подавление этого эффекта специфическим блокатором медленных натрий-кальциевых каналов — соединением Д-600. С увеличением концентрации антикардиальных антител наступает деполяризация мембраны сердечных клеток, увеличивается проницаемость ее к ионам натрия, что в конечном итоге приводит к развитию депрессии в процессах электромеханического сопряжения. Эти явления обусловлены активацией потенциалзависимых калиевых каналов возбудимой мембраны. Вызванное антителами нарушение электромеханической связи в миокардиальных клетках можно в значительной степени предотвратить предварительной блокадой калиевых каналов тетраэтиламином или увеличением концентрации ионов кальция.

Полученные в эксперименте данные позволили поставить вопрос о создании аналогичных сывороток, специфичных к ткани половых желез человека, и применении их в клинике. В 1966 г. в Институте физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР впервые были получены антитестикулярная (Ю. А. Спасокукоцкий, О. В. Нищенко, Ю. А. Борисенко) и антиовариальная (Ю. А. Спасокукоцкий, Н. С. Бак-

механизмов, с целью активного воздействия на функциональные отправления клеток, органов и систем организма. Все более перспективным становится применение специфических антител в клинической практике как для диагностики и профилактики, так и для лечения многих заболеваний человека. Работами отечественных и зарубежных исследователей подтверждены и развиты основные концепции А. А. Богомольца и его школы, доказана перспективность использования антител-цитотоксинов для активного вмешательства в процессы регуляции деятельности практически любых клеточных элементов.

N. V. Ilchevich, Yu. A. Spasokukotsky, I. N. Alekseeva,
L. I. Barchenko, T. M. Zelenskaya, O. V. Nishchimenko,
T. M. Bryzgina, T. I. Galenko, R. J. Yanchy

DEVELOPMENT OF A. A. BOGOMOLETZ'S IDEAS IN THE EXPERIMENTAL STUDY AND PRACTICAL APPLICATION OF CYTOTOXIC SERA

Summary

The paper bears on the results of studies in the mechanisms of organ cytotoxic (antiovarian, antitesticular, antihepatocytotoxic, anticardial, antimyocytotoxic, anticortico-suprarenal) sera action at the intracellular, cellular and organ level, in the way of increasing of their specificity and a possibility of practical application.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Список литературы

1. Алексеева И. Н. Противопеченочные антитела и функции печени. Киев: Наук. думка, 1980. 181 с.
2. Алексеева И. Н., Березовский В. А., Ильевич Н. В., Назаренко А. И., Носарь В. И. О влиянии функционального состояния печени на устойчивость крыс к острой гипоксии. — Патол. физиология, 1979, № 1, с. 65—66.
3. Алексеева И. М., Касаткина М. Г., Брызгина Т. М. Вплив антигепатоцитотоксичної сироватки на функціональний стан печінки при її ураженні екзогенними жовчаними кислотами. — Фізіол. журн., 1976, 25, № 5, с. 604—609.
4. Антоненко В. Т. Патологическая физиология иммунных повреждений сердца. Киев: Наук. думка, 1979. 261 с.
5. Барченко Л. И. Действие стимулирующих доз антитестикулярной и антиовариальной цитотоксических сывороток на эксплантаты половых желез животных разного возраста. — Бюл. эксперим. биологии медицины, 1968, № 3, с. 106—108.
6. Барченко Л. И. Влияние больших и малых доз цитотоксических сывороток на выживаемость тканевых культур при воздействии на них неблагоприятных факторов. — Цитотоксины в соврем. медицине, 1969, № 5, с. 59—65.
7. Барченко Л. И. Электронномикроскопическое и гистохимическое изучение первичной реакции лизосом и комплекса Гольджи на действие малых доз специфических антител. — Физиол. журн., 1979, № 6, с. 715—723.
8. Воробей А. И. Влияние антикардиальной цитотоксической сыворотки на изолированное сердце кролика. — В кн.: Цитотоксины в современной медицине. Киев, 1967, т. 4, с. 120—124.
9. Галенко Т. И. Исследование действия антигепатоцитотоксической сыворотки на активность ферментов в печени и сыворотке крови: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Киев, 1977. 16 с.
10. Голубович З. С. Вікові особливості показників вуглеводного обміну в скелетному м'язі білих щурів під впливом направленої дії антиміоцитотоксичної сироватки. — Фізіол. журн., 1974, 20, № 5, с. 608—614.
11. Гоноровский А. Г. Влияние иммунной антиовариальной цитотоксической сыворотки на функциональное состояние яичников женщины при некоторых формах их недостаточности: Автореф. дис. ... канд. наук, Киев, 1973. 19 с.
12. Зеленская Т. М. Влияние антиовариальной и антитестикулярной цитотоксических сывороток на функциональное состояние и морфологические структуры яичников и семенников крыс в возрастном аспекте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, К., 1967. 20 с.
13. Зеленська Т. М. Зміни в гіпоталамо-гіпофізарній нейросекреторній системі при інгі-

УДК 615.373

И. П. Мягкая

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ АНТИРЕТИКУЛЯРНОЙ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ СЫВОРОТКИ БОГОМОЛЬЦА

Клиническое значение антиретикулярной цитотоксической сыворотки (АЦС), предложенной А. А. Богомольцем в 1924 г., трудно переоценить. Препарат хорошо зарекомендовал себя при самых различных заболеваниях, широко использовался в годы Отечественной войны, применяется и в настоящее время не только в нашей стране, но и за рубежом, выпускается многими зарубежными фирмами.

Опыт применения АЦС накоплен не только в Советском Союзе. В 1963 г. в Кельне состоялся коллоквиум, на котором были проанализированы результаты 60 тысяч наблюдений клинического применения АЦС. Было сделано заключение об эффективности ее действия при многих заболеваниях внутренних органов [38].

Вместе с тем в послевоенные годы интерес к АЦС несколько снизился. Отчасти это можно объяснить изменениями в направлении научных исследований в биологии, наблюдавшимися в первые послевоенные годы, отходом от изучения клеточных и гуморальных факторов. Ослаблению интереса к АЦС способствовала также недостаточная полнота представлений о ее действии, о показаниях и противопоказаниях для ее применения, в силу чего препарат не всегда правильно назначался и дозировался. Поэтому наряду с сообщениями о благоприятных результатах применения АЦС, были сообщения и об отсутствии эффекта и даже об осложнениях [36, 48, 49].

Обращалось внимание и на то обстоятельство, что при одних и тех же заболеваниях были получены различные результаты, что приводило к мысли о необходимости учитывать фазы болезни при назначении АЦС [1, 32]. Сообщения об успешном применении АЦС при заболеваниях с различным патогенезом из-за отсутствия объяснения механизмов эффективности, вызывали настороженное отношение к результатам. Тормозом для клинического изучения АЦС являлось и отсутствие информативных тестов ее действия.

Методический уровень научных исследований первых лет клинического применения АЦС не мог явиться надежной базой для решения всех возникавших при ее использовании вопросов. И только в последние десятилетия, благодаря достижениям клинической иммунологии и аллергологии, стало возможным по-новому подойти к оценке действия АЦС, понять причины неудач и успехов в ее применении.

АЦС была предложена А. А. Богомольцем [2] для управления функциями «активной мезенхимы», т. е. функциями клеток соединительной ткани. Идея использования цитотоксических сывороток для регуляции функций органов и тканей принадлежит И. И. Мечникову [20], однако практическая реализация ее стала возможной лишь благодаря А. А. Богомольцу, предложившему воспользоваться реакцией Борде — Жангу для определения ее титра, т. е. активности сыворотки.

Действующим началом АЦС являются гетерологические антитела, цитотоксины, специфически контактирующие с теми тканями (клетками костного мозга, а также клетками и ретикулярной стромой селезенки), которые используются в качестве антигенов для ее изготовления. Специфичность действия АЦС в настоящее время достаточно убедительно показана исследованиями не только отечественных [17], но и зарубежных исследователей [34, 47]. По-видимому, гетероантитела по механизму действия близки к нормальным антителам, которым в последние годы стали приписывать роль регуляторов клеточного обмена [35].

В лаборатории А. А. Богомольца в экспериментах на животных было установлено, что характер действия АЦС зависит от дозы: большие дозы обладают способностью подавлять функциональную активность соответствующих клеток и даже разрушать их. Это действие получило название блокирующего. Примененная в малых дозах сыворотка, наоборот, стимулирует клеточные функции. Именно это стимулирующее действие и нашло применение в клинике. Вместе с тем еще в 1933—1934 гг. киевский хирург И. Н. Ищенко, экспериментируя на мышах, установил, что применением больших доз АЦС можно удлинить срок приживаемости кожного трансплантата [10]. В дальнейшем это наблюдение нашло клиническое воплощение в современной трансплантологии в применении антилимфоцитарной сыворотки, созданной на базе АЦС.

Поскольку в клинике АЦС используется в качестве препарата, обладающего стимулирующим действием, официальные документы относят ее к биологическим стимуляторам. Однако, хотя она обладает способностью стимулировать иммунный ответ, ее действие коренным образом отличается от действия остальных препаратов, относящихся к этой группе.

Неспецифические биологические стимуляторы, являясь слабыми антигенами, в зависимости от своих свойств, воспринимаются определенными иммунокомпетентными клетками, усиливая при этом активность иммунного ответа и по отношению к иным антигенам. Поэтому они используются в клинике, главным образом, при вяло текущих инфекционных процессах. Действие же гетероантител АЦС направлено на соответствующие клетки соединительной ткани и состоит, вероятнее всего, в регуляции внутриклеточных обменных процессов. При этом, благодаря тому, что в АЦС содержится целый комплекс антител, специфичных к различным клеткам соединительной ткани и крови, диапазон ее действия на их функции, в том числе и на функции клеток иммунной системы, гораздо более широкий. По Богомольцу, сыворотка обладает возможностью оказывать стимулирующее воздействие на трофическую, защитную и пластическую функции соединительной ткани, иными словами — усиливать метаболизм, иммунологическую реактивность и регенерацию тканей. А так как иммунологическая реактивность тесно связана с состоянием обменных процессов, то усиление последних применением АЦС также поддерживает функциональную активность иммунной системы, не говоря уже о непосредственном действии АЦС на ее клетки. Поэтому степень и продолжительность действия АЦС превосходит эффект неспецифических иммуностимуляторов.

Показания, установленные А. А. Богомольцем [3] для применения АЦС, основывались на его представлении о роли соединительной ткани в функциях организма, указанных выше. Исследования, выполненные в последние годы в направлении изучения физиологической роли кле-

ток соединительной ткани, из патологических процессах, по АЦС, отмеченные в эксперименте.

Учениками и последователями А. А. Богомольца под влиянием малых доз АЦС обнаружена функциональная активность различных чисел и макрофагов. Этот эффект подтвержден культурами тканей и в эксперименте.

Еще при жизни А. А. Богомольца было установлено, что введение холестерина гистiocитам сосудов. Его ученик М. Д. Глинушкин, применяя кролика, обнаружил, что введение холестерина в его кровь приводит к снижению содержания жирных кислот. В дальнейшем снижение уровня холестерина подтверждено экспериментально. Упоминания о снижении уровня холестерина в крови при более углубленном изучении обмена, мы также приписываем АЦС в известной мере обмена у больных атеросклерозом [40, 45, 50] об участии макрофагов в этом процессе, что можно предположить, что именно их функциональная активность и является фактором.

В настоящее время имеет место применение АЦС на обменные процессы активности тучных клеток. В последние годы, свидетельствующие о значении АЦС в обменных процессах на животных [9, 20], так же подтверждением этого являются увеличения содержания холестерина, леченных АЦС [23], течения крови [25, 26] и т.д. В последние годы доказано, что в клетках ферментам, освобождающимися веществами при деградации в обменных процессах трофики тканей, улучшая микроциркуляцию их с внутриклеточным введением Олдрича — ставших классическими соединительной ткани.

С улучшением трофики А. А. Богомольцем связывался механизм действия, отмеченное под влиянием АЦС. Обнаружен многочисленным клиническим [11, 18, 30] А. А. Богомольца. Нашими исследованиями совместно с другими исследователями установлено, что при ишемической болезни сердца повышено содержание альбумина в артериальной гипертензии. В последнем случае не дос-

ток соединительной ткани, их участия во многих физиологических и патологических процессах, позволяют объяснить результаты действия АЦС, отмеченные в экспериментальных и клинических исследованиях.

Учениками и последователями А. А. Богомольца установлено, что под влиянием малых доз АЦС усиливается пролиферация и функциональная активность различных клеток соединительной ткани, в том числе и макрофагов. Этот факт нашел подтверждение в работах с культурами тканей и в экспериментах на животных [9, 12, 27, 29].

Еще при жизни А. А. Богомольца возник вопрос о роли поглощения холестерина гистиоцитами (макрофагами) в генезе атероматоза сосудов. Его ученик М. Д. Гацанюк [6] показал, что введение стимулирующих доз АЦС кролику сопровождается уменьшением содержания холестерина в его крови и тканях. При этом нарастало также и содержание жирных кислот, что указывало на усиление липолиза. В дальнейшем снижение уровня холестерина под влиянием АЦС было подтверждено экспериментальными исследованиями [16]. Появились упоминания о снижении холестерина и беталипипротейдов в крови больных атеросклерозом, леченных АЦС [46]. Проверая эти факты при более углубленном изучении влияния АЦС на показатели липидного обмена, мы также пришли к заключению о возможности применением АЦС в известной мере нормализовать нарушения липидного обмена у больных атеросклерозом [21]. Основываясь на сообщениях [40, 45, 50] об участии макрофагов в процессах метаболизма липидов, можно предположить, что указанные явления обусловлены стимуляцией их функциональной активности.

В настоящее время имеется достаточно оснований связывать влияние АЦС на обменные процессы со стимуляцией ею и функциональной активности тучных клеток. Изменение морфологических особенностей последних, свидетельствующее об этом, а также нарастание их количества установлено в условиях применения АЦС как в эксперименте на животных [9, 20], так и в клинических наблюдениях [5]. Косвенным подтверждением этого является обнаруженное в наших исследованиях увеличение содержания гепарина в крови больных атеросклерозом, леченных АЦС [23], а также связанные с ним изменения свертывания крови [25, 26] и проницаемости капилляров [24]. Исследованиями последних лет доказано, что, благодаря содержащимся в тучных клетках ферментам, освобождающимся наряду с биологически активными веществами при дегрануляции и разрушении, они активно участвуют в обменных процессах. По-видимому, немаловажное значение для трофики тканей, улучшающейся под влиянием АЦС, имеет нормализация микроциркуляции их, о чем свидетельствуют результаты пробы с внутрикожным введением трипановой сини и пробы Мак — Клюра —

Одарица — ставших классическими в оценке активности функций соединительной ткани.

С улучшением трофической функции соединительной ткани А. А. Богомольц связывал снижение повышенного артериального давления, отмеченное под влиянием лечения АЦС. И хотя этот факт был обнаружен многочисленными наблюдениями отечественных и зарубежных клиницистов [11, 18, 39, 42], он не мог быть объяснен при жизни А. А. Богомольца. Нашими радиоиммунологическими исследованиями, проведенными совместно с А. А. Яковлевым, установлено, что у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) атеросклеротического генеза повышено содержание альдостерона в крови, более выраженное при артериальной гипертонии. В процессе лечения АЦС оно снижается, но в последнем случае не достигает нормальных значений.

По-видимому, одной из причин устранения вторичного альдостеронизма при лечении АЦС является улучшение функционального состояния клеток печени благодаря улучшению ее трофики. Задержка жидкости в тканях ряда больных, рассматриваемая обычно как отражение недостаточности сократительной функции миокарда, может также являться следствием вторичного альдостеронизма. Нашими исследованиями установлено, что при лечении таких больных АЦС содержание натрия в крови уменьшается, а калия — увеличивается. Этими обстоятельствами можно отчасти объяснить уменьшение застойных явлений, а также увеличение толерантности к физической нагрузке, обнаруженное при велоэргометрических исследованиях у наших больных. Следует указать, что и в исследованиях, выполненных прежде, отмечены факты, указывающие на ряд механизмов, имеющих значение для улучшения деятельности сердца: повышение уровня кальция в крови [8], нарастание ацетилхолиноподобных веществ [13, 28].

Приведенные данные позволяют приблизиться к понижению клинических наблюдений о благоприятных результатах применения АЦС [19, 37, 38, 41, 46] при заболеваниях сердца.

Не исключено, что усиление метаболизма под влиянием АЦС является причиной снижения содержания сахара в крови экспериментальных животных [28, 33] и больных [44]. Однако для выводов о влиянии АЦС на углеводный обмен, на функции эндокринных желез и содержание гормонов в крови имеющихся в литературе данных недостаточно. Они могут рассматриваться лишь как предварительные.

Таким образом, материалы последних лет, отражающие физиологическую роль клеток соединительной ткани, а также исследования, направленные на изучение действия АЦС, подтверждают правильность представлений А. А. Богомольца о большом значении соединительной ткани в осуществлении обменных процессов, а также о возможности коррекции ряда их нарушений с помощью АЦС.

Не меньшее значение придавал А. А. Богомолец роли соединительной ткани в механизмах защиты, т. е. в иммунных механизмах. Исследования, выполненные учениками А. А. Богомольца, показали, что под влиянием АЦС происходит стимуляция иммунного ответа: нарастает титр антител при иммунизации животных-доноров иммунными сыворотками [15, 17].

Под влиянием АЦС повышаются титры гетерофильных антител [31], изоантител [43]. В крови животных, получающих стимулирующие дозы АЦС, нарастает содержание гамма-глобулинов [4]. Усиление иммунного ответа при лечении АЦС больных атеросклерозом установлено по содержанию иммуноглобулинов крови [22]. Применение АЦС сопровождается повышением фагоцитарной активности нейтрофилов [7, 22, 30].

Методические возможности последних лет позволили более широко изучить влияние АЦС на систему иммунитета. Нашими совместными исследованиями с Э. В. Гюллингом и Г. П. Кравчуком установлено, что с помощью АЦС можно усилить эндокринную функцию тимуса, сниженную при атеросклерозе. Полученные материалы позволили заключить, что АЦС, повышая функциональную активность всех клеток иммунной системы, является биологическим иммуностимулятором широкого действия, влияющим на все звенья иммунного ответа. Комплекс гетероантител по отношению к клеткам иммунной системы, содержащихся в АЦС, по-видимому, обуславливает стимуляцию их функций, близкую к физиологической, чем отличается от действия различных химических иммуностимуляторов, обладающих способностью повышать

активность отдельных звеньев желаемый эффект. Поэтому возможностью стимулировать функции системы, имеет несомненные иммуностимуляторы.

В отношении влияния АЦС на соединительную ткань новых данных пластической функции соединительной ткани убедительно показаны исследования, выполненные, смотря на это в современной АЦС применяется неоправданно, которых хирургов к АЦС, во что нередко данные об усилении использовались для обоснования, чего результаты не всегда оправдываются.

Таким образом, обобщенные данные к изучению АЦС А. А. Богомольца об основных новых методический уровень о физиологических функциях и углубляют сведения о механизмах важных процессы организма. ятных результатов применения обосновывают новые показания.

Как средство патогенетического процесса, АЦС не утрачивает, при все участвующих в терапии. Значение использования широкого применением иммуностимуляторов, явлением все новых указаний целесообразно применение и

Имеющиеся в литературе исчерпывающими. Клинический, заслуживает углубленного

Анализ механизма действия свидетельствует о том, что описанной терапии и может при заболеваниях.

PRESENT-DAY OF THE A. A. BOGOMOLETZ

The present day methodical level of the main lines of ACS action indication can, depending on the dose, connective tissue cells, thus affecting tissue regeneration. ACS is a valuable method used in clinic.

Therapy Department No. 1,
Advanced Training Institute for Doctors

активность отдельных звеньев иммунитета, вызывая при этом не всегда желаемый эффект. Поэтому АЦС как препарат, обладающий способностью стимулировать функции тимуса, центрального органа иммунной системы, имеет несомненные преимущества по сравнению с иными иммуностимуляторами.

В отношении влияния АЦС на репаративные процессы в поврежденных тканях новые данные не получены. Повышение активности пластической функции соединительной ткани под влиянием АЦС довольно убедительно показано в экспериментальных и клинических исследованиях, выполненных в первые годы ее изучения. Однако несмотря на это в современной хирургии и травматологической клинике АЦС применяется неоправданно мало. Отрицательному отношению некоторых хирургов к АЦС, возможно, способствовало то обстоятельство, что нередко данные об ускорении заживления ран здоровых тканей использовались для обоснования лечения язв иного генеза, вследствие чего результаты не всегда оправдывали надежды [14].

Таким образом, обобщение опыта по экспериментальному и клиническому изучению АЦС показывает правильность представлений А. А. Богомольца об основных направлениях ее действия. Вместе с тем новый методический уровень исследований, а также новые данные о физиологических функциях системы соединительной ткани расширяют и углубляют сведения о механизмах ее влияния на различные жизненно важные процессы организма. Они позволяют понять причину благоприятных результатов применения АЦС при различных заболеваниях и обосновывают новые показания для ее использования.

Как средство патогенетической терапии, действие которого направлено на мобилизацию возможностей организма в борьбе с патологическим процессом, АЦС не утратила своего значения и в настоящее время, при все учащающихся случаях осложнений лекарственной химиотерапии. Значение использования АЦС возрастает также в связи с широким применением иммуносупрессивных препаратов, а также с появлением все новых указаний на заболевания, в терапии которых целесообразно применение иммуностимулирующих средств.

Имеющиеся в литературе данные о действии АЦС не являются исчерпывающими. Клинический опыт прошлого, во многом эмпирический, заслуживает углубленного всестороннего изучения.

Анализ механизма действия и клинической эффективности АЦС свидетельствует о том, что она является ценным средством патогенетической терапии и может применяться в комплексном лечении многих заболеваний.

I. P. Myagkaya

PRESENT-DAY IDEAS ON THE MECHANISM
OF THE A. A. BOGOMOLETZ ANTIRETICULAR CYTOTOXIC SERUM ACTION

Summary

The present day methodical level of scientific research made it possible to confirm the main lines of ACS action indicated by Bogomoletz. ACS is a preparation whose application can, depending on the dose, inhibit or increase the functional activity of the connective tissue cells, thus affecting the immune system, metabolism processes and tissue regeneration. ACS is a valuable means for pathogenetic therapy and should be widely used in clinic.

Therapy Department No. 1,
Advanced Training Institute for Doctors, Kiev

Список литературы

1. Билибин А. Ф. Применение АЦС в клинике инфекционных болезней.— В кн.: Лечебное действие АЦС. М., 1946, с. 44—47.
2. Богомолец А. А. Методологическая ценность цитотоксинов как специфических стимуляторов. Избранные труды. Киев: Изд-во АН УССР, 1957. т. 2, с. 30—33.
3. Богомолец А. А. Антитрикулярная цитотоксическая сыворотка (АЦС) как метод специфической стимуляции защитных, трофических и пластических функций физиологической системы соединительной ткани (показания и противопоказания для терапевтического применения АЦС).— В кн.: Лечебное действие антитрикулярной цитотоксической сыворотки. М., 1946, с. 5—14.
4. Бойко А. С. Влияние больших и малых доз АЦС на содержание белковых фракций сыворотки крови и связанных с ними липидов.— В кн.: Тез. докл., посвящ. 80-летию со дня рождения акад. А. А. Богомольца. Киев, 1961, с. 25.
5. Варфоломеева А. А. Цитологическая характеристика эффективности АЦС при длительных незаживающих ранах и обширных ранениях мягких тканей.— Мед. журн. АН УССР, 1946, 15, с. 163—177.
6. Гацанюк М. Д. Вплив АЦС на кількість холестерину, жирних кислот і води в органах дорослих і старих кроликів.— Мед. журн. АН УРСР, 1940, 10, № 4, с. 1069—1084.
7. Зержебловська В. М. Зміна фагоцитарної активності лейкоцитів крові при скарлатині під впливом АЦС.— Фізіол. журн. 1956, 2, № 3, с. 123—130.
8. Зильберман Ф. О. Зміна кількості кальцію в сироватці крові експериментальних тварин під впливом АЦС.— Мед. журн. АН УРСР, 1946, 15, с. 59—64.
9. Зодун Н. М. О переживании клеточных элементов различных видов соединительной ткани после смерти животных при применении АЦС.— В кн.: Физиология и патология соединительной ткани и антитрикулярная цитотоксическая сыворотка: Тез. докл. Киев, 1958, с. 37—38.
10. Іщенко І. М. Гомотрансплантація шкіри на білих мишах.— Мед. журн., 1935, 4, № 3—4, с. 585—598.
11. Кавецкий Н. Е. Антитрикулярная цитотоксическая сыворотка академика А. А. Богомольца в клинике внутренних болезней.— Мед. журн. АН УССР, 1947, 16, с. 484—487.
12. Кавецкий Р. Е. Влияние антитрикулоэндотелиальной сыворотки на рост и обмен веществ ретикулоэндотелиальных элементов в культуре тканей: Труды I Всесоюз. съезда патологов. Киев, 1929, с. 65—66.
13. Красновская М. С. К вопросу о нервной регуляции функционального состояния системы соединительной ткани.— В кн.: Тез. докл., посвящ. 80-летию со дня рождения А. А. Богомольца. Киев, 1961, с. 106—108.
14. Кушкий Р. О., Шарапова Т. П. Итоги применения антитрикулоэндотелиальной цитотоксической сыворотки при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.— В кн.: Вопросы острой внутренней клиники. М., 1949, с. 214—220.
15. Лысенко И. П. Опыт применения АЦС для получения иммунных сывороток.— В кн.: Физиологическая система соединительной ткани: Тр. конф. Киев, 1941, с. 461—467.
16. Манафова М. И. Действие АЦС на холестериновый обмен при различном функциональном состоянии организма.— В кн.: Реактивность соединительной ткани в норме, патологии и эксперименте. Баку, 1962, с. 42—43.
17. Марчук П. Д. Застосування АЦС як специфічного стимулятора для підвищення титрів противодифтерійних сироваток.— Мед. журн. АН УРСР, 1944, 13, с. 111—114.
18. Методическое письмо по применению антитрикулярной цитотоксической сыворотки (АЦС) / Сост. Марчук П. Д. Киев, 1968.
19. Марчук П. Д., Король С. А., Уманский Ю. А. Получение моносpezifических цитотоксических сывороток и изучение распределения меченных радиоизотопом цитотоксинов в организме крыс.— Цитотоксины в современной медицине. Киев: Госмедиздат УССР, 1956, 1, с. 92—100.
20. Мечников И. И. Клеточные яды (цитотоксины).— Русский архив патологии, клин. мед. и бактериологии, 1901, 9, № 2, с. 101. Цит.: Академическое собрание сочинений, 1952, т. 7, с. 237—301.
21. Мякая И. П. Влияние применения АЦС при атеросклерозе на липидный обмен.— Врач. дело, 1977, № 9, с. 8—12.
22. Мякая И. П. Антитрикулярная цитотоксическая сыворотка как средство стимуляции системы иммунитета.— Журн. микробиологии. 1978, № 12, с. 82—86.
23. Мякая И. П., Глухова В. А. Гепариновая активность крови больных атеросклерозом при лечении антитрикулярной цитотоксической сывороткой.— Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность, 1972, вып. 4, с. 106—109.
24. Мякая И. П., Бачинская Л. Ю. Мукополисахариды сыворотки крови и проницаемость капилляров больных атеросклерозом, леченных антитрикулярной цитотоксической сывороткой. Тер. архив, 1972, 45, № 1, с. 70—73.

25. Мякая И. П., Мхитарян Л. С., розом сывороткой Богомольца и 1975, № 4, с. 107—111.
26. Мякая И. П., Мхитарян Л. С., мокоагуляции у больных атеросклерозом.— Врач. дело, 1976, № 4, с. 71.
27. Нейман И. М. О специфичности сыворотки в современной медицине. Киев: Госмедиздат УССР, 1956, с. 16—21.
28. Саркисян А. А., Хачатрян С. А. цитотоксической сыворотки.— Цитотоксическая сыворотка. М., 1946, с. 5—14.
29. Сбитнева М. Ф., Шиходыров В. при острой лучевой болезни у мышей.— Госмедиздат УССР, 1956, с. 119—125.
30. Синай А. Я. Вплив цитотоксичної тканини на продукцію норадреналіну.— Мед. журн. АН УРСР, 1940, 10, № 4, с. 1069—1084.
31. Спасокукоцкий Ю. О., Яхін Н. метод функционального дослідження.— Мед. журн. АН УРСР, 1940, 10, № 4, с. 1069—1084.
32. Стражеско Н. Д. О закономерности цитотоксической сыворотки.— Труды конференции. Киев: Госмедиздат УССР, 1956, с. 119—125.
33. Хачатрян С. А. К вопросу о моносpezifических цитотоксических сыворотках в современной медицине.— Труды конференции. Киев: Госмедиздат УССР, 1956, с. 119—125.
34. Anigstein L., Anigstein D. M. V. marrow, brain, thyroid, pancreas covering 30 years researches a Rep. Biol. and Med., 1974, 32, N 1.
35. Ardry R., Courtin A., Nguyen T. l'activite cellulaire.— Ann. pharm. 1974, 32, N 1.
36. Bach F. ACS-Serum of prof. Bogomoletz, 1945, N 4, p. 62—64.
37. Bardach M. M., Sobieski E. J., avec le serum ortho — biotique p. 269—275.
38. Bode G. Dei Therapie mit antir. 16 November 1963 in Köln. Lancet, 1964, i, p. 1155.
39. Graveline A. Terapia citotossica nuova, 1952, 15, p. 436—437.
40. Day A. J. Lipid metabolism by Lipid., Res., 1967, N 5, p. 185—186.
41. Kohn B. Das antireticulare Serum zinsische und soziale Altesprobungs Kurses für Geriatrie. Wie 1958, 12, S. 822—826.
42. Marechal R., Feddersen K. C. 1958, 12, S. 822—826.
43. Messerlin A., Leveque J., Rung. luence du serum de Bogomoletz 1958, 12, S. 822—826.
44. Meucci M., Torrigiani G. Il sier sindromi encefalovasculopatiche 1958, 12, S. 822—826.
45. Pachauri S. P., Jacotot B., Bei experimental atherosclerosis un Biol., 1976, 14, N 3, p. 250—251.
46. Schmidt S. Bogomoletztherapie 1958, 12, S. 822—826.
47. Seifert H. Über die Dosierung Forsch., 1960, 119, s. 258—266.
48. Solomon W. M., Stecher R. M. observation on 44 cases.— J. La 1955, 50, p. 1570—1571.
49. Steidle R. Allergische Serientz kur.— Med. Klinik, 1955, 50, p. 1570—1571.
50. Werb Z., Cohn Z. A. Cholesterol 1955, 50, p. 1570—1571.

Кафедра терапии № 1 Киевского
университета усовершенствования врачей

25. Мягкая И. П., Мхитарян Л. С., Липкан Г. Н. Влияние лечения больных атеросклерозом сывороткой Богомольца на показатели гемокоагуляции.— Клинич. медицина, 1975, № 4, с. 107—111.
26. Мягкая И. П., Мхитарян Л. С., Липкан Г. Н. Изменение некоторых показателей гемокоагуляции у больных атеросклерозом в процессе лечения сывороткой Богомольца.— Врач. дело, 1976, № 4, с. 79—82.
27. Нейман И. М. О специфичности цитотоксинов и механизме их действия.— Цитотоксины в современной медицине. Киев: Здоровье, 1966, 3, с. 5—11.
28. Саркисян А. А., Хачатрян С. А. К вопросу о механизме действия антиретиккулярной цитотоксической сыворотки.— Цитотоксины в современной медицине. Киев: Госмедиздат УССР, 1956, с. 16—21.
29. Сбитнева М. Ф., Шиходыров В. В. Применение миелоцитотоксической сыворотки при острой лучевой болезни у мышей.— Цитотоксины в современной медицине. Киев: Госмедиздат УССР, 1956, с. 254—261.
30. Синий А. Я. Вплив цитотоксичної стимуляції і блокади фізіологічної системи злучної тканини на продукцію нормальних антитіл.— Журн. мед. циклу, 1933, 3, № 1, с. 119—125.
31. Спасокукоцкий Ю. О., Яхін Н. Б. Визначення титру гетерофільних аглютининів як метод функціонального дослідження ФССТ.— Мед. журн. АН УРСР, 1950, 20, № 1, с. 61—62.
32. Стражеско Н. Д. О закономерности течения хронических инфекций и о лечении их цитотоксической сывороткой.— В кн.: Физиологическая система соединительной ткани. Труды конференции. Киев, 1941, с. 873—880.
33. Хачатрян С. А. К вопросу о механизме действия АПС на углеводный обмен.— Цитотоксины в современной медицине. Киев: 1960, 2, с. 138—139.
34. Anigstein L., Anigstein D. M. W. Effects of selected tissue antisera — spleen — bone marrow, brain, thyroid, pancreas, pituitary, thymus, etc.— in vivo or in vitro: a review covering 30 years researches at the University of Texas Medical Branch.— Texas Rep. Biol. and Med., 1974, 32, N 2, p. 369—390.
35. Ardry R., Courtin A., Nguyen Trong Thu. Les anticorps antitissulaires regulateur de l'activite cellulaire.— Ann. pharm. franc., 1966, 24, p. 717—784.
36. Bach F. ACS-Serum of prof. Bogomoletz in the treatment of reumatism.— Ann. Rheumat. Dis., 1945, N 4, p. 62—64.
37. Bardach M. M., Sobieski E. J., Tosquelles. Premiers resultats therapeutiques obtenus avec le serum ortho — biotique en medicine humaine.— Arch. hospital, 1949, N 9, p. 269—275.
38. Bode G. Dei Therapie mit antireticulären Seren.— Bericht über das 2 Colloquium am 16 November 1963 in Köln. Landarzt, 1964, 40, s. 1312—1314.
39. Graveline A. Terapia citotossica antireticoendoteliale; e siero di Bogomoletz.— Clinica nuova, 1952, 15, p. 436—437.
40. Day A. J. Lipid metabolism by macrophages and its relation to atherosclerosis.— Adv. Lipid., Res., 1967, N 5, p. 185—207.
41. Kihn B. Das antireticuläre Sera in der Behandlung der Alterskrankheiten.— In: Medizinische und soziale Altesprobleme. Vorträge des zweiten Österreichischen Fortbildungskurses für Geriatrie. Wien, 1958, s. 365—370.
42. Marechal R., Feddersen K. C. Die Therapie mit zytotoxischen Seren.— Med. Mschr., 1958, 12, S. 822—826.
43. Messerlin A., Leveque J., Rungs. Augmentation du taux des isoagglutinines sous l'influence du serum de Bogomoletz.— Montpellier med., 1952, N 41—42, p. 1018—1030.
44. Meucci M., Torrigiani G. Il siero antireticolare citotossico di Bogomoletz (EAS) nelle sindromi encefalovasculopatiche.— Rass. Studi Psichiatrici, 1957, 46, p. 397—413.
45. Pachauri S. P., Jacotot B., Beaumont J. L. Studies on aortic foam cells observed in experimental atherosclerosis under altered reticuloendothelial activity.— Indian. J. Exp. Biol., 1976, 14, N 3, p. 250—253.
46. Schmidt S. Bogomoletztherapie.— Z. ges. in. Med., 1959, 14, S. 269—271; 317—319.
47. Seifert H. Über die Dosierung von Anti — Organiseren beim Tier.— Z. Immun — Forsch., 1960, 119, s. 258—266.
48. Solomon W. M., Stecher R. M. Antireticular cytotoxic serum in treatment of arthritis: observation on 44 cases.— J. Lab. Clin. Med., 1948, 33, p. 768—771.
49. Steidle R. Allergische Serienreaktion und «Belastungszustand» nach einer Bogomoletzkur.— Med. Klinik, 1955, 50, s. 1305—1306.
50. Werb Z., Cohn Z. A. Cholesterol metabolism in the macrophage.— J. Exp. Med., 1971, 134, p. 1545—1565; p. 1570—1590; 1972, 135, p. 21—44.

Кафедра терапии № 1 Киевского института
совершенствования врачей

Поступила в редакцию
8.XI 1980 г.

УДК 616.248

А. Д. Адо

РАЗВИТИЕ ИДЕЙ А. А. БОГОМОЛЬЦА В СОВРЕМЕННОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ

Когда перечитываешь труды А. А. Богомольца по вопросам аллергологии удивляешься, насколько далеко вперед он смотрел и насколько точно и перспективно ставил вопросы для дальнейших исследований. Среди многочисленных проблем, поднятых в свое время А. А. Богомольцем и получивших в настоящее время плодотворное развитие, можно отметить следующие: 1) природа анафилактикогенных и аллергенов; 2) можно ли анафилактические антитела считать тождественными с преципитинами; 3) сенсibilизация — означает ли образование в клетках преципитинов; 4) локализация анафилактической реакции; 5) роль нарушения функций парасимпатической нервной системы в развитии аллергических реакций и многие другие.

В настоящее время многие исследователи изучают природу и свойства аллергенов, и многие аллергены уже выделены в относительно чистом виде. В США выделены аллергены пептидной природы из пыльцы амброзии [5]. В нашей лаборатории [1] из водного экстракта пыльцы тимopheевки путем осаждения насыщенным раствором сернокислого аммония с последующим хроматографическим разделением на диэтиламиноэтилцеллюлозе и сефадексе Г-100 выделено 7 аллергеноактивных фракций белковой природы, с константами седиментации от 0,67S—3,2S. Белковые фракции 1,2S и 1,9S имели биологическую активность примерно в 1000 и более раз большую, чем исходный материал исследуемой пыльцы. Нами разработаны и внедрены в практику препараты из пыльцевых и других атопических аллергенов пролонгированного действия под названием цинтаналы, имеющие ряд преимуществ перед водно-солевыми аллергенами, приготовленными по методу Кокка. Цинтаналы — очищенные препараты аллергенов, осажденные сернокислым цинком и танином.

А. А. Богомольц предполагал наличие и совершенно правильно нацеливал аллергологов искать другие источники образования анафилактических антител, кроме известных в его время преципитинов. Открытие в настоящее время иммуноглобулина E (K и T Ишизака) полностью подтвердило его предположение.

С помощью метода радиальной радиоиммундиффузии [3, 4] определена концентрация общего IgE в сыворотках крови взрослых людей. Содержание общего IgE у 50 практически здоровых человек составляет по нашим данным $39,3 \pm 2,5$ МЕ/мл; при полинозах и атопической пылевой бронхиальной астме, в патогенезе которых главную роль играют аллергические реакции немедленного типа, уровень общего IgE составляет $336 \pm 40,7$ и 570 ± 139 МЕ/мл, что превышает нормальный в 7—13 раз (у 170 человек).

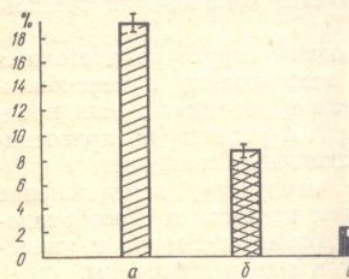
Концентрация общего IgE коррелирует с содержанием аллерген-специфических IgE-антител и является диагностическим тестом аллергии немедленного типа.

Эффективность специфиче-
48 человек) очищенным де-
ПТ-3 по клиническим и имму-
фективность гипосенсибилизаци-
находится в прямой зависимос-
ческих IgE-антител (на 11,0
лечении водно-солевым экс-
трактом) и увеличения со-
держания блокирующих ан-
тител, т. е. IgC (на 175 мг %
при лечении цинтаналом и
79 мг % при лечении водно-
солевым экстрактом).

Хорошо известно, что
источником образования
иммуноглобулина E, как и

Рис. 1. Лимфоциты B, обработан-
ные анти-E сывороткой барана,
меченой флюоресцен-изоциана-
том. Ув. 90×5.

других иммуноглобулинов,
деления количества этих к-
цитов, производящими други-



был предложен иммунофлюо-
цитов, несущих на своей пов-
фоцитов анти-E сывороткой
позволяет сосчитать их кол-
тов-носителей E-рецепторов.
гии составляет в среднем 2,
цепторов — $8,4 \pm 0,63$ %. Оби-
 $18,7 \pm 1,16$ % от общего к-
(рис. 2). Метод позволяет
оценивать их роль в измене-
формами аллергических забо-

А. А. Богомольц призывает
болезней. В настоящее вре-
реакций представляются не-
ток-мишеней, на которые де-
или лимфоцит, сколько изу-
тов на плазматические м-
структур.

Эффективность специфической гипосенсибилизации полинозов (у 48 человек) очищенным депонированным аллергеном цинтаналом ПТ-3 по клиническим и иммунологическим показателям выше, чем эффективность гипосенсибилизации водно-солевым экстрактом ПТ-3. Она находится в прямой зависимости от снижения уровня аллергенспецифических *IgE*-антител (на 11,0 % при лечении цинтаналом и 3,7 % при лечении водно-солевым экстрактом) и увеличения содержания блокирующих антител, т. е. *IgG* (на 175 мг % при лечении цинтаналом и 79 мг % при лечении водно-солевым экстрактом).

Хорошо известно, что источником образования иммуноглобулина *E*, как и



Рис. 1. Лимфоциты *B*, обработанные анти-*E* сывороткой барана, меченой флюоресцеин-изоцианатом. Ув. 90×5.

других иммуноглобулинов, являются *B*-лимфоциты. С целью определения количества этих клеток в сравнении с клонами *B*-лимфоцитов, производящими другие иммуноглобулины (*M*, *J*, *A*), нами [2]

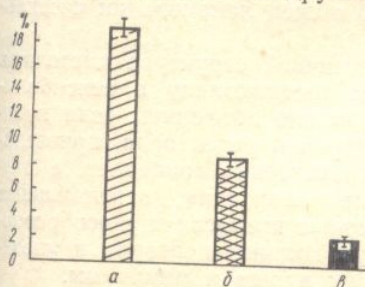


Рис. 2. Количество флюоресцирующих лимфоцитов (в процентах) в периферической крови больных.

а — лимфоциты, обработанные антиглобулиновой сывороткой; б — антисывороткой к *IgG*; в — антисывороткой к *IgE*.

был предложен иммунофлюоресцентный метод исследования *B*-лимфоцитов, несущих на своей поверхности *E*-глобулин. Обработка этих лимфоцитов анти-*E* сывороткой барана, меченой флюоресцеин-изоцианатом, позволяет сосчитать их количество (рис. 1). Содержание *B*-лимфоцитов-носителей *E*-рецепторов у 21 больного атопической формой аллергии составляет в среднем $21 \pm 0,33$ %, *B*-лимфоцитов-носителей *J*-рецепторов — $8,4 \pm 0,63$ %. Общее содержание *B*-лимфоцитов составляет $18,7 \pm 1,16$ % от общего количества лимфоцитов в крови больных (рис. 2). Метод позволяет дифференцировать клоны *B*-лимфоцитов и оценивать их роль в изменениях реактивности больных различными формами аллергических заболеваний.

А. А. Богомольц призывал к изучению локализации аллергических болезней. В настоящее время проблемы локализации аллергических реакций представляются не только и даже не столько поисками клеток-мишеней, на которые действуют аллергические антитела, аллергены или лимфоцит, сколько изучением механизмов воздействия этих агентов на плазматические мембраны и мембраны внутриклеточных структур.

По существу А. А. Богомольц был одним из пионеров экспериментального изучения анафилаксии и аллергии в нашей стране. Вместе с Г. П. Сахаровым они стояли у истоков развития отечественной аллергологии. Один из талантливых учеников А. А. Богомольца Н. Н. Сиротинин особенно много сделал для творческого развития научного наследия А. А. Богомольца в этом разделе медицины.

Характеризуя основные направления научной деятельности А. А. Богомольца, Н. Н. Сиротинин подчеркивал, что все его работы по анафилаксии и аллергии выражали одну основную линию его научного направления. Этой линией являлось изучение проблемы реактивности. «Изучить эту реактивность, уметь управлять ею, чтобы успешно бороться с заболеванием — вот одна из основных задач теоретической и практической медицины» — так определял Н. Н. Сиротинин общее направление научных работ А. А. Богомольца.

Список литературы

1. Адо А. Д. Общая аллергология. М., 1978. 543 с.
2. Адо А. Д., Алексеева Т. А. Иммунофлюоресцентные исследования иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов. — Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1979, № 10, с. 455—457.
3. Шустова В. И. Определение общего и аллергенспецифического IgE радиоиммунными методами у больных аллергией. — Лаб. дело, 1977, № 2, с. 68—71.
4. Шустова В. И. Радиоиммунологическое изучение реактивов при поллинозах и бронхиальной астме. — Клинич. медицина, 1978, № 12, с. 64—68.
5. King T. H. — In: Allergology. Proc. VIII Intern. Congr. Allergology. Amsterdam, 1974, p. 394—399.

Научно-исследовательская
аллергологическая лаборатория
АМН СССР, Москва

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.

УДК 616.248—056.3

Н. М. Бережная

УЧЕНИЕ О РЕАКТИВНОСТИ А. А. БОГОМОЛЬЦА И РАЗВИТИЕ СОВРЕМЕННОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ

При чрезвычайно широком диапазоне научных интересов А. А. Богомольца проблема иммунологической реактивности с неослабевающим вниманием привлекала его на протяжении всей жизни. Одно из главных мест в общих исследованиях по реактивности заняла аллергия, о чем пишет и сам А. А. Богомольец, определяя основные направления своих работ: «Значительное число моих работ относится к учению об иммунитете и аллергии» [9]. Исследования в области аллергии отличались большим разнообразием и поэтому трудно привести полный перечень вопросов, которые стали предметом изучения. Тем не менее, анализируя, можно выделить несколько основных направлений: учение об аллергической конституции, механизмы развития различных аллергических реакций, механизмы десенсибилизации, влияние нервной системы и различных факторов внешней и внутренней среды на формирование аллергии.

Такая многогранность экспериментальных исследований создала серьезную теоретическую базу, на основе которой стало возможным и развитие клинической аллергологии, интересовавшей А. А. Богомольца не меньше, чем экспериментальная, так как одной из основных черт его научной деятельности было редкое умение проводить фундаментальные исследования с учетом интересов и нужд практического здравоохранения. Тесное сотрудничество экспериментаторов и клиницистов во многом способствовало тому, что клиническая аллергология того времени внесла неоценимо большой вклад в понимание многих вопросов, в частности, сущности инфекционно-аллергических заболеваний — туберкулеза, ревматизма, эндокардитов и др.

Приведенные факты объясняют, почему разработка проблемы аллергии А. А. Богомольцем и его учениками — Р. Е. Кавецким, Н. Н. Сиротининым, Е. В. Колпаковым и многими другими в течение длительного периода во многом определяла уровень исследований по этой проблеме не только на Украине, но и в масштабах страны.

Закономерным результатом таких многоплановых исследований было накопление большого фактического материала, который нуждался в оценке и критическом анализе. Своеобразным итогом такого анализа явились 100 вопросов, поставленные А. А. Богомольцем перед научными и практическими работниками страны на конференции по аллергии в Киеве в 1936 г. По этому поводу А. А. Богомольец писал: «Много тысяч работ посвящено аллергии и иммунитету. Противоречивые результаты этих работ создали невероятную путаницу и вынудили меня опубликовать статью с несколько необычным названием» [6]. Из этого следует, что 100 вопросов аллергии возникли не только в результате анализа собственного фактического материала, но и анализа всего, чем в то время располагала аллергология. В этих вопросах отразилась как глубина научных взглядов А. А. Богомольца и бле-

стящее знание данной проблемы научного предвидения.

С того времени прошло оценить, насколько перспективному развитию достигла несомненно поставленные А. А. Богомольцем, что в ряде случаев объясняется. Нельзя не высказать сожаления, можно объяснить недовольством, что имело свои развития отечественной алл

Иллюстрацией к сказанному примеров, однако рамки статьи не позволяют привести примеры, и поэтому на них показать непреходящее значение А. А. Богомольца.

Как известно, учение о менте, достаточно быстро в ряду с положительными прежде всего проявилось в «аллергия» и попытками е патологических процессов. но обращал внимание экгмность определить рамки п чувствительность, всякую л аллергии? Не потеряет ли специфической черты и не за не обратить внимание, является их утвердительно делает лишь более отчетливо повышенная чувствительность этой чувствительности еш привести много примеров различным антигенам у пр в прошлом и не стали за Из этого следует, что дл стала патологией, необход что именно в поисках отв условия, А. А. Богомольец следия в области аллериции [10].

Как известно, А. А. Б существовании определенную роль в развитии а о конституции и диатеза национальный тип как ал является гиперергический найти много примеров та когда при минимуме фак подтвержденное в дальн лом, раскрывающим суш успехам иммунологии и главных мест в формиро продукции иммуноглобу

стоящее знание данной проблемы, так и его удивительная способность научного предвидения.

С того времени прошло более 40 лет — срок, достаточный, чтобы оценить, насколько перспективными оказались многие вопросы. Благодаря стремительному развитию иммунологии, современная аллергология достигла несомненных успехов. Однако многие из вопросов, поставленные А. А. Богомольцем, еще не имеют однозначного решения, что в ряде случаев объясняется большой сложностью этих вопросов. Нельзя не высказать сожаления, что в отдельных случаях это, по-видимому, можно объяснить недооценкой положений, высказанных А. А. Богомольцем, что имело свои отрицательные результаты не только для развития отечественной аллергологии.

Иллюстрацией к сказанному могло бы послужить большое число примеров, однако рамки статьи не позволяют использовать все возможные примеры, и поэтому нами будет сделана попытка на отдельных из них показать непреходящую актуальность научных предвидений А. А. Богомольца.

Как известно, учение об аллергии, возникнув на основе эксперимента, достаточно быстро завоевало прочное место в клинике, что наряду с положительными имело и отрицательные результаты. Это прежде всего проявилось в несколько свободном обращении с термином «аллергия» и попытками его использования для объяснения неясных патологических процессов. В связи с этим А. А. Богомольец неоднократно обращал внимание экспериментаторов и клиницистов на необходимость определить рамки понятия аллергии: «Всякую ли повышенную чувствительность, всякую ли измененную реактивность можно назвать аллергией? Не потеряет ли в таких условиях понятие «аллергия» своей специфической черты и не станет ли синонимом патологии?» [6]. Нельзя не обратить внимание, что особенностью постановки этих вопросов является их утвердительный характер, который вопросительная форма делает лишь более отчетливым — в основе развития аллергии лежит повышенная чувствительность к определенному антигену, но наличие этой чувствительности еще не есть свидетельство патологии. Можно привести много примеров развития повышенной чувствительности к различным антигенам у практически здоровых людей, которые не были в прошлом и не стали затем пациентами аллергологической клиники. Из этого следует, что для того, чтобы повышенная чувствительность стала патологией, необходимы определенные условия. Нужно полагать, что именно в поисках ответа на вопрос, какими же должны быть эти условия, А. А. Богомольец создает одну из наиболее ярких страниц наследия в области аллергологии — учение об аллергической конституции [10].

Как известно, А. А. Богомольец впервые высказал предположение о существовании определенного типа конституции, которая играет ведущую роль в развитии аллергических заболеваний. В своем учении о конституции и диатезах он определил этот наследственно-конституциональный тип как аллергический, отличительной чертой которого является гиперергический характер ответа на антиген. Вряд ли можно найти много примеров такой удивительной научной проницательности, когда при минимуме фактических доказательств было создано учение, подтвержденное в дальнейшем разнообразным фактическим материалом, раскрывающим сущность аллергической конституции. Благодаря успехам иммунологии и иммуногенетики стало очевидным, что одно из главных мест в формировании такой конституции принадлежит гиперпродукции иммуноглобулина *E* — процесс, который закономерно на-

Изучение особенностей развития аллергических процессов на различных видах животных разного возраста позволило А. А. Богомольцу обратить внимание на то, что видовые и возрастные особенности существенно влияют на течение аллергии. В настоящее время мы располагаем данными, которые подтверждают это и показывают, что развитие аллергических реакций во многом определяется видом животных, возрастом, полом.

Эти же параметры в свою очередь определяют и особенности биологического ритма иммунокомпетентной системы, которая, как показали исследования последних лет, как и все биологические системы, подвержена изменениям, связанным с циркадным ритмом [30].

Особое место в работах А. А. Богомольца и его учеников заняли исследования по изучению механизма аллергических процессов: «Итак, каков же механизм аллергической реакции?» — задает вопрос А. А. Богомолец [6]. Анализируя данные, которые могли бы быть использованы для ответа на этот вопрос, он считает возможным говорить, что по-видимому, аллергические реакции, в частности анафилаксию, нельзя объяснить адсорбционным шоком клетки, как это в свое время делал Борде, а в основе механизма этого процесса, вероятно, лежит ослабление ферментативных каталитических процессов. Развивая эту мысль, А. А. Богомолец делает предположение, что аллергическая реакция есть результат своеобразной «физической травмы» клетки с последующей инактивацией внутриклеточных ферментов. Из этого следует, что уже тогда А. А. Богомолец предполагал, что изменение активности внутриклеточных ферментов — один из главных механизмов развития аллергической реакции. Правильность такого предположения была подтверждена исследованиями Р. Е. Кавецкого [15], который на основании изучения окислительных процессов — показателя активности метаболизма клетки установил, что при аллергии и, в частности при анафилактическом шоке, снижается активность внутриклеточных ферментов. Какое же место отводит современная алергология активности внутриклеточных ферментов в развитии аллергических реакций? В результате исследований последних лет на различных моделях аллергических процессов и при ряде аллергических заболеваний показано, что одно из главных звеньев патогенеза аллергии связано с изменениями в системе циклических нуклеотидов, как следствие снижения активности фермента аденилциклазы [13, 14, 22, 43, 46]. Выяснилось также, что изменение соотношения в системе цАМФ — цГМФ приводит к увеличению синтеза медиаторов типа гистамина, SRS-A в тучных клетках, лейкоцитах, клетках легочной ткани [43, 46]. На увеличении активности фермента аденилциклазы основан принцип применения многих фармакологических веществ в современной алергологической клинике [44, 51]. Наряду с ослаблением активности аденилциклазы ослабляется и синтез ряда веществ, предупреждающих развитие аллергических реакций [37], происходит ингибция лизосомальных ферментов в гранулоцитах, в результате чего изменяется активность рецепторов для гистамина в частности, H-2 рецептора, и наступает процесс выделения гистамина [28].

По понятным причинам, при изучении механизмов развития аллергических реакций А. А. Богомолец неоднократно обращается к роли антител в этих реакциях. Однако уже в то время в его представление не укладывалось, что развитие аллергии связано только с образованием антител: «Означает ли сенсibilизация образование в клетках преципитинов?» [6]. Из этого вопроса следует, что наряду с антителами сыворотки предполагалось и наличие других факторов. Невоз-

возможность объяснить все случаи развития аллергии появлением преципитинов привела А. А. Богомольца к мысли о том, что преципитины не являются универсальным показателем аллергии: «...иначе как же объяснить, — спрашивает А. А. Богомолец, — что животные с высоким титром на введение антигена реагируют только легкими симптомами» [6]. И как естественное продолжение такого хода мыслей звучит и следующий вопрос: «Можно ли анафилактические антитела отождествлять с преципитинами?» [6]. Уровень развития современной иммунологии предоставил большой фактический материал, который с успехом может быть использован для объяснения многих вопросов аллергологии. Развитие учения о клеточном и гуморальном иммунитете, представление о механизме синтеза антител и выделение различных классов иммуноглобулинов, изучение особенностей клеточной кооперации, выделение лимфокинов и их характеристика — вот те основные направления иммунологии, которые позволили сформулировать представления о клеточном и гуморальном типах аллергических реакций. Одним из наиболее важных этапов в создании этих представлений явилось открытие Ишизака в 1966 г. *IgE*-класса антител, ответственных за развитие аллергии немедленного типа [39]. По мере дальнейшего развития аллергологии и иммунологии стало очевидным, что свойствами анафилактических антител обладают и *Ig* класса $G-G_4$ [54], а субкласс G_4 характеризуется высокой авидностью к некоторым аллергенам. Однако в отличие от *IgE* при соединении этих антител с антигеном не происходит выделения биологически активных веществ и поэтому *IgG*, известные как блокирующие антитела, во многом определяют эффективность специфической гипосенсибилизации пыльцевыми аллергенами [33]. Наряду с этим высказывается точка зрения, что этот субкласс *IgG* может включаться и в патогенез таких аллергических заболеваний, как аллергические дерматиты [49].

Представления о механизмах аллергических реакций немедленного и замедленного типов продолжают пополняться новыми данными, которые все отчетливее демонстрируют существование тесной связи между различными типами аллергических реакций, показывают важную роль Т-системы в возникновении немедленных реакций. В частности, в эксперименте была показана возможность усиления синтеза *IgE* путем введения *con A* — избирательного митогена Т-клеток и выключения синтеза *IgE* путем индукции толерантности клеток-хелперов [48].

При знакомстве с работами А. А. Богомольца в области аллергии нельзя не обратить внимание, что лишь небольшое число изучавшихся вопросов имели частный характер. В большинстве случаев поставленные к разрешению вопросы приобретали принципиально важное значение для понимания сущности аллергии. Нередко масштабность отдельных вопросов была настолько велика, что они выходили за рамки проблемы аллергии и приобретали общебиологическое звучание. К таким общебиологическим вопросам следует отнести представление об особенностях взаимоотношений между иммунитетом и аллергией [6, 11, 12]. Это представление было сформулировано на основе предположения А. А. Богомольца и Р. Е. Кавецкого о том, что особенностью развития аллергии является сочетание повышенной чувствительности к определенному аллергену со снижением реактивных возможностей иммунокомпетентной системы. Нет необходимости доказывать, что это предположение должно было в должной степени привлечь внимание исследователей — теоретиков и клиницистов, так как его подтверждение не только могло раскрыть интересные биологические закономерности, но и существенно повлиять на подходы к патогенетической терапии.

К сожалению в течение лишь предположением, так и экспериментальных работ, тия аллергологии, ставили выявить лишь наличие сенс. При этом процессы, характерной системы, изучались возможность выяснения, на к аллергия. Только в последствииствующие о том, что происходит значительное угнетенной системы, что находиморальных реакциях [4, 24, сибиллизации с использован что угнетение иммунитета и между выраженностью сенс. существует обратная зависимость системы иммунитета работы, авторы которых считалогический статус в услепетентных клеток органа, ция. В качестве примера мваний, которые сформировестное как реактивность ли

В плане дальнейшего иммунитетом А. А. Богомолционная болезнь сопровожжд. воздается ли активный гу чувствительности (сенсibili. Содержание этих вопросов ваны интересом к выяснению процессе. Так же как и при аллергологии, приобретающционной патологии.

Вопрос о роли сенсibili имеет окончательного реше. после описания Кохом ту поставил вопрос о биологии цционной патологии и в да. оказывает отрицательное. менем этот вопрос привлек. Вскоре сформировалась и. шая поводом для дискуссии. зрения с достаточной убед. настоящего времени отста. риала, накопленного по эт. рубежом позволяет говори. инфекционных заболеваний. цессах не является благоп.

Способность А. А. Бог. раняют свою актуальности. дят яркую иллюстрацию и. Интерес, который вызвала. зации, был разносторонни. мы. Только сегодня после

К сожалению в течение длительного времени эта мысль оставалась лишь предположением, так как подавляющее большинство клинических и экспериментальных работ, проведенных на различных этапах развития аллергологии, ставили перед собой задачу доступными методами выявить лишь наличие сенсибилизации к тому или иному аллергену. При этом процессы, характеризующие общее состояние иммунокомпетентной системы, изучались крайне недостаточно, что исключало возможность выяснения, на каком иммунологическом фоне развивается аллергия. Только в последние годы стали появляться работы, свидетельствующие о том, что при многих аллергических заболеваниях происходит значительное угнетение ряда функций клеток иммунокомпетентной системы, что находит отражение в различных клеточных и гуморальных реакциях [4, 24, 31, 36]. При изучении механизма гипосенсибилизации с использованием аутовакцины удалось также показать, что угнетение иммунитета препятствует ослаблению сенсибилизации и между выраженностью сенсибилизации и активностью иммунитета существует обратная зависимость [5]. Необходимость изучения состояния системы иммунитета при развитии аллергии подтверждают и работы, авторы которых считают важным изучать не только общий иммунологический статус в условиях аллергии, но и функцию иммунокомпетентных клеток органа, в котором развивается аллергическая реакция. В качестве примера можно привести успешное развитие исследований, которые сформировались в самостоятельное направление, известное как реактивность легких [29, 38].

В плане дальнейшего изучения соотношения между аллергией и иммунитетом А. А. Богомольц задает такой вопрос: «Всякая ли инфекционная болезнь сопровождается алергизацией?». И дальше: «Сопровождается ли активный гуморальный иммунитет резким увеличением чувствительности (сенсибилизацией) клеток к этому антигену?» [6]. Содержание этих вопросов не оставляет сомнений, что они продиктованы интересом к выяснению роли сенсибилизации при инфекционном процессе. Так же как и предыдущие вопросы, они выходят за пределы аллергологии, приобретая равный интерес для иммунологии и инфекционной патологии.

Вопрос о роли сенсибилизации в инфекционном процессе еще не имеет окончательного решения хотя, интерес к нему возник сразу же после описания Кохом туберкулиновой чувствительности, когда Рич поставил вопрос о биологическом назначении этой реакции при инфекционной патологии и в дальнейшем пришел к заключению, что она оказывает отрицательное влияние на инфекционный процесс. Со временем этот вопрос привлек к себе внимание многих исследователей. Вскоре сформировалась и противоположная точка зрения, послужившая поводом для дискуссий, в которых представители различных точек зрения с достаточной убедительностью и серьезными основаниями до настоящего времени отстаивают свои положения [3, 54]. Анализ материала, накопленного по этому вопросу как у нас в стране, так и за рубежом позволяет говорить, что наличие сенсибилизации при многих инфекционных заболеваниях и экспериментальных инфекционных процессах не является благоприятным признаком [3].

Способность А. А. Богомольца к постановке вопросов, которые сохраняют свою актуальность на протяжении многих десятилетий, находят яркую иллюстрацию и в вопросах, связанных с десенсибилизацией. Интерес, который вызвала у А. А. Богомольца проблема десенсибилизации, был разносторонним и касался многих вопросов этой проблемы. Только сегодня после многих лет усилий исследователей разобрать-

ся в механизме десенсибилизации, после того как стала очевидной неравнозначная эффективность этого метода при отдельных аллергических заболеваниях — высокая при поллинозах и значительно меньшая при инфекционной аллергии [2, 22] — можно проникнуть в глубокий смысл вопроса: «Полезна ли организму десенсибилизация?» [6]. Не отрицание применения этого метода звучит в данном вопросе, а стремление понять, почему специфическая десенсибилизация нередко приводит к нежелательным результатам — факт, который продолжает беспокоить и исследователей наших дней [2, 23, 45].

«Достаточно ли выяснен механизм десенсибилизации?» — спрашивает А. А. Богомолец [6]. К сожалению, положительного ответа на этот вопрос пока нет. Правда, в настоящее время уже накоплен определенный фактический материал по механизму десенсибилизации аллергенами пыльцевой природы. Однако даже в этих случаях, когда речь идет о десенсибилизации при немедленной аллергии, попытки связать эффект от гипосенсибилизации только с образованием блокирующих антител уже не удовлетворяют исследователей [23, 33]. По-видимому, это объясняется тем, что и при немедленной аллергии происходят значительные изменения в Т-клетках, которые, как выяснилось, обладают рецепторами для гистамина, и у больных с аллергией, в отличие от здоровых лиц, нарушается функция этих рецепторов, в результате чего изменяется способность Т-лимфоцитов к розеткообразованию [52]. Что же касается механизма специфической гипосенсибилизации при использовании микробных аллергенов, то данные, которые могли бы быть использованы в этом случае, совсем незначительны. В последнее время удалось показать, что десенсибилизация микробными аллергенами представляет сложный процесс с включением механизмов клеточного и гуморального иммунитета [5].

Рассматривая механизм десенсибилизации, А. А. Богомолец ставит следующий вопрос: «Состоит ли десенсибилизация в уничтожении повышенной чувствительности, или же она приводит к еще большей активности клеток в отношении аллергена?» [6]. Не оставляет сомнений, что, выдвигая такой аспект проблемы, А. А. Богомолец подразумевал под словом активность не развитие еще более выраженной сенсibilизации, а качественно новое активное состояние клетки, в результате чего она приобретает способность подавлять сенсibilизацию. Современная аллергология предоставляет данные, подтверждающие такую возможность [5, 37].

Как ни удивительно, но уже в то время А. А. Богомолец считал возможным, обсуждая механизм десенсибилизации, говорить и о клеточных рецепторах, которые, как известно, стали доступны для изучения лишь в последнее десятилетие. Его следующий вопрос показывает, что рецепторный аппарат клетки, по-видимому, может включаться в процесс десенсибилизации: «Идет ли речь при десенсибилизации о том, что в первый момент исчезают рецепторы на клетках?» [6]. Современная аллергология значительным количеством данных подтверждает целесообразность такой постановки вопроса, однако пока она еще не дает на него определенного ответа.

Очень трудно охватить круг вопросов, интересовавших А. А. Богомольца в области аллергологии. И поэтому естественно, что многие из них, интересные и важные для современной аллергологии, в частности, касающиеся анафилактического шока, феноменов Артюса и Шварцмана, пассивной анафилаксии, неспецифического влияния на десенсибилизацию и др., к сожалению, не могут быть обсуждены в данной статье.

Однако хотелось бы отметить, что А. А. Богомолец опубликовал [8]. Ссылку на эту работу в литературе при обсуждении вопросов аллергии. Именно такой аспект вызывает некоторое удивление, так как в данном случае речь идет о специфическом клеточном процессе при аллергии, А. А. Богомолец рассуждал об опухоли клетки.

Наряду с этим в упоминании на очень интересный вопрос о сенсibilизации при сенсibilизации как туберкулезной злокачественной форме сифилиса клеток иммунокомпетентной опухоли. А. А. Богомолец рассуждал об опухолевом росте. Эти наблюдения позволяют подойти к вопросу об опухолевом росте на фоне сенсibilизации. Многие точки зрения по этому вопросу можно объяснить недифференцированного материала — отсечения аллергических заболеваний сопровождаются опухолевым процессом. Иммунно-аллергические заболевания, такие как бронхиальная астма, в том числе для роста опухоли, так как гистамина в организме и сам процесс оказывает влияние на функцию [4]. При аллергических заболеваниях онкологический фон может иметь отчетливо проявляются при этом типе и сопровождающейся сенсибилизацией медиаторов (гистамина, а также антагониста анафилаксии). В этом процессе, отрицательно влияющий интерес вызывает возможность индукции *IgE*. Несмотря на то, что представления о физиологической роли, существует обоснованная роль в защите против паразитов *IgE* в противоопухолевой защите. Мощные антитела, расщепляемые медиаторы могут стимулировать противоопухолевую функцию клетки, в результате стимулировать противоопухолевую функцию регуляции опухолевого роста. Активности при использовании антагониста для выяснения неспецифического иммунитета [40]. Поэтому неслучайно все больше работ, в которых патологии — рак и аллергия, индуцированными метилшока тормозится — данные, холи на аллергию. Обратное

Однако хотелось бы остановиться еще на одном вопросе. В 1936 г. А. А. Богомолец опубликовал статью под названием «Рак и аллергия» [8]. Ссылку на эту работу можно встретить и в современной литературе при обсуждении вопроса о частоте сочетаний опухолевого роста и аллергии. Именно такой аспект упоминания этой работы вызывает некоторое удивление, так как ее содержание свидетельствует о том, что в данном случае речь идет не об аллергических заболеваниях, а о специфическом клеточном противоопухолевом иммунитете, т. к., говоря об аллергии, А. А. Богомолец имел в виду сенсibilизацию антигенами опухолевой клетки.

Наряду с этим в упомянутой работе А. А. Богомолец обращает внимание на очень интересный факт — при таких инфекционно-аллергических заболеваниях как туберкулез, а также при такой инфекции как злокачественная форма сифилиса происходит резкое угнетение функций клеток иммунокомпетентной системы, что, как известно, рассматривалось А. А. Богомольцем как одна из главных предпосылок развития опухолевого роста. Эти наблюдения А. А. Богомольца в известной степени позволяют подойти к дискуссионному вопросу о частоте развития опухолевого роста на фоне аллергических заболеваний. Наличие различных точек зрения по этому вопросу [32] в значительной степени можно объяснить недифференцированным подходом к анализу соответствующего материала — отсутствием учета иммунологических особенностей аллергических заболеваний, которые в том или ином случае сопровождают опухолевый рост. Согласно нашим наблюдениям, инфекционно-аллергические заболевания, в частности, инфекционно-аллергическая бронхиальная астма, являются достаточно благоприятным фоном для роста опухоли, так как длительное персистирование микроорганизма в организме и сам факт развития сенсibilизации оказывают угнетающее влияние на функции клеток иммунокомпетентной системы [4]. При аллергических заболеваниях неинфекционного генеза иммунологический фон может иметь иные особенности, которые наиболее отчетливо проявляются при аллергии, протекающей по немедленному типу и сопровождающейся гиперпродукцией *IgE* и активным выделением медиаторов (гистамин, серотонин, медленно реагирующая субстанция анафилаксии). В этих условиях можно допустить наличие механизмов, отрицательно влияющих на опухоль. В этой связи заслуженный интерес вызывает возможный механизм, связанный с гиперпродукцией *IgE*. Несмотря на то, что до настоящего времени нет полного представления о физиологической роли этого класса иммуноглобулинов, существует обоснованная точка зрения, что они играют важную роль в защите против паразитов. Что же касается возможного участия *IgE* в противоопухолевой защите, то предполагается, что *IgE* как гомотитотропные антитела, расположенные на поверхности клетки, и выделяемые медиаторы могут взаимодействовать с антигенами опухолевой клетки, в результате чего последние приобретают способность стимулировать противоопухолевую защиту. Отсюда следует возможность регуляции опухолевого роста с помощью немедленной гиперчувствительности при использовании активной и пассивной кожной анафилаксии для выяснения некоторых вопросов противоопухолевого иммунитета [40]. Поэтому не случайно в последнее время начало появляться все больше работ, в которых объектами изучения стали два вида патологии — рак и аллергия. Было показано, что у мышей с опухолями, индуцированными метилхолантроном, развитие анафилактического шока тормозится — данные, которые свидетельствуют и о влиянии опухоли на аллергию. Обратное влияние показывают и работы, авторы ко-

торых отмечают, что увеличение активности гистаминазы — фермента, разрушающего гистамин, приводит к активации роста различных опухолей [25]. Все это свидетельствует о том, что аллергические заболевания могут служить естественной моделью для изучения некоторых механизмов противоопухолевого иммунитета. К этому следует добавить, что так как во многих случаях аллергические заболевания сопровождаются первичными или вторичными иммунодефицитами, в частности, дефицитом отдельных классов иммуноглобулинов, то это еще больше увеличивает интерес к изучению аллергии и рака, так как показано, что на различных этапах развития опухолей можно элиминировать из них определенный класс Ig [34]. Из этого, далеко не полного перечня фактов возможного влияния аллергических процессов на опухолевый рост, следует, что стремление исследователей изучать это влияние полностью оправдано. Уже сейчас можно говорить о том, что это влияние может иметь двойной характер — отрицательное — в результате угнетения функций клеток иммунокомпетентной системы при инфекционной аллергии и положительное — при аллергии, сопровождающейся развитием выраженной немедленной гиперчувствительности. И, несмотря на то, что как уже было сказано выше, А. А. Богомолец непосредственно не занимался изучением соотношения особенностей развития аллергии и опухолевого роста, можно с полным основанием говорить, что формирование первого положения — отрицательное влияние инфекционных процессов на опухолевый рост берет свое начало от А. А. Богомольца.

В послесловии к избранным трудам А. А. Богомольца Р. Е. Кавецкий пишет: «Его идеи в ряде проблем намного опережали уровень науки того времени и получали подтверждение лишь в последующих исследованиях» [16]. Выше была сделана попытка показать, что к числу таких проблем относится и аллергия, в области которой А. А. Богомолец во многом удалось опередить науку своего времени. Нет необходимости доказывать, что значение истинного научного предвидения не может исчерпываться несколькими десятилетиями. История науки богата такими примерами, и сегодня мы являемся свидетелями, как неисчерпаемы еще идеи Мечникова и Безредки в области аллергии и иммунитета. Это в равной степени относится к идеям и мыслям А. А. Богомольца в области аллергии. Более того, вопросы, поставленные А. А. Богомольцем несколько десятилетий назад, не только звучат так же остро, но с течением времени приобрели еще большую актуальность, ибо только современный уровень науки мог придать им необходимое звучание, позволил выделить различные аспекты, создал возможности для анализа и новых раздумий.

Резюмируя, можно с полным основанием говорить, что научное наследие А. А. Богомольца не утратило своей современности, что многие вопросы ждут ответа, и поэтому внимательное изучение этого наследия бесспорно будет способствовать дальнейшему развитию современной аллергологии.

Наука в этой области с каждым днем обогащается все новыми и новыми фактами, число которых, естественно, будет неизменно увеличиваться. В этой связи нельзя не обратиться к А. А. Богомольцу: «В этой торопливой погоне за новыми фактами часто не остается времени для того, чтобы оглянуться, оценить по достоинству уже известное и в этой критической оценке искать путей и указаний для дальнейших разработок» [7]. Хотелось надеяться, что опыт А. А. Богомольца в постановке вопросов на основе анализа накопленного материала станет традицией современной аллергологии.

А. А. BOGOMOLETZ
THE DEVELOPME

The paper deals with definition and predisposition to allergic diseases, the allergy immunity relations, etc.

R. E. Kavetsky Institute for Oncology
Academy of Sciences, Ukrainian SSR

С п и с

1. Адо А. Д. Общая аллергология.
2. Адо А. Д. Частная аллергология.
3. Бережная Н. М. Гиперчувствительность при инфекционных заболеваниях. С. 186—195.
4. Бережная Н. М., Бейко В. А., Петенных клітин, специфічна сенсибілізація при інфекційній алергії.— Фізiol. журн., 1977, № 3, с. 38.
5. Бережная Н. М., Бейко В. А., Мунуологические механизмы специализации инфекционной природы. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1977, № 3, с. 38.
6. Богомолец А. А. Сто лет науки и практики конференция с алергії. К., Изд-во АН УССР, 1956, т. 1, с. 1.
7. Богомолец А. А. Гипотезы и факты в патогенезе бронхиальной астмы. Науч. думка, 1958, т. 3, с. 295—300.
8. Богомолец А. А. Рак и аллергия. Науч. думка, 1958, т. 2, с. 579—584.
9. Богомолец А. А. Введение в учение об иммунитете. Науч. думка, 1958, т. 2, с. 444—470.
10. Богомолец А. А. Единство патологии и физиологии. Врач. дело, 1931, № 1, с. 1.
11. Богомолец А. А. Учение об иммунитете. Науч. думка, 1958, т. 3, с. 295—300.
12. Гушин И. С. Немедленная аллергия. Науч. думка, 1958, т. 3, с. 295—300.
13. Жихарев С. С. Значение нарастающей патологии в патогенезе бронхиальной астмы. Науч. думка, 1958, т. 3, с. 295—300.
14. Кавецкий Р. Е., Ойвин И. А. Аллергия. В кн.: Аллергия. Науч. думка, 1958, т. 3, с. 295—300.
15. Кавецкий Р. Е. Послесловие. Науч. думка, 1958, т. 3, с. 295—300.
16. Лернер И. П. Клиническая аллергия. Врач. дело, 1964, № 5, с. 38—40.
17. Лернер И. П. Аллергические заболевания. Науч. думка, 1958, т. 3, с. 295—300.
18. Лернер И. П., Ялут С. И., Голубович И. П. Физиология и патология. Физiol. журн., 1977, № 3, с. 38.
19. Петров Р. В. Иммунология и аллергия. Науч. думка, 1958, т. 3, с. 295—300.
20. Северова Е. Я. Специфическая аллергия. Науч. думка, 1958, т. 3, с. 295—300.
21. Федосеев Г. Б., Лаврова Т. П. Механизмы защиты и повреждения бронхов. Науч. думка, 1958, т. 3, с. 295—300.
22. Aas K. Clinical and experimental immunology. Int. Arch. Allergy Appl. Immun., 1977, № 3, с. 38.
23. Baker J., Houg R., Dick E., Roesen J. Allergy Clin. Immunol., 1977, № 3, с. 38.
24. Baylin S. Elevated histamine levels in the lung. New Engl. J. Med., 1977, № 3, с. 38.
25. Buckley R. Immunoreconstitution. Clin. Immunol. and Immunopath., 1977, № 3, с. 38.

N. M. Berezhnaya

A. A. BOGOMOLETZ TEACHING ON REACTIVITY AND
THE DEVELOPMENT OF MODERN ALLERGOLOGY

Summary

The paper deals with definition of the notion of allergy, with studies in constitution and predisposition to allergic diseases, mechanisms of allergic processes formation, the allergy immunity relations, etc.

R. E. Kavetsky Institute for Oncology Problems,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Список литературы

1. Адо А. Д. Общая аллергология. М.: Медицина, 1970. 543 с.
2. Адо А. Д. Частная аллергология. М.: Медицина, 1976. 511 с.
3. Бережная Н. М. Гиперчувствительность замедленного типа и формирование невосприимчивости при инфекционном процессе.— Успехи совр. биологии, 1978, № 1, с. 186—195.
4. Бережна Н. М., Бейко В. А., Евсеева Т. А. Функціональна активність імункомпетентних клітин, специфічна сенсibilізація та синтез іммуноглобулінів різних класів при інфекційній алергії.— Фізіол. журн., 1976, № 5, с. 666—670.
5. Бережная Н. М., Бейко В. А., Евсеева Т. А., Канивец М. П., Бидненко С. П. Иммунологические механизмы специфической гипосенсибилизации аллергических заболеваний инфекционной природы. Сообщение I. Гипосенсибилизация аутовакциной. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1979, № 4, с. 84—88.
6. Богомолец А. А. Сто питань з проблем алергії в сучасній патології і клініці: Збірник праць конференції з алергії. К., Вид-во АН УРСР, 1937, с. 5—17.
7. Богомолец А. А. Гипотезы и факты в учении об анафилаксии.— Избр. тр. Киев, Изд-во АН УССР, 1956, т. 1, с. 186—215.
8. Богомолец А. А. Рак и аллергия.— Укр. біохім. журн., 1936, 9, № 3, с. 531—533.
9. Богомолец А. А. Основные направления моих работ.— Избр. тр. В 3-х т. Киев: Наукова думка, 1958, т. 3, с. 295—305.
10. Богомолец А. А. Введение в учении о конституциях.— Избр. тр. В 3-х т. Киев: Наукова думка, 1958, т. 2, с. 579—730.
11. Богомолец А. А. Единство противоположностей в явлениях иммунитета и анафилаксии.— Врач. дело, 1931, № 15—16, с. 753—758.
12. Богомолец А. А. Учение об иммунитете.— Избр. тр. В 3-х т. Киев: Наукова думка, 1958, т. 2, с. 444—470.
13. Гуцин И. С. Немедленная аллергия клетки. М.: Медицина, 1976. 175 с.
14. Жихарев С. С. Значение нарушений метаболизма циклического аденозинмонофосфата в патогенезе бронхиальной астмы.— Терапевт. арх., 1977, 69, № 3, с. 131—135.
15. Кавецкий Р. Е., Ойвин И. А. Оксиредукционный потенциал крови при анафилактическом шоке.— В кн.: Аллергия. Из-во АН УССР, Киев, 1937, с. 168—177.
16. Кавецкий Р. Е. Послесловие — Избранные труды А. А. Богомольца. В 3-х т. Киев: Наукова думка, 1958, т. 3, с. 327—343.
17. Лернер И. П. Клиническая характеристика аллергических поражений миокарда.— Врач. дело, 1964, № 5, с. 38—45.
18. Лернер И. П. Аллергические заболевания дыхательного аппарата: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, Киев, 1967. 29 с.
19. Лернер И. П., Ялкуп С. И., Петровская И. А. Особливості імунітету при алергії.— Фізіол. журн., 1977, № 3, с. 380—386.
20. Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика. М.: Медицина, 1976. 336 с.
21. Северова Е. Я. Неспецифические реакции больных на лекарства. М.: Медицина, 1969. 250 с.
22. Федосеев Г. Б., Лаврова Т. Р., Жихарев С. С. Клеточные и субклеточные механизмы защиты и повреждения бронхов и легких.— Л.: Наука, 1980. 196 с.
23. Aas K. Clinical and experimental aspects standardization and purification of allergen.— Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 1975, 49, p. 44—54.
24. Baker J., Houg R., Dick E., Reed C. Asthma, IgA deficiency, and respiratory infections.— J. Allergy Clin. Immunol., 1976, 58, p. 713—721.
25. Baylin S. Elevated histaminase (diamine oxidase) activity in small-cell carcinoma of the lung.— New Engl. J. Med., 1975, 293, p. 1286—1288.
26. Buckley R. Immunoreconstitution.— Ped. Clin. N. Amer., 1977, 24, p. 313—328.
27. Buckley R., Mac Queen J., Ward F. HLA antigens in primary immunodeficiency diseases.— Clin. Immunol. and Immunopathology, 1977, 7, N 3, p. 305—310.

28. Busse W., Sosman J. Decrease H-2 histamine response of granulocytes of asthmatic patients.— *J. Clin. Invest.*, 1977, 59, p. 1080—1087.
29. Charley B. Local immunity in the pig respiratory tract. I. Cellular and humoral immune responses following swine influenza infection.— *Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur)*, 1977, 128B, p. 95—107.
30. Eskola J., Frey H., Molnar G., Soppi E. Biological rhythm of cell-mediated immunity in man.— *Clin. Exp. Immunol.*, 1976, 26, N 2, p. 253—257.
31. Flaherty J., Showell H., Becker E., Ward P. Neutrophil aggregation: effect of the time on sequence of addition of calcium, magnesium and chemotactic factors.— *Res.*, 1979, 25, N 1, p. 29—30.
32. Ford R. Primary lung cancer and asthma.— *Ann. Allergy*, 1978, 40, N 4, p. 240—243.
33. Giessen M., Homan W., van Kornebeek G. et al. Subclass typing of IgG antibodies formed by grass pollen—allergic patients during immunotherapy.— *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1976, 50, p. 625—640.
34. Goldrosen M. H., Dent P. B. Characterization of immunoglobulins eluted from hamster SV 40 tumors.— *Immunol. Communicat.*, 1977, N 6 (2), p. 133—147.
35. Grove D., Burston T., Wellby M. et al. Humoral and cellular immunity in asthma.— *J. Allergy and Clin. Immunol.*, 1975, 55, N 3, p. 152—163.
36. Hill R., Estensen R. Severe staphylococcal disease associated with allergic manifestation, hyperimmunoglobulinemia E and defective neutrophils chemotaxis.— *J. Lab. and Clin. Invest.*, 1976, 80, p. 5—12.
37. Hubscher T. Immune and biochemical mechanisms in the allergic disease of the upper respiratory tract: role of antibodies, target cells, mediators and eosinophils.— *Ann. Allergy*, 1977, 38, N 2, p. 83—90.
38. Hunninghake G. W., Fauci H. S. Immunological reactivity of the lung. IV. Effect of cyclophosphamide on alveolar macrophage cytotoxic effector function.— *Clin. Exp. Immunol.*, 1977, 27, p. 555—559.
39. Ishizaka K., Ishizaka T., Hernbrook M. Identification of gamma E-antibodies as a carrier of reaginic activity.— *J. Immunol.*, 1967, 99, N 2, p. 1187—1198.
40. Lynch N. R., Salomon J. C. Tumour-associated inhibition of immediate hypersensitivity reactions in mice.— *Immunology*, 1977, 32, p. 645—650.
41. (McDevitt H., Landy M.) Макдевитт Х., Лэнди М. Генетический контроль иммунного ответа. М.: Медицина, 1977. 384 с.
42. Miller G., Nussenzweig. Complements as a regulator of interactions between immune complexes and cell membranes.— *J. Immunol.*, 1974, 113, N 2, p. 464—469.
43. Moore J. Regulation of intracellular cGMP and cAMP levels in mouse lung fragments by disodium cromoglycate, β -adrenergic agonists, cholinergic activators and histamine.— *Res. Comm. Chemical Pathol. and Pharmacol.*, 1977, 17, N 4, p. 639—647.
44. Mue S., Ise T., Shibohara S. et al. Leucocyte adenosine triphosphatase activity in human bronchial asthma.— *Tohoku J. Exp. Med.*, 1976, 119, N 3, p. 257—264.
45. Mygind N., Bruun E. Clinical aspects of allergy and asthma.— *The second Charles Vlackey symposium.*— *Acta Allergol.*, 1976, 31, p. 337—340.
46. Puri S., Mathe A., Volicer L. Adenylate cyclase activity in heart and lung: effect of epinephrine and histamine in control and sensitized guinea pigs.— *Intern. Arch. Allergy and Appl. Immunol.*, 1976, 52, p. 331—334.
47. Rachalefsky G., Opeltz G., Mickey R. et al. Defective T cells function in atopic dermatitis.— *Allergy Clin. Immunol.*, 1977, 67, p. 569—576.
48. Sanfilippo F., Scott D. W. Carrier-specific unresponsiveness in reaginic antibody formation. II. Suppression of hapten and carrier responsiveness in presensitized rats.— *Cell. Immunol.*, 1977, 28, p. 427—442.
49. Shakib F., McLaughlan P., Stanworth D. et al. Elevated serum IgE and IgG₄ in patients with atopic dermatitis.— *Brit. J. Dermatol.*, 1977, 97, p. 59—64.
50. Strannegard O., Strannegard I.-L. In vitro differences between the lymphocytes of normal subjects and atopics.— *Clin. Allergy*, 1979, 9, N 4, p. 637—643.
51. Taylor W. A., Francis D., Sheldon D., Roitt I. The anti-anaphylactic actions of disodium cromoglycate, theophylline, isoprenaline and prostoglandins.— *Int. Arch. Allergy*, 1974, 46, p. 104—120.
52. Varpela E., Savilahti E., Lokki O. Serum immunoglobulin A in chronic bronchial inflammation.— *Scand. J. Resp. Dis.*, 1977, 58, p. 33—40.
53. Verhagen H., De Cock W., De Cree J. Histamine receptorbearing peripheral T-lymphocytes in patients with allergies.— *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1977, 59, p. 266—272.
54. Voisin G. Biological roles of rodent anaphylactic IgG₁ antibodies.— *Agents and Action*, 1976, 6, N 1—2—3, p. 5—15.
55. Youmans G. P. Relation between delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis.— *Ann. Review of Respir. Disease*, 1975, 111, N 2, p. 109—118

Институт проблем онкологии
АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
12.IV 1978 г.

УДК 611.018.1—547.962.9

РОЛЬ МЕЖКЛЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ СОЕДИ

Учение А. А. Богомольца о физиологической системе, ее функциях, явилось важнейшей основой для физиологической системы.

В последние десятилетия в физиологии человека и животных в области изучения возможностей в изучении углубленный анализ молекул и катаболизма входящих в состав тохимии, ультраструктуры в последнее время явно очевидна роль соединительной ткани как целостного организма, без чего невозможны низмы адаптации и патогенеза к классическому наследованию. В этих предвосхитил некоторые системного подхода: 1) незымающих элементы систем соединительной ткани; 2) элементов (клеток и компонентов) взаимодействия между ними процессов управления в регуляции, основанных на обмене.

Анализируя соединительную ткань, можно выделить следующие ее функции: 1) защищает ее от большинства заболеваний. Универсальный характер ее в организме проявляется в ее составе (подсистемой) всех систем соединительной ткани разнообразных органов и тканей: кожные покровы, фиброзная ткань, глаза, зубы и т. д. Все эти функции выполняются лишь количественно, а также с помощью микро- и макроархитектоники.

Многокомпонентность соединительной ткани как структурно-функциональной системы всех ее компонентов: клетки, например, клетки ретикулы, остеобласты и дендритные клетки, остеобласты, особенно растущие, ретикулы и функциональной а

УДК 611.018.1—547.962.9

А. Б. Шехтер

РОЛЬ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ И МЕЖТКАНЕВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Учение А. А. Богомольца о соединительной ткани как о единой физиологической системе, обладающей своеобразными и сложными функциями, явилось важнейшим этапом в истории изучения соединительной ткани.

В последние десятилетия в связи с резким расширением методических возможностей в изучении соединительной ткани преобладал углубленный анализ молекулярной и антигенной структуры, биосинтеза и катаболизма входящих в нее белков и углеводов, гистогенеза, гистохимии, ультраструктуры и функций отдельных элементов. Однако в последнее время явно ощущается необходимость анализа соединительной ткани как целостной функциональной системы и ее роли в организме, без чего невозможны дальнейшие успехи в раскрытии механизмов адаптации и патогенеза. В связи с этим резко возрос интерес к классическому наследию А. А. Богомольца, который в своих исследованиях предвосхитил некоторые основные принципы так называемого **системного подхода**: 1) необходимость исследования процессов, связывающих элементы системы с ее целями (в данном случае функциями соединительной ткани); 2) изучение не столько структуры самих элементов (клеток и компонентов межклеточного матрикса), сколько взаимодействия между ними, т. е. структуры системы; 3) исследование процессов управления в системе и, прежде всего, механизмов саморегуляции, основанных на обратных связях.

Анализируя соединительную ткань как функциональную систему, можно выделить следующие основные свойства, сочетание которых отличает ее от большинства других органных и тканевых систем организма. **Универсальный характер**, связан с широчайшим ее распространением в организме млекопитающих, где она является составной частью (подсистемой) всех без исключения органов и тканей. **Специализация** соединительной ткани состоит в том, что она формирует ряд разнообразных органных структур скелета (кости, хрящи, сухожилия), кожные покровы, фиброзные капсулы, клапаны сердца, сосуды, ткани глаза, зубов и т. д. Все эти разновидности соединительной ткани различаются лишь количественным соотношением структурных и химических элементов, а также особенностями их взаиморасположения, т. е. микро- и макроархитектоникой.

Многокомпонентность дополняется таким важным свойством соединительной ткани как **структурно-функциональная гетерогенность** практически всех ее компонентов. Это относится к 1) тканевой специализации клеток, например, клеток фибробластического (фибробласты, хондробласты, остеобласты и др.) или макрофагального ряда (гистиоциты, купферовские клетки, остеокласты, макроглия); 2) наличию в одной ткани, особенно растущей, клеток с различной степенью дифференцировки и функциональной активности: малодифференцированных, юных,

зрелых фибробластов и фиброцитов; моноцитондных (незрелых), активированных, гиперактивированных, распадающихся макрофагов и гигантских клеток; незрелых, зрелых и дегранулированных тучных клеток; 3) существованию среди зрелых клеток каждой популяции структурно-функциональных вариантов, являющихся продуктами различных линий дифференцировки либо временными функциональными формами клеток: например, среди фибробластов — коллагенобластов, миофибробластов (близких по структуре к гладкомышечным клеткам), фиброкластов (резорбирующих коллагеновые фибриллы); среди макрофагов — гемосидерофагов, эритрофагов, некрофагов и т. д. Гетерогенность клеточных элементов, возможность функциональной переориентировки зрелых клеток и различной направленности дифференцировки клеток-предшественников и малодифференцированных форм создают значительный функциональный резерв ткани, реализуемый при реакциях адаптации и патологических процессах. Это лежит в основе еще одного важнейшего свойства соединительной ткани — **высокой способности к адаптации**, что неоднократно подчеркивал А. А. Богомолец.

Гетерогенность всех клеточных и внеклеточных (коллагена и протеогликанов) компонентов соединительной ткани значительно увеличивает разнообразие содержащихся в них элементов и связей между ними, что сочетается с важнейшим кибернетическим принципом сложных систем — «принципом необходимого разнообразия», по которому число различных взаимодействующих элементов должно быть больше числа возможных функций системы. В деятельности соединительной ткани проявляется также «принцип антагонистов» — наличие элементов с противоположными функциями, например, коллагеновых и эластических волокон, макрофагов и фибробластов, а также возможность антагонистических функций в одном элементе (выработка гепарина и гистамина в тучной клетке, продукция фибробластом коллагена и коллагеназы, возможность фагоцитоза коллагеновых фибрилл фибробластом). Реализуется также «принцип дублирования» (например, фагоцитоз осуществляется макрофагом, нейтрофилом и фибробластом; продукция коллагеназы, колонийстимулирующего фактора, фактора роста фибробластов несколькими типами клеток), что в целом повышает «надежность» функционирования системы. Все эти особенности значительно расширяют возможности саморегулирования системы и разнообразных ответов на внешние и внутренние стимулы.

Важнейшим свойством соединительной ткани как системы является ее **полифункциональность**, отражающая ее роль как регулятора гомеостаза в органе и организме. Как известно, А. А. Богомолец различал трофическую, пластическую, защитную и механическую (опорную) функции соединительной ткани. В настоящее время каждая из названных функций получила значительно более полное обоснование. Кроме того к ним прибавилась еще одна обнаруженная в последние годы важная функция соединительной ткани — морфогенетическая. Следует подчеркнуть, что каждая из общих функций системы не просто складывается из функций отдельных элементов, а **реализуется в результате взаимодействия этих элементов (клеток и межклеточных компонентов) между собой**.

Морфогенетическая (структурообразовательная) функция соединительной ткани наиболее интенсивно проявляется в эмбриональном периоде развития и при регенерации, благодаря сложному мезенхимо-эпителиальному и мезенхимо-мышечному взаимодействию. Накопилось большое число экспериментальных данных о том, что рост и дифференцировка эпителия глаза, почки, печени, поджелудочной, слюнной и мо-

лочной желез, кожи, а также ствия их с мезенхимой. При ные межклеточные контакты цитами, макрофагами, тучнь биторы. Важнейшую роль и который, как теперь выясняе рост и дифференцировку ра вопрос об информативно-ре вається с гетерогенностью это органе и смене изомолекуля всего онтогенеза.

Следует отметить, что в процессов происходит дез взаимодействия, нарушение стромы и эпителия, поломк мов обратных связей. Стром от паренхимы, жертвуя в це ведет к развитию необра которым строма может про ренхиме.

Трофическая (метаболическая) функция соединительной ткани весьма разнообразна и опре веществ, а также в белков метаболизме. Эта функция клеток и межклеточных ко ми. Из межклеточных ком роль играют протеогликань мембран (IV типа), опре димость, причем гликозаминс ные вещества. Коллагенов ную роль, а также роль «и ких частиц».

Клетки играют главну тельной ткани, что связан щать и депонировать белки монов, витаминов, простаг различные ионы. Это относ клеткам, а лимфоциты сек на обменные функции друг

Защитная (барьерная) функция соединительной ткани проявляется в создании механического клетчатка), органов (фибр (гликозаминогликаны и д гранулоцитов, фибробласт ных чужеродных веществ действием макрофагов, ли тучных клеток и фибробл реакцией соединительной неразрывно связанное с од ция и организация так же проявлением защитной фу ных регуляторных механиз воспаления и необратимом

Биомеханическая функция соединительной ткани проявляется в том, что из нее сформиро

лочной желез, кожи, а также мышечной ткани зависят от взаимодействия их с мезенхимой. При этом имеют значение как непосредственные межклеточные контакты, так и секретируемые клетками (лимфоцитами, макрофагами, тучными и фибробластами) индукторы и ингибиторы. Важнейшую роль играют протеогликаны и особенно коллаген, который, как теперь выясняется, обладает регулирующим влиянием на рост и дифференцировку различных тканей. В связи с этим ставится вопрос об информативно-регулирующей роли коллагена, что связывается с гетерогенностью этого белка в разных органах и даже в одном органе и смене изомолекулярного состава (типов) коллагена во время всего онтогенеза.

Следует отметить, что в случаях далеко зашедших патологических процессов происходит дезинтеграция паренхиматозно-стромального взаимодействия, нарушение координации между клеточными системами стромы и эпителия, поломка сложившихся ауторегуляторных механизмов обратных связей. Строма в этих случаях как бы «отмежевывается» от паренхимы, жертвуя в целях самообеспечения интересами органа, что ведет к развитию необратимого прогрессирующего цирроза, при котором строма может проявлять агрессивность по отношению к паренхиме.

Трофическая (метаболическая) функция соединительной ткани весьма разнообразна и определяется участием в диффузии питательных веществ, а также в белковом, углеводном, липидном и водно-солевом метаболизме. Эта функция также обеспечивается взаимодействием клеток и межклеточных компонентов между собой и с другими тканями. Из межклеточных компонентов в транспорте веществ ведущую роль играют протеогликаны основного вещества и коллаген базальных мембран (IV типа), определяющие сосудистую и тканевую проницаемость, причем гликозаминогликаны функционируют и как ионообменные вещества. Коллагеновые волокна, по-видимому, играют барьерную роль, а также роль «направляющих каналов» для движения мелких частиц.

Клетки играют главную роль в метаболической функции соединительной ткани, что связано с их способностью продуцировать, поглощать и депонировать белки, липиды и углеводные соединения, ряд гормонов, витаминов, простагландинов, циклических нуклеотидов, воду и различные ионы. Это относится к фибробластам, макрофагам и тучным клеткам, а лимфоциты секретируют вещества (лимфокины), влияющие на обменные функции других клеток.

Защитная (барьерная) функция соединительной ткани проявляется в создании механического барьера для организма (кожа, подкожная клетчатка), органов (фиброзные капсулы, серозные оболочки) и клеток (гликозаминогликаны и др.); фагоцитарной активности макрофагов, гранулоцитов, фибробластов и эпителия в отношении эндо- и экзогенных чужеродных веществ и иммунной защите с кооперативным взаимодействием макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток и участием тучных клеток и фибробластов. В патологии трафаретной защитной реакцией соединительной ткани на повреждение является воспаление, неразрывно связанное с одним из видов иммунного ответа. Инкапсуляция и организация так же, как считал и А. А. Богомолец, являются проявлением защитной функции соединительной ткани «Полом» сложных регуляторных механизмов защитных реакций ведет к хронизации воспаления и необратимому склерозу.

Биомеханическая функция соединительной ткани обеспечивается тем, что из нее сформирован опорно-двигательный аппарат и «каркас»

паренхиматозных органов. Ведущую роль в осуществлении этой функции играют коллагеновые волокна, обладающие наибольшей прочностью ввиду своего уникального строения: спиралеобразного сплетения элементов на всех уровнях структуры (трехспиральной молекулы, первичного филамента, протофибрилл, субфибрилл, волокон и пучков). Эластичность (способность к обратимой деформации) определяется эластическими волокнами. Количественное соотношение и способ взаимодействия коллагеновых, эластических волокон, протеогликановых комплексов и структурных гликопротеинов определяют оптимальное соотношение прочностных и упруго-эластических свойств ткани. В полном соответствии с характером, величиной и направлением механической нагрузки находится и архитектура ткани (способ плетения волокон и клеток).

Влияние клеток на механическую функцию в основном (кроме гладких мышц сосудов и миофибробластов) является опосредованным, причем ключевую роль в этом играют фибробласты. Синхронизируя на разных этапах и координируя в пространстве продукцию коллагена, эластина, протеогликанов и гликопротеинов, а также ферментов внеклеточной модификации этих веществ и их катаболизма, фибробласты регулируют формирование единого межклеточного матрикса с уникальной для каждой разновидности соединительной ткани структурой.

В основе *репаративной (пластической) функции* соединительной ткани лежит ее высочайшая способность к адаптации. В отличие от высокодифференцированных тканей она реализуется не только в функциональной адаптации клеток, но и в миграции и пролиферации клеток-предшественников и выработке пластических субстанций. Благодаря этим качествам, соединительная ткань не только воспроизводит себя (заживление ран), но и участвует в заместительной регенерации других органов. В регуляции роста соединительной ткани важную роль играют ауторегуляторные процессы на основе обратной связи между распадом и синтезом коллагена, реализующиеся путем взаимодействия между клетками (прежде всего макрофагами и фибробластами), а также клетками и коллагеном. Нарушение механизмов ауторегуляции и нейро-эндокринного контроля ведет к развитию склероза или к незаживающим ранам и язвам.

Регуляция состава и перечисленных функций соединительной ткани обеспечивается оптимальным сочетанием внутритканевой (тактической, «горизонтальной») регуляции, основанной на кооперативном взаимодействии между всеми клеточными и неклеточными компонентами, и центральной, построенной по иерархическому принципу (стратегической, «вертикальной») нейро-эндокринной регуляции.

С этой точки зрения нами развиты представления о всех (а не только тучных) клетках соединительной ткани как о локальных короткодистантных регуляторах своего микроокружения (функционального элемента, микрорайона или региона). Регулирующая роль осуществляется благодаря обратной связи клеток с клетками своего вида (внутрипопуляционное взаимодействие), другими клетками соединительной ткани (межпопуляционное взаимодействие), паренхиматозными клетками, межклеточными компонентами и микроциркуляторным руслом.

Такие взаимодействия под контролем центральных механизмов регулируют численность, качественный состав и интенсивность функций каждой из клеточных популяций, координируют их деятельность и интегрируют всю систему соединительной ткани в единое целое, обуславливая ее адаптацию при физиологических сдвигах и патологических процессах.

Взаимодействие между растворимых медиаторов: макрофагов, фиброкинов — медиаторов тучных клеток; 1) локальные, синтезирующиеся на специфические, имеющие в них, и неспецифические (лизоцим, фибронектин, кис и др.); 2) путем межклеточное вещество, тесно связанное «предъявляется» клетке-мишденых» медиаторов (коллагеноканов), которые помимо структурно-регулирующее тельной ткани; 4) с помощью (пептидов, аминокислот, РН

В результате тесной в ткани воздействие на любые лами, в том числе патогены в результате которых соедин система. Изложенная концеп патологии соединительной регенерации, системных заб

I Московский
медицинский институт

THE ROLE OF CELL-CELL IN THE PHYSIOLOGIC

The functional system of the connective tissue is characterized by its broad representation within the organism and functional heterogeneity. The ability for adaptation and polyfunctional activity (morphogenetic, trophic, protective, etc.) is realized by the interaction of various cell types and extracellular matrix components. These interactions are based on feedback mechanisms and are regulated by both local and systemic factors. The functional system of the connective tissue is characterized by its broad representation within the organism and functional heterogeneity. The ability for adaptation and polyfunctional activity (morphogenetic, trophic, protective, etc.) is realized by the interaction of various cell types and extracellular matrix components. These interactions are based on feedback mechanisms and are regulated by both local and systemic factors.

The 1st Medical Institute, Moscow

Взаимодействие между клетками осуществляется: 1) с помощью растворимых медиаторов: лимфокинов, монокинов — медиаторов макрофагов, фиброкинов — медиаторов фибробластов, лаброкинов — медиаторов тучных клеток; они делятся на циркулирующие в крови и локальные, синтезирующиеся в незначительных количествах, а также на специфические, имеющие специальные рецепторы на клетках-мишенях, и неспецифические (простагландины, циклические нуклеотиды, лизоцим, фибронектин, кислые гидролазы, нейтральные протеазы и др.); 2) путем межклеточных контактов, при которых эффекторное вещество, тесно связанное с мембраной клетки, непосредственно «предъявляется» клетке-мишени; 3) посредством нерастворимых «твердых» медиаторов (коллагена, структурных гликопротеинов, протеогликанов), которые помимо структурной роли оказывают важнейшее информационно-регулирующее влияние на клетки паренхимы и соединительной ткани; 4) с помощью продуктов распада клеток и коллагена (пептидов, аминокислот, РНК, ДНК, нуклеотидов, фосфолипидов и др.).

В результате тесной взаимосвязи всех элементов соединительной ткани воздействие на любой из них внешними или внутренними стимулами, в том числе патогенными, неизбежно включает каскад реакций, в результате которых соединительная ткань реагирует как целостная система. Изложенная концепция представляется важной для анализа патологии соединительной ткани: воспаления, склероза, патологической регенерации, системных заболеваний и т. д.

И Московский
медицинский институт

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.

A. B. Shekhter

THE ROLE OF CELL-CELL AND TISSUE-TISSUE INTERACTIONS IN THE PHYSIOLOGICAL SYSTEM OF THE CONNECTIVE TISSUE

Summary

The functional system of the connective tissue differs from that of other tissues by its broad representation within organism, specialization of different forms, structural and functional heterogeneity of all the cellular and extracellular components, a high ability for adaptation and polyfunctionality. All the functions of the connective tissue (morphogenetic, trophic, protective, biomechanical and reparative) as well as its pathological processes are realized by means of cell-cell, collagen-cell and mesenchyme-epithelial interactions based on feedback reactions. Interactions are realized by soluble mediators (lymphokins, monokins, fibrokins and labrokins), insoluble mediators (collagen, fibronectin, proteoglycans), direct cell-cell contacts, products of collagen and cell degradation. All the cells of the connective tissues are short-distance regulators of its microenvironment.

The Ist Medical Institute, Moscow

УДК 612.116.3

Н. А. Федоров, Б. Е. Мовшев

ТЕОРИЯ А. А. БОГОМОЛЬЦА О КОЛЛОИДОКЛАЗИИ В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ И ЕЕ СОВРЕМЕННОЕ РАЗВИТИЕ

Важнейшим вкладом А. А. Богомольца в трансфузиологию явилось создание нового направления — изучения механизма действия переливания крови. Многообразие эффектов гемотрансфузии, которое долгое время было камнем преткновения различных теорий, Богомolec пытался количественно объяснить с позиций учения о коллоидоклазии.

Впервые понятие коллоидоклазии (от греч. *clasis* — разрушение) было введено в клиническую медицину в 1913 г. Видалем [29]. Представление о коллоидоклазии белков крови как ведущем факторе в патогенезе аллергии и анафилаксии получило в свое время широкое распространение и поддержку.

Анализ коллоидоклазии как основы всех серологических реакций послужил для Богомольца отправным пунктом учения о физико-химических изменениях крови и клеток реципиента после гемотрансфузии. Изучая повторные трансфузии гомологичной плазмы, Богомolec подверг критике механистическое объяснение анафилактического шока эмболией капилляров и выдвинул на первый план значение химических изменений в коллоидах клеток. Обязательными явлениями, свойственными процессу взаимодействия белков сенсibilизированного организма с проникшим внутрь клетки анафилактогеном, он считал адсорбцию, коллоидоклазию и флокуляцию [3]. Таким образом, вначале взгляды Богомольца на гемотрансфузию находились в русле наиболее распространенной в то время теории анафилаксии [2].

Сравнивая характер патологических реакций при гетеропротениотерапии и гомогемотрансфузии, Богомolec отмечал преимущество гомокрови которая, по его словам, «отличается меньшей степенью несовместимости». Основанием для такого вывода послужили стимулирующий эффект гемотрансфузии, гипопротениемия, развивающаяся в ответ на переливание крови, и явление блокады клеток собственными составившимися белками.

А. А. Богомolec увидел в переливании крови «способ для стимуляции освобождения организма от старых белков». «При коллоидоклазическом шоке... нарушение электроколлоидального равновесия вызывает выпадение и последующее разрушение наиболее старых и потому наименее устойчивых белковых мицелл. Переливание крови равносильно... омолаживающему влиянию на клетку» [3]. В этот период представление о коллоидоклазическом шоке как о *primum movens* реакции реципиента на введение донорской крови Богомolec связывал с проблемой старения организма. Экспериментальные наблюдения стимулирующего эффекта гемотрансфузии были объяснены освобождением организма от шлаков [15].

Поскольку эффект стимуляции после переливания возникал не всегда, Богомolec предположил, что это связано со степенью несовместимости крови донора и реципиента. «Несовместимая кровь... оказы-

вает гораздо более грубое действие реципиента. В процессе коллоидности крови и клеточной плазмы, а разрушительный для опень разрушительного действия Богомolec пытался количественно не стимулирующего эффекта. Происходит столь значительно в состоянии справиться с разблюдается.

Дальнейшие исследования рующем эффекте гемотрансфузо старением во многом преуния, Богомolec сумел прийти цессов, лежащих в основе дей

В 1931 г. А. А. Богомolec ческой идентичности белков дидоклазического шока, имея славливает несовместимость А. А. Богомольца не было то четверть века спустя прямы белков было доказано, что р следовательно аминокисл

Намечая широкую прог А. А. Богомolec подчеркивал чения функций клеток, но пр множения. Усиление функций он, наблюдается во всех фи специфического характера.

Под руководством А. А. ментальных и клинических представления о коллоидокл гической реакции организма

Уменьшение содержания логичной крови [13], повы ента за счет белков с наиме лительно-восстановительного другие факты рассматрива ческих изменений в результа

Основные положения А. А. Богомольцем на I (Е по переливанию крови. До ние и поддержку. Под не впервые поднял вопрос о заметил, что несовместимой индивидуумов, и что полн вообще не может быть. Та принцип индивидуальных би и подчеркнута необходимост

Новый аспект теории лений сенсibilизации и де правильное, с современной тов повторных гемотрансфу токах теории лежало набл

вает гораздо более грубое действие на белковые мицеллы организма реципиента. В процесс коллоидоклазии вовлекаются и полноценные элементы крови и клеточной плазмы и он приобретает уже не очистительный, а разрушительный для организма характер» [3]. Связывая степень разрушительного действия трансфузии с несовместимостью крови, Богомолец пытался количественно оценить коллоидоклазию по величине стимулирующего эффекта. Так, при переливании чужеродной крови происходит столь значительное повреждение белков, что организм не в состоянии справиться с разрушением, и эффекта стимуляции не наблюдается.

Дальнейшие исследования показали, что представления о стимулирующем эффекте гемотрансфузий и их значение как средства борьбы со старением во многом преувеличены. Однако, развивая эти положения, Богомолец сумел прийти к глубокому и верному пониманию процессов, лежащих в основе действия переливания крови.

В 1931 г. А. А. Богомолец выдвинул постулат «о значении химической идентичности белков донора и реципиента» в развитии коллоидоклазического шока, имея в виду, что именно различие белков обуславливает несовместимость крови при переливании. Это предвидение А. А. Богомольца не было тогда обосновано никакими фактами. Лишь четверть века спустя прямыми исследованиями первичной структуры белков было доказано, что различия между белками определяются последовательностью аминокислот в полипептидных цепях.

Намечая широкую программу исследований по коллоидоклазии, А. А. Богомолец подчеркивал необходимость изучения всех без исключения функций клеток, но прежде всего функции питания, роста и размножения. Усиление функций под влиянием трансфузии крови, считал он, наблюдается во всех физиологических системах в направлении их специфического характера.

Под руководством А. А. Богомольца был выполнен ряд экспериментальных и клинических исследований, в которых были развиты представления о коллоидоклазии как составной части сложной биологической реакции организма на введение донорской крови.

Уменьшение содержания белков в плазме после переливания гомологичной крови [13], повышение альбумин/глобулинового коэффициента за счет белков с наименьшей дисперсностью [12], снижение окислительно-восстановительного потенциала крови и тканей [6] — эти и другие факты рассматривались как подтверждение коллоидоклазических изменений в результате переливания крови.

Основные положения теории коллоидоклазии были доложены А. А. Богомольцем на I (Рим, 1935) и II (Париж, 1937) конгрессах по переливанию крови. Доклад советского ученого встретил понимание и поддержку. Под несомненным влиянием Богомольца Симонен впервые поднял вопрос о несовместимости плазмы крови. Богомолец заметил, что несовместимой является и клеточная протоплазма разных индивидуумов, и что полной совместимости белков при переливании вообще не может быть. Таким образом, был сформулирован общий принцип индивидуальных биохимических особенностей строения живого и подчеркнута необходимость подробного изучения явлений несовместимости.

Новый аспект теории коллоидоклазии был связан с анализом явлений сенсibilизации и десенсibilизации [4]. В этой работе получили правильное, с современной точки зрения, объяснение результаты опытов повторных гемотрансфузий, выполненные в конце 20-х годов. В истоках теории лежало наблюдение эффектов, которые возникали вслед-

ствие повторных переливаний совместимой по групповым клеточным факторам крови. По-видимому, соответствующие эффекты были обусловлены иммунной реакцией между антигенами детерминантами плазменных белков и образующимися против них антителами.

Введенное Богомольцем понятие «активной белковой сенсibilизации при переливании крови» отражает его представления о существовании групповых факторов плазменных белков, ответственных за формирование реакции организма при повторных переливаниях. Лишь много позже были экспериментально обнаружены генотипические антигенные маркеры иммуноглобулинов [27].

Взгляды Богомольца на коллоидоклазию никогда не были застывшими, раз навсегда заданными. Все новые данные науки Богомолец неизменно пропускал через призму своей теории, что в конце концов позволило расширить определение коллоидоклазии: «При коллоидоклазическом шоке, наступающем в крови и клетках организма при переливании крови, нарушение электроколлоидального равновесия приводит к выпадению и дальнейшему ферментативному разрушению в клеточной протоплазме и в крови наиболее старых и потому наименее стойких белковых мицелл... Идеально совместимая кровь реципиента и донора, не дающая коллоидоклазической реакции, может встретиться как редкое исключение» [5].

Теория А. А. Богомольца оказалась очень плодотворной и стимулировала научный поиск во многих направлениях. Одно из них развивалось в цикле физико-химических исследований при гемотрансфузиях.

Копачевский впервые указал на нестабильность коллоидов после переливания крови [28]. Изменение коллоидного равновесия при этом сопровождается повышением поверхностного натяжения, снижением вязкости сыворотки, изменением электрического заряда глобулинов.

Установлено изменение коллоидно-осмотического давления при непосредственном смешивании *in vitro* сыворотки, плазмы и крови различных животных [9]. В большинстве случаев наблюдается снижение коллоидно-осмотического давления смеси по сравнению с исходными образцами. Эффект возникает при смешивании плазмы или крови различных животных и несколько реже — при смешивании сывороток. Результаты опытов были расценены как следствие уменьшения степени дисперсности белков плазмы после смешивания *in vitro*. Образование в смеси более грубых частиц белка рассматривалось как важное экспериментальное подтверждение взглядов Богомольца на механизм действия гемотрансфузии в условиях *in vivo*.

Новейшими по тому времени методами были изучены [25] те свойства плазмы реципиента, которые являются функцией размеров белковых частиц: рассеяние и поглощение света, вязкость и поверхностная активность раствора, подвижность частиц в электрическом поле. В эксперименте ставилась задача сравнить состояние белков плазмы реципиента после переливания крови (опыты *in vivo*) и при смешивании плазмы донора и реципиента в пробирке (опыты *in vitro*). Результаты проведенного исследования оказались весьма убедительными. Во-первых, авторы, по-видимому, впервые указали на значение объемных соотношений крови донора и реципиента, взятой для смешивания или переливания. При смешивании *in vitro* «в трансфузионном объемном соотношении» (донор-реципиент 1:10) коэффициент поглощения света заметно не изменялся по сравнению с теоретически рассчитанной величиной. Найденные различия не выходят за пределы ошибки метода (в среднем около 10 %) и не зависят от характера системы — гомологичной (смесь плазмы собак) или гетерологичной (смесь плазмы козы

и собаки). Значительное увеличение происходит в том случае, если и донорская и реципиентская плазмы гетерологичны. При этом в гетерологичной смеси обнаруживаются чаще (в во-дородной) (в двух опытах из во-дородной) плотности смеси было рас-сечением вследствие взаимодей-ствия плазмы и более сильной ми. На основании измерения шивания *in vitro* авторы при взаимодействии касаются п а не степени гидратации.

Были исследованы [8] при введении животным-реципиентам донорской плазмы. При этом установ-лено, что деградация и времени от степени чужеродности пе-риципиента возникают. кролика, козы, быка. В кон-гичной крови или смешиван-существенно не изменялись.

А. А. Богомолец обраща-ет внимание на направление иссле-довательства физиологическо-переливания крови.

Рассматривая гемотранс-фузионную теорию, А. А. Богомолец различает физиоло-гическое функциональное сос-тояние белков сыворотки реци-пиента больных злокачественными заболеваниями. степень анаэробного глико-лиза лейкоцитов и опсонический остомированных собаках бы-козы и печеночного гликоге-явления сопровождались по-цией жира печени.

До настоящего времени периментально-клинических тического вклада А. А. Бог-омольца механизмы гемотранс-фузии идеи Богомольца опере-живают теорию серьезно зат-раченных методов исследова-ния гемотрансфузионных р-

Даже принимая во вни-мание эффект гемотранс-фузии в главном: действительно, в переливании лежит химичес-кое молекул разных организмов-ковых взаимодействиях как-тают ныне принципиальное-ство оценить представления-научной аргументации и к-решенные проблемы.

и собаки). Значительное увеличение коэффициента поглощения происходит в том случае, если исследуется смесь равных объемов плазмы. При этом в гетерологичной системе коллоидоклазические изменения обнаруживаются чаще (в восьми опытах из десяти), чем в гомологичной (в двух опытах из восьми). Во-вторых, увеличение оптической плотности смеси было расценено как проявление белковой несовместимости вследствие взаимодействия белков одной плазмы с белками другой плазмы и более сильного рассеяния света укрупненными частицами. На основании измерения вязкости образцов плазмы до и после смешивания *in vitro* авторы пришли к выводу, что изменения белков при взаимодействии касаются преимущественно степени их дисперсности, а не степени гидратации.

Были исследованы [8] количественные показатели белков крови при введении животным-реципиентам гетеро- или гомологичной крови доноров. При этом установлено различие структурной вязкости, степени дегидратации и времени желатинизации белков крови в зависимости от степени чужеродности переливаемой крови: наибольшие изменения белков реципиента возникали при введении гетерокрови — собаке от кролика, козы, быка. В контрольных опытах — при введении гомологичной крови или смешивании крови *in vitro* — белковые показатели существенно не изменялись по сравнению с исходными до опыта.

А. А. Богомолец обращал самое пристальное внимание на физиологическое направление исследований по теории коллоидоклазии, на доказательство физиологической активации органов и систем в условиях переливания крови.

Рассматривая гемотрансфузионные реакции с позиций коллоидоклазической теории, А. А. Богомолец и его ученики исследовали состояние различных физиологических функций, а также корреляцию между функциональным состоянием органов и тканей и характеристикой белков сыворотки реципиента. Под влиянием гемотрансфузии у больных злокачественными новообразованиями временно уменьшалась степень анаэробного гликолиза, возрастала фагоцитарная активность лейкоцитов и опсонический индекс сыворотки [14]. В опытах на ангиостомированных собаках было установлено усиление утилизации глюкозы и печеночного гликогенолиза при изогемотрансфузии [20]. Эти явления сопровождались повышением основного обмена и мобилизацией жира печени.

До настоящего времени сохраняется значение как результатов экспериментально-клинических наблюдений, так и особенно идейно-теоретического вклада А. А. Богомольца в становление и разработку проблемы механизма гемотрансфузий. Без преувеличения можно сказать, что идеи Богомольца опередили свое время. Однако дальнейшее развитие теории серьезно затруднялось отсутствием тонких инструментальных методов исследования, а также ввиду многообразия и сложности гемотрансфузионных реакций.

Даже принимая во внимание переоценку Богомольцем стимулирующего эффекта гемотрансфузий, следует признать его прозорливость в главном: действительно, в основе несовместимости белков крови при переливании лежит химически обусловленная индивидуальность макромолекул разных организмов, действительно, представления о межбелковых взаимодействиях как основе гемотрансфузионных реакций получают ныне принципиальное подтверждение. Настало время по достоинству оценить представления Богомольца, осмыслить их на основе строго научной аргументации и контраргументации, открыто указать на нерешенные проблемы.

В настоящее время исследования по механизму действия переливания крови развиваются преимущественно в тех самых направлениях, которые наметил А. А. Богомольц. Анализ клинического направления выходит за рамки данной статьи и требует специального освещения. Поэтому мы кратко остановимся на двух других направлениях исследований — изучении физиологических и физико-химических механизмов гемотрансфузионных реакций.

Особенно значительные успехи были достигнуты в изучении функциональных изменений в организме реципиента после переливания гомологичной донорской крови. Итогом подробного анализа этих изменений явилась концепция двухфазного действия гемотрансфузии [22]. Кратковременная первая фаза, имеющая патологическую направленность, не всегда выражена клинически, но обязательно выявляется с помощью лабораторных методов исследования. Для второй фазы более характерны защитно-приспособительные реакции. Соотношение между фазами определяется исходным состоянием организма реципиента, объемом переливаемой крови, степенью совместимости крови донора и реципиента.

Эти экспериментальные данные получили полное подтверждение при анализе клинических реакций на гемотрансфузию [1].

Логическим развитием физиологического направления в учении о механизме действия переливания крови явилось исследование синдрома массивных трансфузий, вызываемого переливанием больших объемов гомологичной крови [23, 26].

Эта модель с характерными функциональными нарушениями всех органов и систем (кровь, кровообращение, гемостаз, иммунная система, печеночно-почечная система дезинтоксикации, белковая система крови) представляет несомненный интерес как крайнее выражение гемотрансфузионных реакций.

Разнообразные нарушения вегетативных функций, свойственные симптомокомплексу массивных трансфузий, возникают, несмотря на подбор доноров согласно правилам изоэрологии и совместимости крови донора и реципиента по групповым антигенам эритроцитов. В связи с этим было высказано предположение, что одной из причин несовместимости при переливании является генетически обусловленная гетерогенность плазменных белков донора и реципиента и взаимодействие макромолекул в сосудистом русле [24].

Эта точка зрения является дальнейшим развитием теории Богомольца, считавшего, что укрупненные белковые комплексы «...несомненно могут приводить... к весьма серьезным изменениям функционального состояния организма» [4].

Преемственность идей и последовательная разработка научного наследия А. А. Богомольца по кардинальному вопросу трансфузиологии — о механизме действия переливания крови — получили отражение в исследованиях отдела патологической физиологии Центрального института гематологии и переливания крови.

В настоящем сообщении мы хотели бы привлечь внимание к анализу изменений в белковой системе, возникающих при переливании гомологичной крови, а именно к явлению макропротеинемии при синдроме массивных трансфузий [16].

Количественный анализ функции макромолекулярных белков выполнен в экспериментах на собаках в условиях переливания массивных доз гомологичной крови. С помощью дисперсионного и факторного анализа изучали влияние срока опыта, реактивности животных, состава препарата, совместимости крови и донора и реципиента, а также ха-

рактера экспериментальной плазмы реципиента.

Установлено, что при переливании крови закономерно развиваются фракции. Если подопытный (50 мл/кг массы), то последствие переливания не приводит к нормализации, напротив, еще больше увеличивается потеря, почти полностью нормализуется.

На основании проведенных исследований, что наибольшее значение имеет несовместимость переливания, влияние этого фактора на исход опыта в условиях гиперволемии с падением артериального давления.

Фактор несовместимости крови и в условиях нормального переливания, развивающейся без осложнений, в этом случае уровень выработки незначителен, а увеличение G-фракции.

В меньшей степени по сравнению с экспериментальной моделью другие факторы. Индивидуальные различия в составе препаратов, влияют на вариабельность уровня изучаемого признака. Ранние сроки опыта, а так же гомологичной крови.

Полученные данные по влиянию о механизме возникновения всего следует отметить за явления после острой кровопотери фактора. Вместе с тем реакция белковой системы, но еще более усиливается в условиях переливания. Принципиальное значение переливания донора и реципиента по плазменным факторам, в белковой системе, переливания фракций к средне- и крупным фракциям, переливание внутренней перестройки белка *de novo*. Сравнительно экспериментальным моделям, на которых эффекты, на которые сосудистой стенки, действие физико-химических явлений, белковых молекул. Последствием образования белковых макромолекул.

Значение физико-химических факторов, подтверждается опытами *in vivo* от разных животных, выражается в относитель-

рактера экспериментальной модели на уровень М-фракции белков плазмы реципиента.

Установлено, что при переливании массивных доз гомологичной крови закономерно развивается увеличение макромолекулярных белковых фракций. Если подопытные животные перенесли кровопотерю (50 мл/кг массы), то последующее переливание гомологичной крови не только не приводит к нормализации состояния белковой системы, но напротив, еще больше увеличивает уровень М-фракции. В отличие от этого переливание аутологичной крови животным, перенесшим кровопотерю, почти полностью нормализует уровень белковых фракций.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод, о том, что наибольшее значение для генеза макропротеинемии имеет фактор несовместимости переливаемой крови. По объективным показателям влияние этого фактора наилучшим образом выявляется в ранние сроки опыта в условиях гипervолемической гемотрансфузии после кровопотери с падением артериального давления.

Фактор несовместимости переливаемой крови оказывает свое действие и в условиях нормо- или гипervолемической обменной гемотрансфузии, развивающейся без снижения артериального давления. Однако в этом случае уровень высокомолекулярной М-фракции изменяется незначительно, а увеличивается уровень средномолекулярной G-фракции.

В меньшей степени по сравнению с несовместимостью и характером экспериментальной модели влияют на развитие макропротеинемии другие факторы. Индивидуальные различия реактивности животных, а также состав препаратов, используемых для трансфузии, частично влияют на варибельность уровня М-фракции. Дисперсия и средний уровень изучаемого признака проявляют тенденцию к увеличению в ранние сроки опыта, а также при переливании компонентов гомологичной крови.

Полученные данные позволяют выдвинуть некоторые предположения о механизме возникновения и развития макропротеинемии. Прежде всего следует отметить закономерный характер возникновения этого явления после острой кровопотери и подчеркнуть значение гемодинамического фактора. Вместе с тем при трансфузии гомологичной крови реакция белковой системы на кровопотерю не только не устраняется, но еще более усиливается как по интенсивности, так и по продолжительности. Принципиальное значение имеет несовместимость крови донора и реципиента по плазменно-белковым и, возможно, по лейкоцитарно-тромбоцитарным факторам. Относительный характер изменений в белковой системе, перераспределение материала от низкомолекулярных фракций к средне- и высокомолекулярным, указывают на преобладание внутренней перестройки системы, не связанное с синтезом белка *de novo*. Сравнительный анализ изменений, свойственных разным экспериментальным моделям, подтверждает возможную роль гемодинамических эффектов, например, избирательное увеличение проницаемости сосудистой стенки для белковых макромолекул, а также значение физико-химических явлений, в частности, изменения дисперсности белковых молекул. Последнее может быть непосредственным результатом образования белковых комплексов вследствие взаимодействия макромолекул.

Значение физико-химического механизма макропротеинемии подтверждается опытами *in vitro*. При смешивании образцов плазмы, взятых от разных животных, происходит взаимодействие белков, которое выражается в относительном приросте высокомолекулярных фракций

по сравнению с теоретически ожидаемым уровнем. Развитие этого явления частично зависит от генотипической характеристики белков, поскольку отмечается при смешивании образцов плазмы беспородных собак, образцов плазмы крыс разных линий, но не обнаруживается при смешивании плазмы, взятой от собак одной породы, от кроликов, от крыс одной линии.

Для проявления макропротеинемии *in vitro* необходимо, чтобы смешиваемые образцы имели нормальный уровень М-фракции. Аномально высокий или аномально низкий уровень М-фракции хотя бы в одном образце препятствует обнаружению макропротеинемии в смеси.

Чрезвычайное разнообразие состава белковой системы крови затрудняет количественную характеристику отдельных белков. Поэтому особое значение приобретают качественные различия между ними.

В результате многочисленных экспериментов на модели массивной обменной трансфузии гомологичной крови у собак удалось установить, что макромолекулярная фракция плазмы реципиента характеризуется присутствием особого белкового компонента, который обозначен нами как «коллоидоклазический фактор Богомольца» (КФБ). Поскольку ни в одном из опытов фракционирования нормальной плазмы или плазмы после трансфузии аутологичной крови не было отмечено никаких признаков присутствия КФБ, есть основание считать его появление свидетельством конформационной перестройки белковой системы в ответ на переливание гомологичной крови.

Физико-химические свойства КФБ, в частности, молекулярная масса $442\,000 \pm 14\,000$ и электрофоретическая подвижность, соответствующая α_2 - β_1 -глобулинам сыворотки, не позволяют идентифицировать этот белковый компонент ни с одним из известных белков нормальной сыворотки и плазмы [7].

По-видимому, КФБ представляет собой комплекс белковых молекул, образующийся в результате их взаимодействия в сосудистом русле реципиента при трансфузии гомологичной крови. Комплекс является сравнительно неустойчивым: при хранении препарата, а также под действием ультрафильтрации молекулярная масса компонента уменьшается примерно вдвое.

В результате изучения биологической активности белковых препаратов, выделенных из плазмы после гемотрансфузии, установлено, что КФБ обладает выраженными токсическими свойствами при введении мышам с блокадой РЭС, угнетает миграцию лейкоцитов. По мере очистки КФБ токсическая активность препарата возрастает. Токсический эффект макромолекулярной белковой фракции и выделенного из нее КФБ является отличительным признаком плазмы после переливания гомологичной крови; нормальная плазма или плазма реципиента после переливания аутологичной крови подобного действия не оказывают.

Препараты макромолекулярной фракции и особенно КФБ обладают значительной гипотензивной активностью, вызывая снижение артериального давления после однократного внутривенного введения нормальным крысам [17]. Установлено, что гипотензивный эффект КФБ не связан с присутствием в составе препарата свободного калликреина — фермента кининогеназной системы плазмы крови. Об этом свидетельствует отсутствие эстеразной активности и кининогеназных свойств в образцах плазмы и ее фракций. Ни один из испытанных препаратов не обладает способностью к образованию свободных кининов при инкубации с кининогеном.

В опытах на кроликах физиологической активности кам плазмы после трансфузии раты КФБ и макромолекулы свободять гистамин и сервзвеси. Подобное действие пее фракционирования выраж

Перестройка макромолеющаяся одновременным измпо нашему мнению, может ифузионных реакций. Сходствгическими реакциями, которимассивных доз гомологичнойпосттрансфузионные расстроиковым компонентом. Посколменения в составе белковыхзии гомологичной крови, можтимоности по плазменно-белкоорганизма на гемотрансфузии

Современное развитие тваться на важнейших успеха:направлениям.

Первое из этих направл и неспецифического взаимодей собой и с другими вещества чических взаимодействий относ

В последние годы выявлков, сходные с групповыми доноров-людей по системе G трансфузионных реакций приской системе [19].

Однако иммунологически возникновение макропротеиневи в эксперименте, когда пребелками может быть полности

Заслуживает специально иммунологических реакций виях [10].

Способность белков к такомплементарностью макромопримитивным способом отличлюции на основе «дониммунвия развились совершенныестрат» и «антиген — антителся как одно из проявлений [11]. Подобным образом друглеводов (гликопротеины), лип

Нами было высказано пствования специфических реане исчез и наиболее примитивий, в частности, между разНаиболее подходящими для переливания крови, т. е. приных белков одного организма

В опытах на кроликах подтверждены основные закономерности физиологической активности, свойственной макромолекулярным белкам плазмы после трансфузии гомологичной крови. Кроме того препараты КФБ и макромолекулярной фракции обладают способностью высвобождать гистамин и серотонин из лейкоцитарно-тромбоцитарной взвеси. Подобное действие препаратов нормальной плазмы и продуктов ее фракционирования выражено значительно слабее.

Перестройка макромолекулярных белковых фракций, сопровождающаяся одновременным изменением их физиологической активности, по нашему мнению, может иметь важное значение в генезе гемотрансфузионных реакций. Сходство между активностью КФБ и патофизиологическими реакциями, которые развиваются в организме при введении массивных доз гомологичной крови, позволяет считать, что некоторые посттрансфузионные расстройства могут быть индуцированы этим белковым компонентом. Поскольку все количественные и качественные изменения в составе белковых фракций возникают только при трансфузии гомологичной крови, можно предположить важную роль несовместимости по плазменно-белковым факторам в формировании реакции организма на гемотрансфузию.

Современное развитие теории А. А. Богомольца должно базироваться на важнейших успехах белковой химии, достигнутых по двум направлениям.

Первое из этих направлений посвящено изучению специфического и неспецифического взаимодействия белковых макромолекул между собой и с другими веществами. К числу наиболее изученных специфических взаимодействий относится реакция «антиген — антитело».

В последние годы выявлены групповые различия плазменных белков, сходные с групповыми различиями эритроцитов. Создана панель доноров-людей по системе *Gt* и доказана возможность тяжелых посттрансфузионных реакций при несовместимости по этой изосерологической системе [19].

Однако иммунологическими механизмами не удается объяснить возникновение макропротеинемии при переливании гомологичной крови в эксперименте, когда предшествующая иммунизация чужеродными белками может быть полностью исключена.

Заслуживает специального рассмотрения вопрос о пограничных иммунологических реакциях и псевдоиммунологических взаимодействиях [10].

Способность белков к такого рода взаимодействию обеспечивается комплементарностью макромолекул и является наиболее ранним и примитивным способом отличать «свое» от «чужого». В процессе эволюции на основе «доиммунологического» межбелкового взаимодействия развились совершенные специфические реакции «фермент — субстрат» и «антиген — антитело». Не случайно антитела рассматриваются как одно из проявлений транспортной функции глобулинов крови [11]. Подобным образом другие белки приспособлены для переноса углеводов (гликопротеины), липоидов (липопротеины) и т. д.

Нами было высказано предположение, что в процессе совершенствования специфических реакций с участием белковых макромолекул не исчез и наиболее примитивный способ межбелковых взаимодействий, в частности, между разноименно заряженными биополимерами. Наиболее подходящими для его выявления оказываются условия при переливании крови, т. е. при непосредственном поступлении аллогенных белков одного организма в сосудистое русло другого.

Второе важное для рассматриваемого вопроса направление белковой химии связано с изучением особых состояний, промежуточных между нативным и денатурированным. При взаимодействии белков с метаболитами, с некоторыми лекарственными веществами обнаружены конформационные изменения в макроструктуре белковых молекул.

Если изучаемому белку свойственна определенная физиологическая активность, в эксперименте можно обнаружить ее изменение и связь с конформационной перестройкой макромолекул [18].

Можно предположить, что при переливании гомологичной крови вследствие взаимодействия белков, наступает конформационная модификация макроструктуры молекул, изменяется реакционная активность их функциональных групп. Это выражается в нарушении физиологического соотношения некоторых биологически активных веществ (адреналин, норадреналин, ацетилхолин, аммиак, гистамин, серотонин), в отношении которых белковые макромолекулы выполняют важную функцию связывания, транспортировки и высвобождения.

N. A. Fedorov, B. E. Movshev

THE A. A. BOGOMOLETZ THEORY ON COLLOIDOCIASIA IN THE MECHANISM OF BLOOD TRANSFUSION ACTION AND MODERN DEVELOPMENT OF THE THEORY

Summary

In the theory of colloidoclasia A. A. Bogomoletz was the first to advance a scientifically substantiated ideas about the role of plasma proteins in the blood transfusion action mechanism. Besides theoretical developments of colloidoclasia within serologic reactions, sensibilization and autocatalysis, extensive experimental and clinical research was performed aimed mainly at studying physiological functions of the organism in transfusion. Application of up-to-date methods of protein chemistry made it possible to study the phenomena of protein incompatibility directly during hemotransfusions. The study of conformational changes of molecules resulted from interprotein interactions as well as the analysis of biological activity of protein complexes in the recipient organism is most promising.

Central Institute of Hematology and
Blood Transfusion, Moscow

Список литературы

1. Багдасаров А. А., Альперин П. М. Успехи в деле переливания крови и гематологии за 25 лет.— В кн.: Совр. проблемы гематологии и переливания крови. М., 1953, вып. 30, с. 5—10.
2. Безредка А. М. Анафилаксия и антианафилаксия. М.: Госмедиздат, 1928.
3. Богомолец А. А. Научное и практическое значение метода переливания крови.— Избр. тр. Киев, 1957, т. 2, с. 402—423.
4. Богомолец А. А. Явления сенсibilизации и десенсibilизации при изогемотрансфузии.— Избр. тр. Киев, 1958, т. 3, с. 212—218.
5. Богомолец А. А. О механизме действия переливания крови.— Избр. тр. Киев, 1958, т. 3, с. 219—225.
6. Богомолец О. А. [Цит. по 21].
7. Ванцаров И. и др. Диспротеинемии. София, 1978.
8. Васильев П. С., Суздалева В. В. Лабильность белковых систем крови и ее изменения при гетеротрансфузии.— В кн.: Совр. проблемы гематологии и переливания крови. М., 1953, вып. 30, с. 27—30.
9. Васильев П. С., Узнадзе Э. Д. [Цит. по 21].
10. Вязов О. Е., Коньшев В. А. Пограничные реакции иммунологии и псевдоиммунологические воздействия.— В кн.: Руководство по иммунологии М., 1973, с. 158—164.
11. Грабар П. Основы иммунологии.— В кн.: Иммунопатология в клинике и эксперименте и проблема аутоантител. М., 1963, с. 16.

12. Леонтьев И. А. Количественные изменения плазмы крови при переливании гематологии. М., 1931, вып. 2, с. 10.
13. Медведева Н. Б. Влияние переливания сыворотки.— В кн.: Вопр. клин. и 132.
14. Медведева Н. Б. Влияние трансфузии. Там же, с. 133—139.
15. Медведева Н. Б. К вопросу о дегидратации крови.— В кн.: Совр. 1932, вып. 3, с. 140—142.
16. Мовшев Б. Е. Изменение белковой массы при массивной гемотрансфузии.
17. Мовшев Б. Е., Матвиенко В. П. Емкость и их физиологическая активность.
18. Ройтбурт Б. А. Конформационные изменения в состоянии нервной системы.
19. Умнова М. А. Актуальные вопросы гематологии. Уч. совета ЦНИИГПК, посв.
20. Федоров Н. А. Количественные изменения при гемотрансфузии.— В кн.: Вопр. клин. и 102.
21. Федоров Н. А. Основные вопросы гематологии, 1943, 16, вып. 2, с. 127—138.
22. Федоров Н. А. Функциональные изменения при патологии, 1956, № 2, с. 3—12.
23. Федоров Н. А. К вопросу о механизме гематологии и трансфузиологии, М.
24. Федоров Н. А., Мовшев Б. Е. Плазма при массивных трансфузиях.— Пробл. гематологии.
25. Федоров Н. А., Подрезов В. И. К вопросу о клинике и эксперим. гематологии.
26. Федоров Н. А. и др. Функциональные изменения при массивных дозах гомологичной трансфузиологии. М., 1974, с. 3—5.
27. Grubb R.— Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1954, 62, 1—10.
28. Kapaczewski W. (цит. по 21).
29. Widal F. (цит. по 21).

Центральный институт
гематологии и переливания крови, Москва

12. Леонтьев И. А. Количественные изменения общего азота и азота белковых фракций плазмы крови при переливании крови у собак.— В кн.: Вопр. клин. и эксперим. гематологии. М., 1931, вып. 2, с. 103—110.
13. Медведева Н. Б. Влияние переливания неполноценной крови на азотистый состав сыворотки.— В кн.: Вопр. клин. и эксперим. гематологии. М., 1931, вып. 2, с. 124—132.
14. Медведева Н. Б. Влияние трансфузии на иммунологические свойства сыворотки.— Там же, с. 133—139.
15. Медведева Н. Б. К вопросу о дыхании и гликолизе эритроцитов при некоторых заболеваниях крови.— В кн.: Совр. проблемы гематологии и переливания крови. М., 1932, вып. 3, с. 140—142.
16. Мовшев Б. Е. Изменение белковых фракций сыворотки при кровопотере и последующей массивной гемотрансфузии.— Патол. физиология, 1976, № 4, с. 73—75.
17. Мовшев Б. Е., Матвиенко В. П. Белковые фракции после гомологичной гемотрансфузии и их физиологическая активность.— Пробл. гематологии, 1980, № 12, с. 31—35.
18. Ройтлуб Б. А. Конформационные переходы в белках крови при различных функциональных состояниях нервной системы. Киев: Наук. думка, 1975. 192 с.
19. Умнова М. А. Актуальные вопросы иммунологии.— В кн.: Тр. юбилейного пленума. Уч. совета ЦНИИГПК, посв. 50-летию ин-та, М., 1976.
20. Федоров Н. А. Количественные изменения сахара и остаточного азота в крови при гемотрансфузии.— В кн.: Вопр. клин. и эксперим. гематологии, 1931, вып. 2, с. 95—102.
21. Федоров Н. А. Основные вопросы биологии переливания крови.— Успехи совр. биологии, 1943, 16, вып. 2, с. 127—138.
22. Федоров Н. А. Функциональные изменения в организме после переливания крови.— Арх. патологии, 1956, № 2, с. 3—12.
23. Федоров Н. А. К вопросу о механизме действия переливания крови.— В кн.: Пробл. гематологии и трансфузиологии, М., 1976, т. 1, с. 42—51.
24. Федоров Н. А., Мовшев Б. Е. Плазменно-белковая система в патогенезе синдрома массивных трансфузий.— Пробл. гематологии, 1980, № 10, с. 8—14.
25. Федоров Н. А., Подрезов В. И. К вопросу о коллоидокластических изменениях крови при клинич. и эксперим. гематерапии.— В кн.: Тр. патоло-физиол. отдела. Центр. ин-та клинич. и эксперим. гематологии и переливания крови. М., 1940, с. 13—22.
26. Федоров Н. А. и др. Функциональные изменения в организме собак при переливании массивных доз гомологичной крови.— В кн.: Актуальные вопр. гематологии и трансфузиологии. М., 1974, с. 3—5.
27. Grubb R.— Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1956, 39, p. 195.
28. Kapaczewski W. (цит. по 21).
29. Widai F. (цит. по 21).

Центральный институт
гематологии и переливания крови, Москва

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.

УДК 612.116.3

Н. Т. Терехов

РАЗВИТИЕ ИДЕЙ АКАДЕМИКА А. А. БОГОМОЛЬЦА В СОВРЕМЕННОЙ ТРАНСФУЗИОЛОГИИ

Достижения современной трансфузиологии неразрывно связаны с именем А. А. Богомольца, который правильно оценил большие возможности переливания крови при различных заболеваниях. «Колоссом выглядит А. А. Богомольец,— писал академик Н. Д. Стражеско,— когда думаем о нем как ученом, который научно узаконил один из наиболее эффективных способов лечения различных болезненных состояний и заболеваний — переливание крови».

Фактически с 1926 г. академик А. А. Богомолец со своими сотрудниками постоянно занимался проблемами, связанными с теорией и практикой переливания крови. Открытие А. А. Богомольцем с сотрудниками закономерностей восстановления крови организмом донора способствовало развитию донорства в нашей стране. «Донором может стать каждый,— писал в 1933 г. А. А. Богомолец,— без вреда и даже с пользой. Здоровый организм восстанавливает утраченную кровь без напряжения, полностью и легко, так же как отрастают отрезанные ногти или остриженные волосы, при этом кровь регенерирует в лучшем составе, нежели была раньше». Это открыло путь для развития в СССР массового донорства.

Проблема донорства в настоящее время уделяется большое внимание со стороны органов здравоохранения, общественных организаций и обществ Красного Креста и Красного полумесяца. Оптимальным средним показателем участия населения в донорстве считается 40 доноров на 1000 населения в год. В 1980 г. на Украине этот показатель был значительно выше. Развитие донорства в этих масштабах позволило максимально обеспечить медицинские учреждения кровью, ее компонентами и препаратами.

Широкое применение переливания крови в лечебных учреждениях страны стало возможным благодаря разработке методов консервирования крови. В этих вопросах А. А. Богомолец со своими учениками также был в числе пионеров. Под его руководством были предложены сложные растворы, разработана надежная технология консервирования крови и ее хранения.

Необходимо подчеркнуть выдающуюся роль А. А. Богомольца в развитии исследований по теоретической трансфузиологии и гематологии. В 1932 г. им впервые в мировой литературе для объяснения стимулирующего эффекта гемотрансфузии была выдвинута теория коллоидоклазического криза. Сущность теории состоит в том, что переливание гомологичной крови неизбежно вызывает нарушения электроколлоидального равновесия плазменных белков, их укрупнение с последующим возможным выпадением и ферментативным разрушением, что обуславливает стимулирующее действие крови на различные функции организма. А. А. Богомолец впервые установил, что индивидуальная несовместимость крови донора и реципиента не исчерпывается изоантитгенными различиями форменных элементов крови, а имеет также значение несовместимость плазменных белков, что находит выра-

жение в их взаимодействии комплексов.

Изучение заместительного имеет многовековую историю. тельного действия перелитой к писал: «В основных чертах 1) механического улучшения : полнения кровеносных сосудов шения питания вазомоторной нения явлений шока и повыш ждается общим усилением, организме; 2) увеличения ды введения большого количеств являющегося, как известно, пе венным фактором в поддержа 3) введения в организм значи мых для его питания и для ре и липоидные вещества кровяны ты, ферменты, гормоны. Бол организме лишь короткое вре: субституирующее влияние, с степеню, чем более организм б: рующем действии».

Эти исследования осветили, дали ответ на многие вопросы, стоящее время многочисленных современных методическом учебном действии крови и так же» подтверждены и получили

В 1934 г. создается Киев переливания крови. Со дня ос-
ном Ученого совета его состоя-
ное участие во всей работе
выдающуюся роль в развитии
вания крови на Украине. С е-
научных, практических и орган-

В сентябре 1935 г. на I Межконтинентальном конгрессе крови в Риме А. А. Богомолец представил свои сообщения о механизме свертывания крови. В ходе конгресса было отмечено, что ни в одной из представленных работ не описана функция свертывания крови, как в лем консервирования крови, поэтому А. А. Богомолец был признан одним из пионеров переливной медицины, авангарде мировой науки.

В 1937 г. на II Международном конгрессе в Париже А. А. Богомолец доложил о своем открытии. Это открытие было официально признано, что бластные гематологии советская медицина занимает мировое первенство. На конгрессе профессор Канюк из СССР, и только из лаборатории

Учение А. А. Богомольца ш
Великая Отечественная война я

жение в их взаимодействии и образовании укрупненных белковых комплексов.

Изучение заместительного эффекта действия перелитой крови имеет многовековую историю. Наиболее полное определение заместительного действия перелитой крови в 1934 г. дал А. А. Богомолец. Он писал: «В основных чертах субституирующий эффект складывается из: 1) механического улучшения условий кровообращения вследствие наполнения кровеносных сосудов, повышения кровяного давления, улучшения питания вазомоторной нервной системы и, следовательно устранения явлений шока и повышения сосудистого тонуса, что сопровождается общим усилением, активацией обмена веществ во всем организме; 2) увеличения дыхательной поверхности крови вследствие введения большого количества эритроцитов, носителей гемоглобина, являющегося, как известно, передатчиком кислорода и весьма существенным фактором в поддержании щелочно-кислотного равновесия; 3) введения в организм значительного количества веществ, необходимых для его питания и для регуляции жизненных процессов: белковые и липоидные вещества кровяной плазмы, сахар, различные электролиты, ферменты, гормоны. Большинство этих веществ сохраняется в организме лишь короткое время. Они успевают, однако, оказать свое субституирующее влияние, сказывающееся в тем большей обычно степени, чем более организм был ослаблен и нуждался в их субституирующем действии».

Эти исследования осветили мало изученный раздел медицины и дали ответ на многие вопросы, связанные с переливанием крови. В настоящее время многочисленными исследованиями, проведенными на современном методическом уровне, идеи А. А. Богомольца о заместительном действии крови и так называемом «коллоидоклазическом кризе» подтверждены и получили дальнейшее развитие.

В 1934 г. создается Киевский институт неотложной хирургии и переливания крови. Со дня основания института консультантом и членом Ученого совета его состоял А. А. Богомолец, принимавший активное участие во всей работе института. А. А. Богомолец сыграл выдающуюся роль в развитии и успешном применении метода переливания крови на Украине. С его именем связано решение коренных научных, практических и организационных вопросов по этой проблеме.

В сентябре 1935 г. на I Международном конгрессе по переливанию крови в Риме А. А. Богомолец и А. А. Багдасаров сделали обстоятельные сообщения о механизме действия перелитой крови и консервировании крови. В ходе конгресса его участники единодушно отметили, что ни в одной из представленных на конгрессе стран нет такой организации службы крови, как в Советском Союзе. По разработке проблем консервирования крови, переливания фибринолизной крови, механизма действия перелитой крови советские ученые оказались в авангарде мировой науки.

В 1937 г. на II Международном конгрессе по переливанию крови в Париже А. А. Богомолец доложил о терапевтическом действии переливания крови при инфекционных заболеваниях. На конгрессе было официально признано, что благодаря школе А. А. Богомольца в области гематологии советская медицинская мысль на протяжении десяти лет занимает мировое первенство. На одном из заседаний председатель конгресса профессор Канюн резюмировал: «Все новое — только из СССР, и только из лаборатории Богомольца».

Учение А. А. Богомольца широко применяется в лечебной практике. Великая Отечественная война явилась генеральной проверкой службы

переливания крови, созданной в нашей стране. С первых дней войны в руководимом А. А. Богомольцем институте клинической физиологии АН УССР заготавливалась донорская кровь для фронта, развернулась работа над темами, имеющими оборонное значение. Все было сосредоточено на том, чтобы обеспечить максимально эффективное лечение раненых воинов.

Благодаря бесперебойной доставке крови на фронт учреждениями службы крови страны раненые получали трансфузионную терапию в необходимом объеме. Число трансфузий за годы войны достигло нескольких миллионов. Фронтам было направлено более 1,7 млн. литров консервированной крови. Жизнь многих миллионов раненых была спасена гемотрансфузиями.

Блестящие успехи, триумфальное шествие метода переливания крови в первой половине XX ст. отодвинули на второй план проблему заменителей крови.

Бурное развитие хирургии, открытие метода экстракорпорального кровообращения, разработка методов фракционирования белков плазмы с целью получения препаратов направленного действия, резкое расширение показаний к применению крови, ее компонентов и препаратов в условиях мирного времени потребовали создания гемокорректоров, заменителей плазмы и форменных элементов крови.

В настоящее время медицина располагает большим количеством эффективных средств, предназначенных для инфузионной терапии. Производство компонентов крови и препаратов из плазмы крови на станциях переливания крови приобрело индустриальный характер.

В последнее время арсенал средств и методов современной трансфузиологии обогатился рядом новых гемокорректоров, полученных из биологических субстратов и синтезированных из различных неорганических и органических соединений. В частности, в Институте физиологии АН УССР им. А. А. Богомольца создан эффективный кровезаменитель «геоссен».

Успешное разрешение А. А. Богомольцем и его школой многих вопросов механизма действия переливания крови значительно облегчило задачу клиницистов в разработке дифференцированных показаний к переливанию гемотрансфузионных сред.

Сложность и специфичность методов трансфузиологии, разнообразие трансфузионных средств требуют, чтобы клиницисты хорошо знали особенности механизма действия каждой трансфузионной среды, методы ее использования, могли оценить целенаправленность ее лечебного действия, возможность комбинированного применения с целью повышения эффективности трансфузионной терапии.

Исследования последних лет показали, что цельная донорская кровь не является лучшей, универсальной трансфузионной средой, что ее применение связано с целым рядом опасностей и возможных осложнений. Изменились также представления о патогенезе тех состояний, при которых наиболее часто использовалась кровь, что потребовало пересмотра тактики трансфузионной терапии.

В донорской крови помимо эритроцитарных антигенов содержатся также лейкоцитарные, тромбоцитарные и белковые антигены, которые при введении в организм реципиента вызывают иммунологические реакции, аналогичные тем, которые развиваются при пересадке аллогенных тканей и органов. Выраженный иммунный конфликт может развиться даже при минимальных по объему гемотрансфузиях. Поэтому к переливанию крови следует относиться, как к операции трансплантации ткани, со всеми возможными опасностями и осложнениями,

которые могут реализовать в протекании всей дальнейшей жизни дозы крови иммунологического «синдрома гомологичной крови». При длительном переливании необходимо тщательное обследование возможностей серологического

Помимо этого, следует в донорской крови выявлять элементы, нарастают концентрации токсических метаболитов. приводит к спазму сосудов обмена веществ в миокарде лактику встречаются случаи острого гепатита (Гепатит E

В связи с этим в настоящее время и целесообразности целенаправленной терапии низкие и механизмы действия этих ценных препаратов. Эти задачи можно сформулировать в терминах гемодинамики, поддержания реологических свойств крови, циркуляции, сохранение, дезинтоксикация, обеспечение реактивности. Нахождение донорской крови не является задачей, в ряде случаев усугубляющие под влиянием заболевания проблемы улучшения процесса, но лишь при сочетании с плазмозамещающими растворами.

Использование цельной крови в пользу дифференцированного характера патологического процесса, препаратов донорской крови, при этих условиях трансфузия безопасна.

Киевский институт гематологии и переливания крови

DEVELOPMENT OF IN MC

The article deals with the research concerned with the theory of substitution effect, the elaboration of methods for hemotransfusion media, development of Soviet transfusiology, possible due to the fruitful activity of

Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kiev

которые могут реализоваться не только в момент трансфузии, но и на протяжении всей дальнейшей жизни больного. При переливании массивных доз крови иммунологический конфликт проявляется развитием «синдрома гомологичной крови» или «синдрома массивных гемотрансфузий». При длительном применении компонентов и препаратов крови необходимо тщательное обследование реципиентов с использованием возможностей серологической диагностики.

Помимо этого, следует также учитывать, что в процессе хранения в донорской крови появляются микроэмболы, агрегаты форменных элементов, нарастает концентрация аммиака, ионов калия и других токсических метаболитов. Введение большой дозы цитрата натрия приводит к спазму сосудов малого круга кровообращения, нарушениям обмена веществ в миокарде. Несмотря на самую тщательную профилактику встречаются случаи заражения реципиента вирусом инфекционного гепатита (Гепатит В).

В связи с этим в настоящее время ставится вопрос о необходимости и целесообразности компонентной трансфузионной патогенетически обоснованной терапии, учитывающей характер изменений в организме и механизмы действия трансфузионных средств и методов. Применение этих ценных трансфузионных средств позволяет по-новому подойти к решению задач, стоящих перед трансфузионной терапией. Эти задачи можно сформулировать следующим образом: стабилизация гемодинамики, поддержание объема циркулирующей крови, улучшение реологических свойств крови больного, интенсификация процессов микроциркуляции, сохранение белкового и электролитного состава плазмы, дезинтоксикация, обеспечение гемостаза, повышение иммунобиологической реактивности. Наши исследования показывают, что переливание донорской крови не может обеспечить решения поставленных задач, в ряде случаев усугубляет патологические изменения, возникающие под влиянием заболевания и операционной травмы. Решение проблемы улучшения процессов макро- и микрогемодинамики возможно лишь при сочетанном применении компонентов донорской крови с плазмозамещающими растворами реологического действия.

Использование цельной донорской крови должно быть ограничено в пользу дифференцированного, с учетом механизма действия и характера патологического процесса, применения компонентов и препаратов донорской крови, плазмозамещающих и солевых растворов. При этих условиях трансфузионная терапия наиболее эффективна и безопасна.

Киевский институт гематологии
и переливания крови

Поступила в редакцию
31.XII 1980 г.

N. T. Terekhov

DEVELOPMENT OF ACADEMICIAN BOGOMOLETZ'S IDEAS IN MODERN TRANSFUSIOLOGY

Summary

The article deals with the results of the most important A. A. Bogomoletz's research concerned with the theory and practice of blood transfusion, the transfused blood substitution effect, the elaboration of blood conservation methods and differential indications for hemotransfusion media administration. It is shown that formation and development of Soviet transfusiology, as a constituent part of medical science, became possible due to the fruitful activity of Academician Bogomoletz and his school.

Institute of Hematology and
Blood Transfusion, Kiev

УДК 612.43

В. П. Комиссаренко

ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ А. А. БОГОМОЛЬЦА В РАЗВИТИИ СОВРЕМЕННОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научные интересы А. А. Богомольца были широки и разнообразны, они охватывали ряд направлений экспериментальной биологии и медицины. Изучая проблему реактивности здорового и больного организма, А. А. Богомолец высказал новые взгляды на эндокринную систему и ее связь с нервной системой, на механизм действия гормонов, иммунитет и аллергию, на роль соединительной ткани, на механизм действия переливания крови.

Много внимания А. А. Богомолец уделял эндокринологии — учению о железах внутренней секреции. Его исследования структуры и функции надпочечных желез (1905—1909) имели большое научно-практическое значение. А. А. Богомолец первый установил липоидную природу секрета коркового вещества надпочечников, который образуется не путем инфильтрации, как предполагали в то время, а благодаря биосинтетическим процессам в клетках коры надпочечников. Он доказал усиление функции коркового вещества надпочечников при мышечной работе, беременности, инфекции, т. е. в условиях, которые требуют функционального напряжения организма. Эти важные выводы сделаны А. А. Богомольцем в то время, когда стероидная химия еще не существовала, а гистохимия имела очень скромные возможности.

Многочисленные исследования в последующие годы подтвердили справедливость утверждений, высказанных А. А. Богомольцем.

Создатель теории стресса Г. Селье и его сотрудники, развивая идеи А. А. Богомольца (через 30 лет) на большом экспериментальном материале, обосновали роль гормонов гипофиза и коры надпочечников в защитных реакциях организма.

В 1936 г. Г. Селье показал, что под влиянием сильных раздражителей у животных усиленно выделяется не только адреналин, но и гормоны коры надпочечников. В дальнейшем он доказал, что в этих условиях секреция гормонов коры надпочечников стимулируется гормонами гипофиза.

В связи с развитием стероидной химии теперь достигнуты большие успехи в получении активных экстрактов коры надпочечников и синтетических препаратов, которые являются производными циклопентанпергидрофенантрена и оказывают на организм очень сильное биологическое действие.

В медицине теперь широко применяются для лечения эндокринных и неэндокринных заболеваний многие стероидные соединения, физиологическое действие которых аналогично действию половых гормонов и гормонов коры надпочечников. В литературе известно свыше ста заболеваний, где стероидные гормоны оказывают сильный лечебный эффект. Медицинская промышленность производит теперь синтетические аналоги кортикостероидов (преднизон, преднизолон, дексаметазон и др.), которые по своей эффективности во многом превосходят природные гормоны.

В статье «Надпочечный предположение о том, что к значение в регуляции угле. Доказано, что глюкокортик углеводов и белков. Они п ложение гликогена в печен ты в гликоген печени. Гл и расщепление резервных б зованию углеводов из (аминокислот. Установлено биллизации жира в жировой торое мобилизуется для о костероидов, не обеспечива условиях осуществляется г тельной и лимфоидной ткае

Изменение обмена ве теперь доказано, связано с влиянием гормонов в пече тивность ряда ферментов тирозинтрансаминазы, тим генеза.

В реализации действи дов, принимают участие тр и рибосомная. Имеется м способны влиять на ада Установлено, что гормона. вляется при участии генети «гормон — ген — фермент»

Влиянием стероидных кислот можно объяснить, с функционирования эндокр низма — хромосомным на(функции хромосом действ эндокринологии за послед на анализе двух указанных

Большое значение име работе теоретических во нии роли рецепторов. Изб ным органам и тканям чувствительных тканях Такие рецепторы существ гормонов.

Доказано, что перво клетку органа-мишени, ло мы — цитозоле. Затем он в ядро, концентрируясь в осуществляется специаль дающими высокой степен щим гормонам. Имеются ческих и ядерных рецепт минерало- и глюкокортик время доказана возмож специфического рецептор; ром исключительно на по нии инсулина с клеточно

В статье «Надпочечный диабет» (1938) А. А. Богомолец высказал предположение о том, что кора надпочечных желез имеет существенное значение в регуляции углеводного обмена. Эта мысль подтвердилась. Доказано, что глюкокортикоиды оказывают большое влияние на обмен углеводов и белков. Они повышают содержание сахара в крови и отложение гликогена в печени, усиливают превращение молочной кислоты в гликоген печени. Глюкокортикоиды стимулируют мобилизацию и расщепление резервных белков до аминокислот и способствуют образованию углеводов из безазотистых продуктов дезаминирования аминокислот. Установлено значение глюкокортикоидов в синтезе и мобилизации жира в жировой ткани. Необходимое количество белка, которое мобилизуется для образования углеводов под влиянием кортикостероидов, не обеспечивается только печенью. Глюконеогенез в этих условиях осуществляется главным образом за счет белков соединительной и лимфоидной ткани.

Изменение обмена веществ под влиянием кортикостероидов, как теперь доказано, связано с их действием на ферментные процессы. Под влиянием гормонов в печени увеличивается синтез и повышается активность ряда ферментов азотистого обмена — триптофаноксигеназы и тирозинтрансминазы, тимидилаткиназы, а также ферментов глюконеогенеза.

В реализации действия половых стероидов, как и глюкокортикоидов, принимают участие три типа РНК: информационная, транспортная и рибосомная. Имеется много данных о том, что кортикостероиды способны влиять на адаптивные изменения активности ферментов. Установлено, что гормональная индукция синтеза ферментов осуществляется при участии генетического аппарата клеток по общей формуле: «гормон — ген — фермент».

Влиянием стероидных гормонов на преобразования нуклеиновых кислот можно объяснить, с одной стороны, контролирование развития и функционирования эндокринной системы генетическим аппаратом организма — хромосомным набором клеток, а с другой — контролирование функции хромосом действием гормонов. Генетические исследования в эндокринологии за последнее время были сосредоточены, как известно, на анализе двух указанных взаимосвязанных явлений.

Большое значение имеют достижения молекулярной биологии в разработке теоретических вопросов эндокринологии, в частности, в изучении роли рецепторов. Избирательная тропность гормонов к определенным органам и тканям определяется наличием в гормонально чувствительных тканях специфических рецепторных макромолекул. Такие рецепторы существуют и для стероидных, и для пептидных гормонов.

Доказано, что первоначально стероидный гормон, проникший в клетку органа-мишени, локализуется в растворимой фракции цитоплазмы — цитозоле. Затем он или его активный метаболит перемещается в ядро, концентрируясь в хроматине. Захват и транспорт гормонов осуществляется специальными комплексообразующими белками, обладающими высокой степенью специфического сродства к соответствующим гормонам. Имеются многочисленные сведения о цитоплазматических и ядерных рецепторах к эстрогенам, прогестинам, андрогенам, минерало- и глюкокортикоидам, инсулину. Так, например, в последнее время доказана возможность существования в клеточной мембране специфического рецептора инсулина. Инсулин связывается с рецептором исключительно на поверхности клеточной мембраны. При связывании инсулина с клеточной мембраной он повышает утилизацию глю-

козы и подавляет стимулированный гормонами липолиз. Установлено, что первичный эффект инсулина обусловлен связыванием его с рецептором внешней поверхности плазматической мембраны клетки.

А. А. Богомолец придавал большое значение проблеме нейроэндокринных взаимоотношений, влиянию гормонов на обмен веществ, в частности на обмен в центральной нервной системе. В статье «Ближайшие задачи научной медицины» А. А. Богомолец писал, «одной из очень существенных проблем современной эндокринологии является проблема механизма действия гормонов на обмен веществ и синергизм их действия. Общеизвестную схему, разделяющую эндокринные железы на ряд антагонистических групп, и теоретические выводы из этой схемы я считаю ошибочными. Их необходимо критически пересмотреть. Разрешение этих вопросов будет иметь большое значение и для решения проблемы управления реактивностью организма».

Данные литературы, результаты нейрофизиологических и нейрохимических исследований, проведенных в Институте физиологии им. А. А. Богомольца и в Киевском институте эндокринологии и обмена веществ, свидетельствуют о том, что гормоны, в частности, кортикостероиды, тиреоидные и половые гормоны, инсулин, гипоталамо-гипофизарные, пептидные гормоны наряду с функциональными изменениями вызывают значительные сдвиги в обмене веществ головного мозга, затрагивающие различные стороны пластического и энергетического обеспечения функции нейрона, обмена медиаторов и электролитов в нервных элементах.

Гормоны оказывают трофическое влияние на центральную нервную систему и играют важную роль в процессах ее метаболической адаптации к изменяющимся условиям внутренней и внешней среды организма.

Большое значение в этих процессах имеют гормональные влияния на различные стороны азотистого метаболизма, особенно обмена белков, аминокислот и их производных. Доказано, что одним из механизмов регулирующего действия глюкокортикоидов на обмен белков головного мозга, помимо влияния их на биосинтез, является изменение активности протеолитических ферментов нервных клеток и их субклеточных структур, повышение проницаемости мембран лизосом и увеличение солиubilизации отдельных пептид-гидролаз. Кортикостероиды также вызывают изменения некоторых физико-химических свойств белков головного мозга, влияют на транспорт и обмен аминокислот, особенно на процессы трансаминирования и декарбоксилирования.

Одной из наиболее пластичных морфофункциональных структур центральной нервной системы является синапс, и известные в настоящее время нейротропные фармакоагенты изменяют активность нервной системы, прежде всего (или преимущественно) влияя на синаптическую проводимость. Значительный интерес в этом плане представляют и гормоны, которые, взаимодействуя с нейромедиаторами, образуют на уровне центральной нервной системы общую координирующую нейро-гормональную систему организма.

Проведенные в последнее время исследования показали, что многие гормоны, в том числе кортикостероиды и другие стероидные гормоны влияют на обмен соединений, выполняющих в структурах нервной системы роль медиаторов или модуляторов синаптической передачи (катехоламины, серотонин, гамма-аминомасляная кислота, циклические нуклеотиды). Гормоны могут изменять захват нейрональными элементами медиаторов и их предшественников, влиять на активность ферментов биосинтеза и превращения медиаторов, что может привести

к изменению не только уровня медиаторами.

Значительные изменения гормональные воздействия с нервной системы головного мозга.

Эти данные указывают на роль гормонов в механизме действия гормональной системы, в особенности на ее роль в памяти. Одним из звеньев в цепи влияния гормонов на обмен веществ и функции головного мозга является изменение в нашем институте исследования системы «аденилциклаза цАМФ», механизмы влияния кортико-мозг, при этом кортикотропин уровень цАМФ в лимбической почечники [6].

Познание молекулярных гормонов с белками, липиды, уровне нервной клетки и ее функции задачеми нейроэндокрин способствовать выяснению механизмов патогенеза повреждений нервной генетическому обоснованию новых состояниях.

Многочисленными исследованиями в действии многих гормонов, адреналин усиливает действие осуществляется не только через действие этих гормонов. Клинические исследования показали, что в некоторых случаях и сходных гормонов. Подобные функции и для гормонов других гипотезу о синергизме же А. А. Богомольцем.

Давно замечено, что при экстремальных факторов уже изменение клеточного состава держания эозинофилов, лимф в сосудистом русле. Благодаря позднее и других ученых, устояниях происходит усиление и повышение их уровня в биологии.

Интерес к изучению влияния кроветворение и морфологии результате широкого применения лечения многочисленных заболеваний, а также такого тды как лейкоз.

В трудах А. А. Богомольца гормональной регуляции кровяное присутствие достаточно обоснованность понять механизм регуляции В последние годы, благодаря

к изменению не только уровней, но и соотношения между различными медиаторами.

Значительные изменения в обмене нейромедиаторов в ответ на гормональные воздействия свойственны некоторым структурам лимбической системы головного мозга, в частности, гиппокампу.

Эти данные указывают на важную роль лимбических образований в механизме действия гормонов на функциональное состояние нервной системы, в особенности на эмоции, поведенческие реакции, процессы памяти. Одним из звеньев в реализации регуляторного влияния гормонов на обмен веществ и функциональное состояние отдельных структур головного мозга является система циклических нуклеотидов. Полученные в нашем институте данные свидетельствуют о вовлечении системы «аденилциклаза цАМФ-фосфодиэстераза» в нейрохимические механизмы влияния кортикостероидов и кортикотропина на головной мозг, при этом кортикотропин может оказывать прямое воздействие на уровень цАМФ в лимбических структурах головного мозга, минуя надпочечники [6].

Познание молекулярных механизмов взаимодействия различных гормонов с белками, липидами, медиаторами, простагландинами на уровне нервной клетки и ее субклеточных структур являются актуальными задачами нейроэндокринологии. Решение этих вопросов будет способствовать выяснению механизмов нервной деятельности, а также патогенеза повреждений нервной системы при эндокринопатиях и патогенетическому обоснованию терапевтических мероприятий при указанных состояниях.

Многочисленными исследованиями доказано существование синергизма в действии многих гормонов. Так например, установлено, что адреналин усиливает действие глюкокортикоидов, причем эффект этот осуществляется не только через гипоталамус, но и в месте приложения действия этих гормонов. Клинические наблюдения и экспериментальные исследования показали существование выраженного синергизма, а в некоторых случаях и сходства в действии катехоламинов и тиреоидных гормонов. Подобные функциональные взаимоотношения установлены и для гормонов других эндокринных желез, что подтверждает гипотезу о синергизме желез внутренней секреции, высказанную А. А. Богомольцем.

Давно замечено, что при воздействии на организм различных экстремальных факторов уже в первые часы наступает характерное изменение клеточного состава крови, которое состоит в снижении содержания эозинофилов, лимфоцитов и увеличении числа нейтрофилов в сосудистом русле. Благодаря работам А. А. Богомольца (1904), а позднее и других ученых, убедительно показано, что при таких состояниях происходит усиление синтеза гормонов в коре надпочечников и повышение их уровня в биологических жидкостях.

Интерес к изучению влияния гормонов коры надпочечников на кроветворение и морфологический состав крови особенно возрос в результате широкого применения кортикостероидов в клинике и при лечении многочисленных воспалительных и аллергических заболеваний, а также такого тяжелого заболевания опухолевой природы как лейкоз.

В трудах А. А. Богомольца подчеркивалась важность изучения гормональной регуляции кроветворения и обращалось внимание на отсутствие достаточно обоснованных данных, которые дали бы возможность понять механизм регуляции функций костного мозга и крови. В последние годы, благодаря интенсивным исследованиям советских

и зарубежных ученых, это направление науки обогатилось новыми фактами и представлениями.

Показано, что в организме существуют специфические гуморальные регуляторы лейко- и эритропоэза, например, типа эритропоэтина, факторы микроокружения и др. Однако их роль сводится в основном к поддержанию фонда родоначальных кроветворных клеток, которые в настоящее время получили название стволовых, т. к. они дают начало всем кроветворным и иммунокомпетентным клеткам подобно тому, как ствол дерева дает начало всем его ветвям.

Следует отметить, что взгляды А. А. Богомольца на кроветворение, судя по его выступлениям, были довольно близки к современным представлениям о стволовой клетке. Он придерживался мнения, сходного с мнением другого замечательного русского ученого А. А. Максимова, который, как известно, считал, что все клетки крови происходят из одной родоначальной клетки, имеющей строение, подобное лимфоциту. В связи с этим следует также обратить внимание на ту исключительную прозорливость А. А. Богомольца, с какой он поставил один из центральных вопросов в патологической физиологии — установить, что же собой представляют загадочные клетки костного мозга лимфоидного типа. Это особенно очевидно сейчас, когда, благодаря применению современных методов изучения этого класса клеток, наука обогатилась новыми фактами; внесены принципиально новые положения в учение о крови и понимание механизма нарушения кроветворения при различных патологических состояниях. Все это имеет огромное значение для разработки новых методов восстановления кроветворения и иммуногенеза при опухолевом росте, лучевых поражениях и других нарушениях.

Кортикостерониды, как и другие биологически активные соединения, в том числе простагландины, лимфокины, кейлоны и другие включаются в регуляцию на более поздних этапах созревания клеток крови. Особенно велика роль кортикостеронидов в поддержании постоянства лейкоцитарного состава крови.

V. P. Komissarenko

SIGNIFICANCE OF A. A. BOGOMOLETZ'S RESEARCH IN DEVELOPMENT OF MODERN ENDOCRINOLOGY

Summary

Hormones, in particular corticosteroids, thyroid and sex hormones, insulin, hypothalamo-hypophyseal, peptide hormones, alongside with functional changes, cause essential shifts in the brain metabolism. They produce a trophic effect on the central nervous system and play an important role in the processes of its metabolic adaptation to varying conditions of the internal and external medium of the organism. The recognition of molecular mechanisms of interaction between different hormones and proteins, lipids, mediators, prostaglandins at the level of the nerve cell and its subcellular structures is an urgent problem of modern endocrinology.

Institute of Endocrinology and
Metabolism, Kiev

Список литературы

1. Богомолец А. А. Избранные труды, Киев, 1958. т. 1, с. 5—27, 61—157; т. 2, с. 34—143, 439, 444—458, т. 3, с. 85, 163, 174, 177, 219, 226, 265.
2. Валуева Т. К., Чеботарев В. Ф. Тимозин, гормоны коры надпочечников и клеточный иммунитет. — В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия. Киев, 1977, с. 313—322.

3. Зак К. П. Новые представления
В кн.: Новое о гормонах и мех
4. Комиссаренко В. П., Резнико
Киев: Здоров'я, 1972. 373 с.
5. Комиссаренко В. П. Гормоны
Киев, 1968, с. 5—13.
6. Кононенко В. Я., Космина Н.
го 3',5'-аденозинмонофосфата
зы в некоторых структурах л
АН УССР, сер. Б, 1979, № 10,
7. Селье Г. Концепция стресса, к
монах и механизме их действи
8. Юдаев Н. А. Молекулярные м
вое о гормонах и механизме их

Киевский институт эндокринолог
и обмена веществ

3. Зак К. П. Новые представления о механизме глюкокортикоидной лимфоцитопении.— В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия, Киев, 1977, с. 323—337.
4. Комиссаренко В. П., Резников А. Г. Ингибиторы функции коры надпочечных желез. Киев: Здоров'я, 1972. 373 с.
5. Комиссаренко В. П. Гормоны и головной мозг.— В кн.: Гормоны и головной мозг. Киев, 1968, с. 5—13.
6. Кононенко В. Я., Космина Н. М. О влиянии синактена на содержание циклического 3',5'-аденозинмонофосфата и активность 3',5'-аденозинмонофосфат-дифосфодиэстеразы в некоторых структурах лимбической системы головного мозга крыс.— Доклады АН УССР, сер. Б, 1979, № 10, с. 845—848.
7. Селье Г. Концепция стресса, как мы ее представляем в 1976 г.— В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия. Киев, 1977, с. 27—51.
8. Юдаев Н. А. Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов.— В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия. Киев, 1977, с. 51—64.

Киевский институт эндокринологии
и обмена веществ

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.

УДК 612.433.018

А. М. Утевский, В. О. Осинская

ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕ ПУТЕЙ ОБМЕНА ГОРМОНОВ КАК ФАКТОР РЕГУЛЯЦИИ

В настоящее время многими авторами получено экспериментальное подтверждение концепции функционального обмена гормонов (представление о роли продуктов превращения гормонов в механизме их действия), выдвинутой А. М. Утевским в 40-х годах [4, 5] и экспериментально обоснованной нами и нашими сотрудниками [7] при изучении в разных условиях метаболизма и функции адренергических гормонов-медиаторов (катехоламинов). Эта концепция приобретает все более общее значение, оказывается приложимой не только к катехоламинам (адреналину, норадреналину, дофамину), но и к другим гормональным и медиаторным факторам.

Концепция функционального обмена гормонов-медиаторов в своем развитии прошла несколько этапов:

1. Выяснение того, что адренергические гормоны-медиаторы в процессах своего превращения образуют метаболиты, утратившие многие свойства и функции нативных гормонов, но обладающие новыми свойствами и функциями, проявляющие регуляторное и биокаталитическое действие, могущие влиять на различные звенья биохимической динамики эффекторных клеток и на их функциональную активность, а также способные модифицировать фармакодинамические и физиологические эффекты самих нативных гормонов и медиаторов. На основании изучения действия метаболитов катехоламинов, в особенности продуктов их «хиноидного» окисления (адренохромов, адренолутинов) нами был сформулирован принцип участия продуктов обмена катехоламинов в механизме их действия.

2. Установление, на основании данных о неоднозначной биологической активности метаболитов, которые образуются из катехоламинов на разных путях их обмена, значения направленности этого обмена, преимущественного превращения их под влиянием митохондриальной моноаминоксидазы с образованием так называемых «аминогенных альдегидов», катехол-О-метилтрансферазы с образованием метанефринов или ферментов дыхательной цепи, направляющих обмен катехоламинов по «хиноидному» пути с образованием адренохинонов, «хромов» и «лутинов». На основании данных о различных свойствах и функциях метаболитов катехоламинов, образующихся на разных путях их превращения, нами был сформулирован принцип функционального значения не только количества гормона и интенсивности его превращения под влиянием ферментов эффекторных клеток, но и пути, по которому осуществляется это превращение.

3. Накопление данных, показавших не только различные свойства и функции метаболитов катехоламинов, образующихся на разных путях их обмена, но также возможность и значение «переключения» обмена катехоламинов с одного пути превращения на другой или другие. Так например, было показано, что при охлаждении

животных, у них усиливают холаминов. Это можно рассмотреть возникающие на это окислительного фосфорилирования ряда метаболических процессы или индуцируемые явления были обнаружены нами и функциональных состояния в этих процессах.

Переключение путей обмена экспериментальном тиреоток гипоксии, действии агонистов. В этот период были получены данные о значении процессов обмена в животном организме и организмов, участвующих в этих процессах.

Несмотря на большое количество указаний на то, что переключение путей обмена связывают начало ферментативного инактивирования. Между регуляторов, в частности передачу нервного импульса, диментативного превращения «ацетилхолин-холинэстеразы» в ацетилхолин, элиминирования его и энергетическим механизмом (reuptake). При этом часть симпатического нейрона под моноаминоксидазы, но значительная накапливаясь в везикулах (хват). Таким образом, скорость катехоламинов в ряде случаев, а ферментативные превращения и другие) играют роль в гормонально-медиаторных процессах и генез их биологически активной.

Следующие формы или адренергических гормонов-медиаторов клеток (клеток-мишеней) и другие) играют роль в работах наших авторов.

Во-первых — непосредственное действие таких продуктов превращения, как дофамина на процессы внутриклеточной оксидоредукции, гликолиз и другие процессы, а также на захват норадреналина.

Во-вторых, соединение их молекулами, например, папавериноподобным действием на из нативного дофамина и «аминогенными альдегидами» и другими метаболитами катехоламинов с хининами и другими новыми свойствами и но-

животных, у них усиливаются процессы «хиноидного» окисления катехоламинов. Это можно рассматривать как адаптивную реакцию, поскольку возникающие на этом пути адренохиноны, разобщая процессы окислительного фосфорилирования, способствуют направленному сдвигу ряда метаболических процессов в сторону термогенеза. Спонтанные или индуцируемые явления шунтирования обмена катехоламинов были обнаружены нами и нашими сотрудниками при различных функциональных состояниях животного организма и патологических процессах.

Переключение путей обмена катехоламинов отмечалось нами при экспериментальном тиреотоксикозе, экспериментальной гипертонии, при гипоксии, действии агонистов и антагонистов катехоламинов и т. д. В этот период были получены данные о физиологическом и патогенетическом значении процессов шунтирования обмена катехоламинов в животном организме и организме человека и дана первая характеристика участвующих в этих процессах регуляторных и ауторегуляторных механизмов.

Несмотря на большое число экспериментальных данных, подтверждающих указанные представления, до настоящего времени еще часто связывают начало ферментативного превращения катехоламинов с их инактивированием. Между тем так называемое инактивирование этих регуляторов, в частности норадреналина в условиях синаптической передачи нервного импульса, достигается главным образом не путем ферментативного превращения медиатора, как это отмечается в системе «ацетилхолин-холинэстераза», а с помощью транслокации норадреналина, элиминирования его из синаптической щели, осуществляемого энергозависимым механизмом «нейронального» захвата норадреналина (*reuptake*). При этом часть норадреналина, захваченного окончаниями симпатического нейрона подвергается действию митохондриальной моноаминоксидазы, но значительная часть его избегает этого действия, накапливаясь в везикулах («гранулярный» или «везикулярный» захват). Таким образом, срочное выключение действия нативных молекул катехоламинов в ряде случаев связано с сохранением их структуры, а ферментативные превращения (различные виды окисления, О-метилирование и другие) играют двоякую роль — постепенное устранение гормонально-медиаторных структур с их специфическим действием и генез их биологически активных метаболитов.

Следующие формы или способы действия продуктов обмена адренергических гормонов-медиаторов на процессы и функции эффекторных клеток (клеток-мишеней) получили экспериментальное подтверждение в работах наших сотрудников, а также в исследованиях других авторов.

Во-первых — непосредственное регуляторное и биокаталитическое действие таких продуктов превращения адреналина, норадреналина и дофамина на процессы внутриклеточного обмена; хинонов и лутинонов на оксидоредукции, гликолиз и окислительное фосфорилирование; «аминогенных альдегидов» на отдельные звенья пентозного цикла; метанефринов на захват норадреналина и связанные с этим процессы.

Во-вторых, соединение метаболитов катехоламинов с нативными их молекулами, например, образование сосудистоактивных веществ с папавериноподобным действием (внутриклеточный синтез папаверолина из нативного дофамина или норадреналина с образующимися из них «аминогенными альдегидами») или возникновение комплексных соединений катехоламинов с хиноидными продуктами их обмена, обладающих новыми свойствами и новыми функциями.

ль-
нов
зме
ри-
че-
ор-
все
ла-
мо-

ем

ро-
не
ой-
кое
на-
ак-
че-
ни
ук-
ми
нов

че-
юв
на,
юй
ль-
юв
ни-
и
ях
ев-
че-
ния
му

ва
ту-
ия»
на
ни

В-третьих, влияние продуктов превращения катехоламинов на функцию их нативных молекул, стимулирование, ингибирование или даже извращение их фармакодинамического, гормонально-регуляторного или биокаталитического действия.

Указанные формы структурного и функционального взаимодействия адренергических гормонов-медиаторов с их метаболитами, образующимися на разных путях их превращения, тесно связаны друг с другом и в значительной степени определяют участие метаболических, ауторегуляторных систем эффекторных клеток в формировании их интегрального ответа на гормонально-медиаторные сигналы катехоламинов во взаимодействии центральной регуляции и клеточной ауторегуляции.

В этом взаимодействии существенная роль принадлежит также состоянию и функции адренореактивных структур, различных адренорецепторов, а также процессам связывания катехоламинов и их метаболитов не специфическими рецепторными, а другими системами, различными формами захвата (*uptake*), привлекающими в последнее время пристальное внимание исследователей. Как в отношении катехоламинов, так и других гормональных факторов эффекторные клетки располагают рядом специфических акцепторов (рецепторов), связывающих этот фактор («узнавание» гормона), претерпевающих соответствующие конформационные изменения и влияющие на образование «вторых медиаторов» гормонального действия или иным путем передающие гормональный сигнал на геном, ферментно-метаболические циклы и мембраны эффекторной клетки. Часть рецепторов может находиться в недействительном состоянии и включаться только при определенных условиях. Рецепторы обычно локализованы в мембранах (рецепторы гормонов-пептидов и катехоламинов), в цитозоле (рецепторы гормонов-стероидов) и в ядре (рецепторы йодированных тиронинов). Возможно перемещение (транслокация) комплекса «рецептор — гормон» с поверхности мембраны внутрь клетки, явление так называемой «интернализации». Биологическое значение такой делокализации мембранотропных гормонов с соответствующими рецепторами еще неясно.

Подобно тому, как катехоламины послужили объектом и моделью для анализа общего вопроса о роли обмена гормонов в механизме их действия, адренорецепторы оказались удобным объектом для анализа второй стороны этой проблемы — возможности участия во взаимосвязи и взаимодействии центральной регуляции и клеточной ауторегуляции процессов формирования, активирования, транслокации гормонально-рецепторных структур клетки.

Это связано с хорошо изученными за последние годы, свойственными адренорецепторам сдвигами при изменившихся условиях, а также с описанными для катехоламинов различными формами нерепцепторного (парарецепторного) захвата их [1, 6, 9, 10] и возможности реципрокных функциональных взаимосвязей между этими процессами «захвата» и состоянием адренорецепторов [2].

В ряде работ [11, 12] показано, что понижение температуры перфузионной жидкости в опытах на изолированном сердце сопровождается активированием альфа-адренорецепторных реакций и некоторым угнетением бета-адренорецепторных и анализируется вопрос о причинах этих сдвигов и о возможности трансформации одних адренорецепторов в другие.

В лаборатории биохимии нейрогуморальных систем нашего института [8] показано, что после выдерживания срезов сердца животных

при пониженных температурах наблюдаются «следовые» явления катехоламинов и связи этих процессов также в отношении этих рецептористам. Получены данные, указывающие на изменение адренорецепторов и изменением этих рецепторов и нерекатехоламинов.

В чем состоит биологическое значение катехоламинов, в частности норадреналина, — легко объяснимым, и в то же время в то же время далеко не простыми и трудными для понимания являются захват, согласно современным представлениям, в основном ограничением контактами с рецепторами, срочного элиминирования и повторного использования этих рецепторов. «Подзарядки» им везикулярно-мембранной системой выдвинуто также предположение, что в нейрон информации о состоянии рецепторов [6]. «Экстранейрональное» действие симпатического медуллярного нерва не контактирующим непосредственно с рецепторами. Но в чем биологическое значение «нерепепторного» захвата, свертываемости, не передающими данными цепными, каскадными рецепторами. Маловероятно, что регулятора, хотя такой и существует. Можно предположить, что «проникновение» в клетку части катехоламинов (медиатора) без проявления молекул. А так как в клетке происходит катаболизм с образованием, включающихся в биохимический нейрональный захват катехоламинов, так и парарецепторным образом «регулятора» включения гормона-медиатора, то его биологическое значение еще один этап разветвления на гормоны-медиаторов, включение процессов и функций наряду с путями их обмена, механизмами соответствующих рецепторов и другими механизмами, проводящими медиаторные сигналы нативными «парарецепторными», «обходящими» встречу катехоламинов с соответствующими рецепторами в их катаболизме.

Изученные нами и подтвержденные другими работами функционально-метаболические сдвиги в основе концепции о роли парарецепторных гормонов-медиаторов в механизмах к биохимии и патохимии стероидной и белковой природы,

при пониженных температурах (как плюсовых, так и минусовых) наблюдаются «следовые» явления, сдвиги различных форм захвата катехоламинов и связи этих процессов с состоянием адренорецепторов, а также в отношении этих рецепторов к специфическим агонистам и антагонистам. Получены данные, указывающие на возможность трансформации адренорецепторов и изменчивости реципрокной связи между состоянием этих рецепторов и нерепепторными механизмами захвата катехоламинов.

В чем состоит биологическое значение процессов «захвата» катехоламинов, в частности норадреналина. Оно кажется вполне понятным и легко объяснимым, и в то же время анализ его ставит перед исследователем далеко не простые и труднорешаемые задачи. «Нейрональный» захват, согласно современным представлениям, служит основным механизмом ограничения контакта медиатора с соответствующими рецепторами, срочного элиминирования его из синаптической щели, а также повторного использования этого медиатора, своеобразным способом «подзарядки» им везикулярного аппарата симпатического нейрона. Было выдвинуто также предположение о передаче с помощью этого процесса в нейрон информации о состоянии адренорецепторов эффекторной клетки [6]. «Экстранейрональный» захват способствует диффузному действию симпатического медиатора, проникновению его к клеткам, не контактирующим непосредственно с окончаниями симпатических нервов. Но в чем биологический смысл наличия в эффекторных клетках «нерепепторного» захвата, связывания медиатора или гормона структурами, не передающими дальше их регуляторные сигналы, не возбуждающими цепные, каскадные реакции, как это свойственно специфическим рецепторам. Маловероятно представление о простом резервировании регулятора, хотя такой процесс, очевидно, тоже имеет место. Можно предположить, что «парарецепторным» путем осуществляется проникновение в клетку части циркулирующего гормона (нейрогормона, медиатора) без проявления специфического действия его нативных молекул. А так как в клетке гормон или медиатор подвергается процессам катаболизма с образованием функционально активных метаболитов, включающихся в биохимическую динамику клетки, то «экстранейрональный» захват катехоламинов, осуществляемый как рецепторными, так и парарецепторными механизмами, может играть роль своеобразного «регулятора» включения в действие то нативных молекул гормона-медиатора, то его биологически активных метаболитов. Так возникает еще один этап развития концепции «функционального обмена гормонов-медиаторов», включающий возможное участие в регуляции процессов и функций наряду с нативными гормонами, различными путями их обмена, механизмами их шунтирования, также изменчивость соответствующих рецепторов и сдвиги соотношения между рецепторными механизмами, проводящими в клетку специфические гормонально-медиаторные сигналы нативных молекул катехоламинов и механизмами «парарецепторными», «обходящими» это действие и способствующими встрече катехоламинов с соответствующими ферментами, участвующими в их катаболизме.

Изученные нами и подтвержденные исследованиями других авторов функционально-метаболические параметры катехоламинов, легшие в основу концепции о роли продуктов и путей обмена адренергических гормонов-медиаторов в механизме их действия, оказались применимыми к биохимии и патохимии йодированных тиронинов, гормонов стероидной и белковой природы, продукты превращения которых являют-

ся биологически активными веществами и которые имеют каждый как бы несколько «степеней свободы», то есть способность превращаться в эффекторных клетках по разным путям с образованием промежуточных продуктов с различными свойствами и действием на биологические структуры, процессы и функции.

Заслуживают внимания данные последних лет, полученные в ряде лабораторий, показавшие возможность ступенчатого расщепления некоторых гормональных белков с образованием ряда фрагментов, обладающих новым специфическим регуляторным действием, причем часть таких фрагментов проявляет влияние на те или другие функции центральной нервной системы и протекающие в ней нейрохимические и нейрофизиологические процессы. Примером таких явлений может служить распад нейрогормонального пептида (31 K*-пептид), отщепляющего молекулу адренокортикотропного гормона, который, в свою очередь, может отщепить альфа-меланостимулирующий гормон, а остаток нативного пептида распадается с образованием бета-меланостимулирующего гормона, гамма-липотропина и олигопептидов со свойствами эндорфинов и энкефалинов.

Таким образом, процессы функционального обмена регуляторов, превращение их в новые вещества с новыми регуляторными функциями имеют широкое распространение и играют, очевидно, существенную роль в нейрогуморальной регуляции, в общей интеграции процессов и функций в животном организме.

Представление о функциональном значении различных путей обмена гормонов и медиаторов и о возможности «переключения» этих путей открывает некоторые новые горизонты для анализа вопросов взаимосвязи и взаимодействия центральной (нейрогуморальной) регуляции и клеточной (метаболической) ауторегуляции, взаимосвязи обмена гормонов и состояния соответствующих рецепторов, а также взаимодействия метаболизма гормонов и формирования активных нейрогормональных факторов. «Переключение» обмена гормонов в эффекторных клетках с одного пути на другой или другие, а также изменчивость соответствующих рецепторов играет существенную роль в адаптации организма к изменившимся условиям и в защитных реакциях на повреждающие факторы стрессорные и экстремальные состояния. Вместе с тем, эти сдвиги могут быть следствием развития патологического процесса и звеном, инициирующим формирование новых патогенетических факторов. В интегральной характеристике регуляции процессов и функций в различных условиях нормы и патологии (работа, утомление и тренировка, гипоксия, гипо- и авитаминозы, эндокринопатии, заболевания сердечно-сосудистой системы, травматический и анафилактический шок, гипотермия, а также при криоконсервации, отогреве и трансплантации биологических объектов) большое значение имеет не только уровень гормонов и «крутизна» изменений этого уровня («метаболический коэффициент» и «метаболический градиент» гормонов), но и направленность их превращения в эффекторных клетках («метаболический вектор» гормонов) и возможности «переключения» («шунтирования») этого превращения.

Заканчивая изложение работы, посвященной 100-летию со дня рождения академика Александра Александровича Богомольца, хочется отметить, что в исключительно многогранном и плодотворном творчестве этого выдающегося ученого определенное место занимали вопро-

сы корреляции процессов и нервной системы и эндокринной системы, что основной задачей его и представляло о том, что и управляют всеми проявлениями жизни, и подчеркнуть, что и ловлены не только свойства клеточных элементов, но и их зависимость от некоторых веществ.

Список литературы

1. Авакян О. М. Фармакологическая регуляция. Ереван: Изд-во АН Армянской ССР, 1968.
2. Манухин Б. Н., Бердышева Л. И. Меланостимулирующий гормон в эндокринном процессе.— В кн.: Краткий обзор эндокринологии. М., 1971, с. 151.
3. Основні напрямки робіт академіка А. М. Утевського. Вид-во АН УРСР, 1945. 29 с.
4. Утевский А. М. Данные и перспективы исследования в физиологии и клинике.— В кн.: Успехи биологической науки. М., 1971, с. 151.
5. Утевский А. М. Роль обмена гормонов в регуляции функций. Киев, 1959.
6. Утевский А. М. Некоторые вопросы нейрохимии.— В кн.: Успехи нейрохимии. Л., 1971, с. 16—19.
7. Утевский А. М., Осинская В. О. Эндокринология и нейрохимия.— В кн.: Успехи биологической науки. М., 1971, с. 151.
8. Утевский А. М., Чуйко В. А., Гаврилов В. П. Гормоны и их действие на органы и ткани.— В кн.: Успехи биологической науки. М., 1971, с. 151.
9. Gillespie J. S. Uptake of noradrenaline by the isolated atria of guinea pig. 1974, 23, p. 136—141.
10. Iversen L. L. Uptake mechanism of noradrenaline by the isolated atria of guinea pig. 1974, 23, N 14, p. 1927—1937.
11. Mori K. et. al. Influence of tenatone on the isolated atria of guinea pig. 1974, 23, N 14, p. 1937—1947.
12. Opperman J. A., Ryan C. F., Hargrave J. A. Effect of tenatone on the isolated atria of guinea pig. 1974, 23, N 14, p. 1947—1953.

Институт проблем криобиологии и криомедицины
АН УССР, Харьков

* K-1000 дальтон

сы корреляции процессов и функций, вопросы физиологии вегетативной нервной системы и эндокринологии. Александр Александрович писал, что основной задачей его и сотрудников было «доказать ошибочность представления о том, что продукты внутренней секреции — гормоны управляют всеми проявлениями телесной и психической жизни организма, и подчеркнуть, что влияние гормонов на эти проявления обусловлены не только свойствами самих гормонов, но, в первую очередь, клеточных элементов, которым свойственна специфическая чувствительность к некоторым веществам...» [3].

Список литературы

1. Авакян О. М. Фармакологическая регуляция высвобождения и захвата норадреналина. Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1973. 306 с.
2. Манухин Б. Н., Бердышева Л. В., Волина Е. В. Роль адренорецепции в адренергическом процессе.— В кн.: Катехоламинергические нейроны. М.: Наука, 1979, с. 139—151.
3. Основні напрямки робіт академіка Олександра Олександровича Богомольця. Київ: Вид-во АН УРСР, 1945. 29 с.
4. Утевский А. М. Данные и перспективы изучения обмена адреналина в эксперименте и клинике.— В кн.: Успехи биол. химии. М., 1950, т. 1, с. 423—455.
5. Утевский А. М. Роль обмена гормона в механизме его действия.— В кн.: Механизм действия гормонов. Киев, 1959, с. 27—37.
6. Утевский А. М. Некоторые нейрохимические аспекты обмена катехоламинов.— В кн.: Успехи нейрохимии. Л., 1974, с. 165—174.
7. Утевский А. М., Осинская В. О. Функциональный обмен регуляторов обмена в эндокринологии и нейрохимии.— Укр. биохим. журн., 1975, 47, № 6, с. 683—695.
8. Утевский А. М., Чуйко В. А., Губина Н. Ф. Влияние охлаждения на способность некоторых органов к захвату катехоламинов.— Укр. биохим. журн., 1980, 52, № 1, с. 16—19.
9. Gillespie J. S. Uptake of noradrenaline by smooth muscle.— Brit. Med. Bull., 1973, 29, p. 136—141.
10. Iversen L. L. Uptake mechanism for neurotransmitter amines.— Biochem. Pharmacol. 1974, 23, N 14, p. 1927—1937.
11. Mori K. et al. Influence of temperature on the sensitivity of the adrenoreceptors in the isolated atria of guinea pigs and rats.— Europ. J. Pharmacol., 1979, 55, p. 189—197.
12. Opperman J. A., Ryan C. F., Haavic C. O. Temperature dependent changes in sensitivity of isolated atria to sympathomimetic amines.— The Pharmacologist, 1969, 11, 243—253.

Институт проблем криобиологии и криомедицины
АН УССР, Харьков

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.

УДК 612.67

Д. Ф. Чеботарев

ИДЕИ А. А. БОГОМОЛЬЦА И РАЗВИТИЕ СОВРЕМЕННОЙ ГЕРОНТОЛОГИИ

Успехи в решении важнейших теоретических и практических вопросов геронтологии тесно связаны с достижениями биологии и медицины, в частности с тем огромным вкладом, который сделали И. И. Мечников, И. П. Павлов, А. А. Богомолец, А. В. Нагорный, в значительной мере определивших направление исследований в области мировой науки и пути ее современного развития. «Отцом» геронтологии во всем мире называют И. И. Мечникова. «Отцом» советской научной геронтологии мы с полным основанием называем А. А. Богомольца. Широкий диапазон исследований и суждений А. А. Богомольца о механизмах старения, его большое внимание и правильная оценка влияния факторов внешней среды, образа жизни человека в развитии процессов старения в основном определили развитие направлений советской геронтологии. Если бурное развитие геронтологии, как нового раздела биологической и медицинской науки в зарубежных странах началось лишь после второй мировой войны и первый международный конгресс геронтологов, созданный по инициативе ученика И. И. Мечникова, В. Коренчевского, состоялся только в 1948 г. в Бельгии, то первая в мире широкая научная конференция, посвященная проблемам долголетия человека, организованная в Киеве А. А. Богомольцем и его сотрудниками еще в 1938 г., была уже итогом больших и глубоких экспериментально-биологических и клинко-физиологических исследований в области геронтологии, проведенных в нашей стране.

Нельзя не учитывать, что в ряде биологических и медицинских наук геронтология занимает особое место. Это обусловлено, в первую очередь, необходимостью рассматривать процесс старения в онтогенетическом плане, в связи с единством восходящей и нисходящей стадии развития. Это, в настоящее время общепризнанное положение, было достаточно четко сформулировано А. А. Богомольцем, который писал о том, что «профилактика старости, борьба с ее преждевременным наступлением должна начинаться еще до зачатия организма, продолжаться во время его утробной и всей последующей жизни».

Необходимо также тесно связывать биологию старения с различными проявлениями патологии организма, с воздействием факторов внешней среды. Все это делает геронтологию одной из наиболее сложных, синтетических наук, и для того, чтобы изучение старения достигло ощутимых результатов, оно должно носить отчетливо многопрофильный характер.

Основой научной геронтологии являются ее экспериментально-биологические направления, имеющие первостепенное значение в раскрытии причин и механизмов старения.

В наши дни в развитии процессов старения огромное значение придается изменениям, происходящим на молекулярном, клеточном и системном уровнях. Отсюда стремление установить взаимосвязь между этими разными уровнями старения и определить единый механизм ста-

рения целостного организма. Идеями А. А. Богомолец по о том, что старение протоплазмы, клеточных коллоидов, с изменениями, тормозящие жизнедеятельность. Нельзя не отметить, что ряд весьма интересных современных исследований в процессе старения.

Современные данные об уровне представления в геронтологию. Изучению геронтологическому, принадлежит брения, а может быть и в про, жизни животного и человека ризовать некоторые возрастные, хромосомного аппарата века. В перспективе большого моделирования старения различными факторами и при их воздействии. Большое в области клинической геронтологической, генетический анализ заболеваний.

Здесь снова нельзя не по изучению долгожителей А. А. Богомольца его стимулом для более поздних Ю. А. Спасокукоцкий, и широким (многолетним) долголетием в области клинической геронтологии АМН СССР. Эти исследования выдвинутого на физиологическое и прежде старость как своеобразное явление.

Современные методы и химические, резко расширили возможности геронтологии; они входят процессы старения в геронтологию, происходящих, в частности, изменений, в частности, происхождения, состоящих, может многое дать не только старения, но и патогенеза, как атеросклероз, остеопороз.

Прогресс исследований в геронтологии, получивших во многих странах, тесно связан с именем А. А. Богомольца. С его именем связана геронтология — изучение в геронтологии о гемато-паренхимной системе соединительной ткани организма. А. А. Богомолец, А. И. Смирнов, Ю. А. Спасокукоцкий и др. в этом направлении. С

рения целостного организма. К анализу этих сложнейших взаимоотношений А. А. Богомолец подошел еще в тридцатых годах. Он писал о том, что старение протоплазмы клеток является следствием созревания клеточных коллоидов, образующих биохимически инертные включения, тормозящие жизнедеятельность клетки, ее способность реагировать. Нельзя не отметить, что труды А. А. Богомольца предвосхитили ряд весьма интересных современных воззрений о роли изменений белковой молекулы в процессе старения.

Современные данные об изучении процессов старения на молекулярном уровне представляют огромные перспективы исследований в области молекулярной биологии, столь быстро и интенсивно внедрившейся в геронтологию. Изучению генетического аппарата, биосинтеза белка, по-видимому, принадлежит большая роль в раскрытии механизмов старения, а может быть и в продлении биологических сроков длительности жизни животного и человека. Уже в настоящее время можно охарактеризовать некоторые возрастные сдвиги в состоянии нуклеиновых кислот, хромосомного аппарата клетки, процесса биосинтеза белка человека. В перспективе большие исследования в области экспериментального моделирования старения воздействием на генетический аппарат различными факторами и поиск средств, предупреждающих старение при их воздействии. Большое значение имеют специальные исследования в области клинической генетики в группах долгожителей и короткожителей, генетический анализ возникновения в старости различных заболеваний.

Здесь снова нельзя не остановиться на огромном значении работ по изучению долгожителей Абхазии, проведенных по инициативе А. А. Богомольца его сотрудниками в 1938 году, которые послужили стимулом для более поздних исследований в этой области, проведенных Ю. А. Спасокукоцким, и широкого выборочного изучения (более 40 тысяч человек) долголетних людей, осуществленного Институтом геронтологии АМН СССР. Эти исследования совершенно четко подтвердили обоснованность выдвинутого еще С. П. Боткиным разделения старения на физиологическое и преждевременное и ошибочность воззрений на старость как своеобразное проявление болезни организма.

Современные методы исследования, преимущественно оптические и химические, резко расширили возможности исследований в области клеточной биологии; они показали, в какой мере по-разному происходят процессы старения в клетках и тканях организма. Быстро развивающийся в геронтологии молекулярно-биологический анализ структурных изменений, в частности изучение структур мезенхимального происхождения, состоящих из коллагена, эластина, мукопротеинов, может многое дать не только для выяснения биологических механизмов старения, но и патогенеза таких болезней старших возрастных групп, как атеросклероз, остеопороз, артриты.

Прогресс исследований ультраструктур, макромолекул, соединительной ткани, получивших в наше время широкое распространение во многих странах, тесно связан с классическими работами А. А. Богомольца. С его именем связано важнейшее направление в развитии геронтологии — изучение возрастных изменений соединительной ткани, учение о гемато-паренхиматозном барьере, о роли физиологической системы соединительной ткани в деятельности функциональных систем организма. А. А. Богомолец и его ученики (Р. Е. Кавецкий, Н. Б. Медведева, А. И. Смирнова-Зайкова, Н. Н. Горев, Н. Н. Сиротинин, Ю. А. Спасокукоцкий и др.) в свое время немало сделали для развития этого направления. Среди современных теорий, гипотез, объясня-

ющих причины старения, видное место занимает концепция, выдвинутая Ф. Верцаром [22], согласно которой одной из основных причин, приводящих к старению организма животного и человека, является старение коллагена, составляющего более 30 % всех белков организма и основной субстрат неклеточных структур соединительной ткани. Старение коллагена, по его мнению, нашедшему большой резонанс в мировой литературе, символизирует старение организма в целом, и старение молекулы коллагена может служить моделью процесса старения.

Старение сопровождается не только изменениями структуры коллагена, но и изменениями в составе межклеточного матрикса — уменьшением гликопротеинов и эластина, увеличением коллагена, главным образом, за счет его труднорастворимых поперечносвязанных форм. Поскольку разные виды макромолекул межклеточного матрикса синтезируются и регулируются порознь, это может означать, что с возрастом изменяется программа деятельности фибробластов, да и других клеток соединительной ткани [21]. Это влечет за собой и изменение всего комплекса функций, выполняемых соединительной тканью: снижается способность к репарации повреждений, изменяются трофические и морфогенетические свойства соединительнотканной стромы внутренних органов, нарушаются ее защитные возможности.

В последние годы большое внимание исследователей привлекают возрастные изменения, происходящие в системе иммунитета. Эти изменения, проявляющиеся в виде ослабления иммунного ответа на чужеродные антигены и одновременного снижения толерантности к собственным антигенным структурам, могут иметь далеко идущие последствия, так как способны усугублять те связанные со старением процессы, которые наблюдаются в других органах и тканях, а также способствовать возникновению и обуславливать особенности течения ряда патологических процессов, характерных для старого возраста. Таким образом, возрастные изменения иммунитета могут оказаться важным промежуточным звеном между первичными возрастными сдвигами в функционировании систем и органов и заболеваемостью и смертностью в позднем возрасте [6]. Они требуют углубленного изучения с целью их коррекции, что, вероятно создаст возможности для воздействия на патологические процессы в старости.

Таким образом, современные работы подтверждают концепцию А. А. Богомольца о роли физиологической системы соединительной ткани, как активной системы, в жизнедеятельности организма, его реактивности, и о значении нормальной функции этой системы для долголетия. Еще в 1926 г. А. А. Богомолец так определил значение неклеточных структур: «Неоформленная соединительная ткань представляет собой весьма важный физико-химический барьер, регулирующий как своеобразная коллоидная система, заложенная между клеточными элементами и кровью, процессы интермедиарного обмена».

Все свои исследования возрастных изменений на молекулярном, клеточном уровнях А. А. Богомолец стремился связать с решением важных практических вопросов профилактики преждевременного старения. Он предложил антиретиккулярную цитотоксическую сыворотку (АЦС), получившую мировую известность, дробные переливания крови, объясняя их действие сопутствующим слабо выраженным коллоидокластическим шоком.

Современное развитие геронтологии ставит новые задачи в области изучения цитологических основ старения организма. Предполагается существование связи между способностью клеток к делению, их дифференцировкой и развитием в них процессов старения. Чрезвычайно важ-

ны дальнейшие исследования нервной системы и органов, не дезоксирибонуклеиновые с этим не обновляющихся к.

Широкую известность и ограниченность культивирования фибробластов, и зависимость. Эти работы вызвали м. заложенной в каждой клетке. Однако, поиск лимита клетки а также на моделях *in vivo* позволяющие безоговорочно программировании старения.

Решение этого спорного для понимания сущности с механизмов старения. В связи с таковой геронтологии стоит турам тканей, по сравнению клеток в зависимости от деобходимы и широкие исследования физических свойств клетки, проницаемости мембраны, клетки на химические воздействия, существенной ролью изменения ее старения, полученными лаблением в процессе старения, разрушении лизосом и выходе топлазмы и др.

Большие перспективы в процессе старения. Ферментов, способствующих как ферменты, осуществляющих. Здесь огромная область систем, в частности паратов, обуславливает ц. посвященных применению адаптогенов, изысканию нормализации процессов обремененного старения.

А. А. Богомолец указывал на возможности старения, ятности смерти от состояния современной геронтологии [18]. Нет сомнения в том, что простейшей суммой старения экспериментальной и клинической обретаем системный принцип позиций механизмов саморегуляции нейро-гуморальной регуляции в последние годы в нашей стране в Институте биологии Харькова при старении оказалось очис с инволюцией, обуславливая низма, возникают новые к несовершенной степени, по

ны дальнейшие исследования ганглиозных клеток нашей центральной нервной системы и органов чувств. В настоящее время доказано старение дезоксирибонуклеиновой кислоты в этих неделящихся и в связи с этим не обновляющихся клетках.

Широкую известность приобрели работы Хейфлика, доказывающие ограниченность культивирования в искусственных средах вне организма фибробластов, и зависимость числа пассажей от возраста донора клеток. Эти работы вызвали много предположений о программе старения, заложенной в каждой клетке, независимой от внеклеточных влияний. Однако, поиск лимита клеточных делений в других клеточных системах, а также на моделях *in vivo* дал очень противоречивые результаты, не позволяющие безоговорочно принять точку зрения о внутриклеточном программировании старения.

Решение этого спорного вопроса имеет принципиальное значение для понимания сущности старения, выяснения первичных и вторичных механизмов старения. В связи с этим перед работающими в экспериментальной геронтологии стоит важная задача расширения работ по культурам тканей, по сравнительной характеристике старения различных клеток в зависимости от действия регуляторных факторов. Крайне необходимы и широкие исследования в области физиологических и биофизических свойств клетки: изучение электрических свойств, возбудимости, проницаемости мембраны, активного переноса ионов, реакции клетки на химические воздействия и др. Эта необходимость диктуется существенной ролью изменений взаимосвязи органоидов клетки в генезе ее старения, полученными разными исследователями данными об ослаблении в процессе старения ядерного контроля над цитоплазмой, разрушении лизосом и выходе их ферментов, разрушающих клетку, в цитоплазму и др.

Большие перспективы в углублении энзимологических исследований в процессе старения. В старости в определенных клетках уровень ферментов, способствующих ассимиляции, созиданию снижается, тогда как ферменты, осуществляющие диссимиляцию, продолжают действовать. Здесь огромная область изучения возможности сохранения ферментных систем, в частности под воздействием фармакологических препаратов, обуславливает целесообразность дальнейших исследований, посвященных применению различных биологически активных средств, адаптогенов, изысканию новых средств физиологической стимуляции и нормализации процессов обмена с целью профилактики и лечения преждевременного старения.

А. А. Богомолец указывал на значение ограничения адаптационных возможностей стареющего организма и зависимость увеличения вероятности смерти от состояния его приспособительных возможностей. В современной геронтологии это положение получило широкое развитие [18]. Нет сомнения в том, что старение целостного организма не является простой суммой старения его отдельных клеток. В связи с этим в экспериментальной и клинической геронтологии особое значение приобретает системный принцип изучения, анализ возрастных изменений с позиций механизмов саморегуляции, изучения возрастных изменений нейро-гуморальной регуляции. Эти вопросы глубоко разрабатываются в последние годы в нашей стране в Институте геронтологии АМН СССР, в Институте биологии Харьковского университета. Изменение регуляции при старении оказалось очень сложным процессом, в котором наряду с инволюцией, обуславливающей снижение адаптации стареющего организма, возникают новые компенсаторные механизмы, в какой-то явно несовершенной степени, поддерживающие его приспособительные воз-

и социолога. Это один из наиболее трудных вопросов геронтологии, и для решения его в перспективе следует искать особые пути.

Весьма важно получить определенное представление о физиологической старости. В этом убедили нас замечательные исследования долгожителей Абхазии, проведенные под руководством А. А. Богомольца и Н. Д. Стражеско (1937—38 г.). Практически здоровый, не отягощенный заболеваниями старик в возрасте старше 85—90 лет по-существу пример физиологической старости. Однако у людей, не достигших поздних этапов старости, находящихся на каком-то этапе старения, чрезвычайно трудно выяснить, находятся ли они в процессе только естественного, физиологического старения или уже с элементами преждевременного старения, с потенциальной патологией. Работы в решении этих вопросов уже проводятся в ряде стран путем осуществления долговременного наблюдения с возможно более ранних возрастных этапов человека. По-видимому, для того, чтобы считать физиологическим определенный этап старения, надо убедиться, что исследуемый физиологично прошел весь путь нисходящего развития, достигнув и физиологической старости, и активного долголетия.

Для того, чтобы приблизиться к вечному стремлению человечества жить долго здоровым, в геронтологии одинаково интенсивно должны разрабатываться проблемы, решение которых может дать определенные успехи в предупреждении преждевременного старения, и вопросы, решение которых сможет открыть пути к увеличению биологической длительности жизни организма человека и животного.

Наши познания природы сложнейших процессов, происходящих в организме при старении, изучению которых так много внимания уделял А. А. Богомолец, все еще крайне недостаточны. Однако, сегодня мы в этой области знаем значительно больше, чем десять лет тому назад, и это дает уверенность в успешном разрешении основных проблем геронтологии в будущем.

D. F. Chebotarev

IDEAS OF A. A. BOGOMOLETZ AND THE DEVELOPMENT OF MODERN GERONTOLOGY

Summary

Current concepts of the mechanisms of ageing are compared with A. A. Bogomoletz's ideas of the biology of ageing. Emphasis is made on the priority of A. A. Bogomoletz and his school of pathophysiologists in many branches of the biology of ageing: on the role of changes in a protein molecule, connective tissue, hemato-parenchymatous barrier organism's adaptive capacities in the ageing process. Great importance of Bogomoletz's ideas in the development of practical gerontology and a significant role of the conference on the genesis of ageing and prevention of a premature old age, organized by him in 1938, are emphasized.

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

Список литературы

1. Богомолец А. А. Вступительное слово (на конференции по проблемам генеза старости и профилактики преждевременного старения организма) — В кн.: Старость: Тр. конф. Киев, 1939, с. 5—6.
2. Богомолец А. А. Задачи экспериментальной медицины в борьбе с преждевременным старением организма. — В кн.: Старость: Тр. конф. Киев, 1939, с. 7—12.
3. Богомолец А. А. Продление жизни. Киев: Изд-во АН УССР, 1939. 120 с.
4. Богомолец А. А. Основные направления моих работ. — Арх. патологии, 1947, № 3, с. 3—14.

УДК 577.1.59

В. Н. Никитин, Е. Э. Перский, Л. А. Утевская

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗРАСТНОГО РАЗВИТИЯ КОЛЛАГЕНОВЫХ СТРУКТУР И ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ А. А. БОГОМОЛЬЦА

В последние годы значительно интенсифицировались исследования молекулярных основ возрастного развития соединительной ткани. В нашей стране начало этим исследованиям положил А. А. Богомолец, создавший в 40-х годах концепцию «физиологической системы соединительной ткани». В рамках этой концепции находится и сформулированная им теория старения, согласно которой в основе процессов старения лежат возрастные изменения соединительной ткани. Свои взгляды А. А. Богомолец резюмировал в известном высказывании: «Организм имеет возраст своей соединительной ткани».

Одной из основных причин возрастных изменений соединительной ткани А. А. Богомолец считал «созревание» ее макромолекулярных комплексов, приводящее к существенному изменению физико-химических свойств и в итоге к «порче» ткани. По его мнению, это созревание, происходящее как в клетках, так и в межклеточном веществе, представляет собой протекающую во времени все более пессимальную структуризацию таких комплексов. Возникающие в результате этого инертные образования тормозят жизнедеятельность клеток и обуславливают неблагоприятные для трофики тканей проявления старения, наиболее выраженные в межклеточном веществе соединительной ткани [1, 2].

В 50-х годах были обнаружены возрастные изменения свойств опорных разновидностей соединительной ткани — повышение их устойчивости к разрушающему действию различных механических, физических и химических факторов. Многочисленные эксперименты, проведенные в последующие годы, показали, что в основе этих изменений лежит возрастное повышение структурной стабильности коллагена, обусловленное развитием в нем сети поперечных ковалентных связей. Таким образом, идеи А. А. Богомольца о возрастной структуризации макромолекулярных комплексов соединительной ткани получили экспериментальное подтверждение.

Широкое распространение, хотя и в редуцированном виде, получили представления А. А. Богомольца о том, что «... старение организма начинается именно с соединительной ткани». Поскольку коллаген явился первым белком, у которого были обнаружены возрастные изменения структуры и свойств, эти изменения стали рассматривать как едва ли не главную молекулярную основу старения соединительной ткани и всего организма. При этом считали, что изменения структуры коллагена — пассивный, спонтанный процесс, оказывающий негативное влияние на свойства соединительной ткани, а коллаген рассматривали как белок, выполняющий в организме лишь опорно-механическую функцию [5].

В последние годы на основе большого экспериментального материала представления о биологической роли коллагена, механизмах его возрастного развития и их участии в процессах старения подверг-

формирование ткани, например, слияние миобластов с образованием мышечных волокон, начальные стадии остеогенеза. При этом между коллагеновым субстратом, коллагенсинтезирующими клетками и другими специализированными клетками существуют прямые и обратные связи. Показано, что синтез как коллагена, так и других структурных компонентов различных тканей зависит от наличия в среде коллагена и от характера его взаимодействия с клетками. Имеются сведения и о том, что миграция эпителиальных клеток в эксплантатах возможна лишь при синтезе и выделении ими определенных изоформ коллагена [3].

Таким образом, две первые группы фактов опровергают распространенное до недавних пор мнение о коллагене как о белке, выполняющем пассивную, чисто опорную функцию. Они убедительно свидетельствуют о том, что коллагеновые структуры в организме, являясь активным «позиционным ориентиром», содержат информацию о характере и способе построения тканей и непосредственно участвуют в определении размеров, формы и архитектоники развивающихся органов.

Третья группа фактов содержит данные о молекулярных механизмах возрастного повышения структурной стабильности коллагена. Как было указано, этот эффект определяется, в основном, развитием в коллагеновых структурах сети поперечных ковалентных связей. Считалось, что они возникают либо спонтанно, либо под влиянием ряда внешних факторов — естественного радиационного фона, температуры тела, промежуточных продуктов обмена и т. д. Однако модельные эксперименты показали, что для достижения эффектов, сопоставимых с возрастными, дозы облучения должны существенно превосходить фон, а концентрация промежуточных метаболитов — их концентрацию в организме. В экспериментах же, где поперечное связывание происходило при хранении коллагена *in vitro*, этот процесс шел значительно быстрее, чем в организме, что указывало на выключение регуляторных механизмов, определяющих скорость созревания коллагена [4].

В настоящее время известно, что такая регуляция осуществляется на уровне ферментных систем, катализирующих реакции посттрансляционных модификаций остатков лизина, на основе которых и образуются все до сих пор выделенные из коллагена и идентифицированные поперечные сшивки. На первом этапе модифицирования пептидосвязанный лизин гидроксيليруется при помощи лизилгидроксилазы до оксилизила, на втором — остатки лизина и оксилизина подвергаются окислительному дезаминированию под воздействием лизилоксидазы до аллизина и оксипаллизина — δ -полуальдегидов α -аминоадипиновой и δ -окси- α -аминоадипиновой кислот. Образовавшиеся альдегиды могут реагировать друг с другом либо путем альдольной конденсации, давая внутримолекулярные сшивки — альдоли, либо путем взаимодействия карбонильной группы одной α -цепи с ϵ -аминогруппой лизила или оксилизила другой α -цепи с образованием межмолекулярных сшивок — альдиминов (шиффовых оснований). Дальнейшая химическая модификация этих сшивок приводит к значительному увеличению их количества; к настоящему времени из различных коллагенов выделено около полутора десятков различных сшивок, в том числе и полифункциональных [8].

Следует указать, что интенсивное развитие с возрастом сети поперечных ковалентных связей идет в уже полностью сформированных надмолекулярных коллагеновых образованиях. Этот процесс — важная причина изменения физико-химических и, соответственно, функ-

При синдроме ЧЭД типа 6, другой форме несовершенного остеогенеза наблюдается наследственная недостаточность лизилгидроксилазы; при синдроме ЧЭД типа 7 и дерматоспараксисе крупного рогатого скота и овец — проколлагенпептидазы; при синдроме ЧЭД типа 5 — лизилоксидазы. Во всех названных случаях генетический дефект приводит в конечном итоге к недостаточному поперечному связыванию и, следовательно, дефектности коллагеновых структур, не соответствующих по своим механическим свойствам функциональным требованиям организма.

Недостаточное поперечное связывание, приводящее к заболеваниям, может являться следствием блокирования ферментов, катализирующих этот процесс, либо недостатка веществ, являющихся их кофакторами. Так, нарушение поперечного связывания наблюдается при цинге (недостаток аскорбиновой кислоты — кофактора пролилгидроксилазы), гомоцистинурии (блокирование альдегидных групп гомоцистеином), латиризме (блокирование альдегидов и конкурентное ингибирование лизилоксидазы латирогенами), синдроме курчавых волос Менке (сниженная активность лизилоксидазы из-за наследственного нарушения абсорбции в кишечнике ее кофактора — меди).

Уже эти немногочисленные примеры показывают, что процессы возрастной стабилизации коллагена и, в первую очередь, его поперечное связывание абсолютно необходимы организму, особенно в первой половине онтогенеза, и их торможение приводит к значительным нарушениям жизнедеятельности и даже к преждевременной смерти.

Вся совокупность приведенных фактов свидетельствует, таким образом, о чрезвычайно важной роли коллагеновых структур в нормальном морфогенезе и дальнейшем возрастном развитии организма. Следует еще раз подчеркнуть, что хотя происходящая с возрастом структуризация коллагеновых образований действительно может оказывать пессимальное влияние на тонкую структуру и трофику тканей стареющего организма, этот процесс не является ведущей причиной старения. Происходящее в позднем онтогенезе ухудшение свойств соединительной ткани вызвано не только изменениями структуры коллагена, но и расстройством в системе прямых и обратных связей между коллагеновыми образованиями и другими ее структурными и функциональными компонентами. Этот процесс в большой степени обусловлен нарушениями центральных нейрогуморальных регуляций.

Таким образом, анализ современных представлений о возрастном развитии коллагеновых структур показывает, что выдвинутое А. А. Богомольцем в его теории старения положение о чрезвычайно важной роли соединительной ткани в возрастном развитии организма не только не утратило своего значения, но непрерывно подтверждается и обогащается новыми важными результатами. Слова А. А. Богомольца: «Борьба за долголетие должна быть в значительной мере борьбой за здоровую соединительную ткань» остаются актуальными и в наше время.

V. N. Nikitin, E. E. Persky, L. A. Utevskaia

MOLECULAR MECHANISMS OF COLLAGEN DEVELOPMENT
AND THE AGEING THEORY OF A. A. BOGOMOLETZ

Summary

The A. A. Bogomoletz concept of the role of the connective tissue in ageing is considered in the light of molecular mechanisms of collagen structure age changes. It is demonstrated that at the present stage of ontophysiology development the A. A. Bogomo-

letz concept concerning the significance of the connective tissue in the process of ontogenesis was enriched by new data obtained on collagen molecular biology.

State University, Kharkov

Список литературы

1. Богомолец А. А. Продление жизни. К., 1938. 92 с.
2. Богомолец А. А. Задачи экспериментальной медицины в борьбе с преждевременным старением организма.— В кн.: Старость. К., 1939, с. 7—13.
3. Лебедев Д. А. Коллагеновые структуры — одна из информационных систем организма.— Успехи современной биологии, 1979, 88, № 1, с. 36—49.
4. Никитин В. Н., Перский Е. Э., Утевская Л. А. Возрастная и эволюционная биохимия коллагеновых структур. К., 1977.
5. Bjorksten J. The cross linkage theory of aging.— Suomen Kemist. Tiedonantoja, 1971, 80, N 2, p. 23—38.
6. Bornstein P. Structural distinct collagen types.— Ann. Rev. Biochem., 1980, 49, p. 957—1003.
7. Minor R. R. Collagen metabolism. A comparison of diseases of collagen and diseases affecting collagen.— Amer. J. Pathol., 1980, 98, N 1, p. 227—280.
8. Tanzer M. L. Cross-linking.— In: Biochemistry of Collagen. New York; London, 1976, p. 137—161.
9. Trelstad R. L. Vertebrate collagen heterogeneity.— Develop. Biol., 1974, 38, N 2, p. 13—16.

Харьковский университет

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.

УДК 612.67

СТАРЕ

Научное творчество им С этих позиций интересны п дающегося патолога А. А. I предполагать, что как биоло неизбежно пришел к обсуж, и здесь наряду с патологией рения, ограничивающих пр поэтому может быть прочитан «О внутренних причинах сме послышки будущих воззрений Следует подчеркнуть, что А. А. Богомолец рассматрив Он полагал, что долгожител чения физиологического стар

В наши дни проблема « более дискуссионных в геро От решения ее зависят не т и конкретные практические между старением и рядом т тельств этому является резк росклероз, ишемическая бол тония, диабет, злокачествен старых людей, увеличение с свыше 60 лет в 80,9 раз вы 40—49 лет в 11,3 раза выше,

Высокий уровень заболе возраста связан с тем, что многие заболевания, но они шись в другие возрастные п мечается нарастание смертн возрасте 35—45 лет. На 100 гих странах мира приходится число вновь заболевших тол

Возрастная патология — лезней, развивающихся пре период; группа патологическ растные изменения организм дует рассматривать старени гический процесс, как болез ленные на увеличение прод онтогенеза, нормального ин, детерминированы как и все вместе с тем существует нер нями. Снижение надежности способительных возможности

УДК 612.67

В. В. Фролькис

СТАРЕНИЕ И БОЛЕЗНИ

Научное творчество имеет свои закономерные пути развития. С этих позиций интересны побуждения, определившие обращение выдающегося патолога А. А. Богомольца к проблеме старения. Можно предполагать, что как биолог и естествоиспытатель А. А. Богомолец неизбежно пришел к обсуждению общих причин, ведущих к смерти, и здесь наряду с патологией он обратился к анализу механизмов старения, ограничивающих продолжительность жизни. Свидетельством этому может быть прочитанная еще в 1912 г. в Саратове актовая речь «О внутренних причинах смерти», в которой можно различить все предпосылки будущих воззрений А. А. Богомольца о сущности старения. Следует подчеркнуть, что на всех этапах творческой деятельности А. А. Богомолец рассматривал старение как физиологический процесс. Он полагал, что долгожители являются уникальным объектом для изучения физиологического старения.

В наши дни проблема «Старение и болезни» стала одной из наиболее дискуссионных в геронтологии, патологии и вообще в медицине. От решения ее зависят не только многие теоретические обобщения, но и конкретные практические мероприятия. Существует теснейшая связь между старением и рядом заболеваний человека. Одним из доказательств этому является резкое возрастание частоты заболеваний (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и мозга, артериальная гипертония, диабет, злокачественные новообразования и др.) у пожилых и старых людей, увеличение смертности. Смертность мужчин в возрасте свыше 60 лет в 80,9 раз выше, в возрасте 50—59 лет — 37,3 раза, а в 40—49 лет в 11,3 раза выше, чем в 20—29 лет.

Высокий уровень заболеваемости у людей пожилого и старческого возраста связан с тем, что в этот период не только чаще возникают многие заболевания, но они к этому времени накапливаются, начавшись в другие возрастные периоды. Так, в последние десятилетия отмечается нарастание смертности от ишемической болезни у мужчин в возрасте 35—45 лет. На 10 000 населения в возрасте 60—69 лет во многих странах мира приходится от 350 до 500 больных диабетом, однако, число вновь заболевших только 40—60 человек.

Возрастная патология — это группа патологических процессов, болезней, развивающихся преимущественно в тот или иной возрастной период; группа патологических процессов, для развития которых возрастные изменения организма создают основные предпосылки. Не следует рассматривать старение как ненормальное явление, как патологический процесс, как болезнь. Старение и процессы витauкта, направленные на увеличение продолжительности жизни, являются основой онтогенеза, нормального индивидуального развития. Они генетически детерминированы как и все другие механизмы развития организма. И вместе с тем существует неразрывная связь между старением и болезнями. Снижение надежности механизмов регуляции, ограничение приспособительных возможностей стареющего организма становятся осно-

вой развития патологии. В этих условиях даже обычные эндогенные и экзогенные факторы, вызывающие в зрелом возрасте адекватные реакции, становятся причиной нарушения обмена и функций.

В ходе онтогенеза, от зиготы до глубокой старости, резко изменяются биологические свойства организма; каждому этапу онтогенеза свойствен свой уровень адаптации, свои конкретные возрастные особенности обмена, структуры и функции организма. Все это придает каждому этапу развития организма свою качественную специфику, свои принципиальные отличия в реакциях на изменение окружающей среды. Именно эти качественные особенности развития во многом определяют специфику возрастной патологии; исчезновение или, наоборот, нарастание определенных заболеваний с возрастом, изменение особенностей течения одной и той же патологии в различные возрастные периоды. С этой точки зрения оправдано выделение патологии, свойственной в основном антенатальному и постнатальному периодам, выделение детских болезней, патологии периода полового созревания, болезней людей пожилого и старческого возраста. Так, выделяется т. н. антенатальная патология, включающая геметопатии, эмбриопатии, фетопатии. Одним из самых частых видов антенатальной патологии является внутриутробная асфиксия. Четко выделяется патология, связанная с родовым процессом. Ясно, что вся эта возрастная патология приурочена только к конкретным условиям становления организма.

Часто одним из доказательств того, что некоторые болезни являются выражением старения, считают широкое распространение этого заболевания, поражающего большинство людей данного возраста. Действительно, по секционным данным, после 50 лет в 95—99 % случаев встречаются фиброзные бляшки. Однако не следует забывать и того, что подобная широкая распространенность некоторых заболеваний отмечается и в детском возрасте, хотя их оправданно не считают свойством физиологического развития ребенка. Особенности развития детского организма создают предпосылки для их развития. Так, например, у нас в стране в начале века 96 % детей страдало рахитом. В 50-х гг. нашего столетия в ФРГ рахитом заболело от 66,3 до 92,8 % всех детей. Возникновение рахита в детском возрасте связано с нарушением обмена витаминов и, в особенности, витамина Д. В связи со становлением функции пищеварительной железы, моторики желудочно-кишечного тракта чрезвычайно часто у детей отмечаются проходящие диспепсии, гастроэнтериты, которые никак не следует относить к проявлению физиологического развития ребенка.

Изменения, развивающиеся при старении на всех уровнях биологической организации, становятся основой развития определенных видов возрастной патологии. Старение развивается гетерохронно, существует несколько синдромов старения, каждый из которых создает свои предпосылки для преимущественного развития того или иного вида патологии, развертывающейся при участии комплекса экзогенных и эндогенных факторов.

Одним из недостатков современной экспериментальной патологии является моделирование патологических процессов, встречающихся чаще всего в старости, обычно на молодых животных. При этом упускаются важнейшие условия и причины, во многом определяющие развитие многих заболеваний.

Сотрудниками нашей лаборатории [2] в последние годы собран конкретный фактический материал о механизме взаимосвязи старения и болезней. У 60—75 % людей старше 65 лет отмечается пониженная толерантность к углеводам. Однако, только у 7—9 % из них развивается

ся выраженный диабет. Служащие переход у части по ранности к углеводам в явн лаборатории [2], у пожилых глюкозе, а также в эксперименте изменение содержания инсулина нарастает концентрация противности крови, физиологический инсулина в старости падает. трации инсулина и снижении как нами показано, с тем, ингибиторов инсулина. Все эти вяхх высокого содержания инсулиновой обеспеченности приводят к значительной анструктурно и функционально способствуют нарастанию недорганов. Эти возрастные становятся основой, на фоне экзогенные и эндогенные фак

Известна связь между артериальной гипертензией. Чрезвычайно больше, чем у людей достоверно ниже у молодых и зрелых крысах, в р. Е. В. Эпштейном, экспериментальное электролитическим разламуса. У животных изучали в содержании в крови инсулина, тиреотропина, кортизола лина в крови у зрелых животных старых. Как у зрелых, так и идной регуляции. Следует отметить ципрокные отношения центрального способствует возникновению не поведением и энергетически увеличению веса, развитию новых сдвигов, способствующих

В пожилом возрасте резко старше 60 лет во много раз дые люди. Если в молодые первичных дегенеративных и постэнцефалитических нарушений приобретает сосудистые механизмы паркинсонизма связывательной сферы, в стриомозга. Показано нарушение содержания допамина ступают у значительной части высокая электрическая активность и др. Однако когда у части существенное атеросклеротическое развивается выраженный пар

Работами сотрудников нашей лаборатории развиваются неравномер

ся выраженный диабет. Следовательно существуют условия, определяющие переход у части пожилых людей возрастных изменений толерантности к углеводам в явный диабет. По данным сотрудников нашей лаборатории [2], у пожилых людей с пониженной толерантностью к глюкозе, а также в экспериментах на старых крысах обнаружено увеличение содержания инсулина, определяемого радиоиммунологически, нарастает концентрация проинсулина. Вместе с тем инсулиновая активность крови, физиологическая активность циркулирующего в крови инсулина в старости падает. Это несоответствие — повышение концентрации инсулина и снижение инсулиновой активности крови связано, как нами показано, с тем, что в старости увеличивается содержание ингибиторов инсулина. Все это приводит к тому, что в старости в условиях высокого содержания инсулина усиливается недостаточность инсулиновой обеспеченности организма. Затяжные гликемические сдвиги приводят к значительной активации β -клеток поджелудочной железы, структурно и функционально существенно измененных в старости, способствуют нарастанию недостаточности инсулиновой обеспеченности организма. Эти возрастные изменения инсулиновой обеспеченности и становятся основой, на фоне которой специфические для части людей экзогенные и эндогенные факторы могут привести к развитию диабета.

Известна связь между ожирением и диабетом, атеросклерозом, артериальной гипертонией. Частота этих заболеваний у тучных людей значительно больше, чем у людей с нормальным весом. У ожиревших людей достоверно ниже продолжительность жизни. В опытах на старых и зрелых крысах, в работе совместно с В. В. Безруковым и Е. В. Эпштейном, экспериментальную модель ожирения воспроизводились электролитическим разрушением вентромедиального ядра гипоталамуса. У животных изучались количество поедаемой пищи, вес, сдвиги в содержании в крови инсулина, соматотропного гормона, тироксина, тиреотропина, кортизола. Изменения в весе, в концентрации инсулина в крови у зрелых животных были более выраженными, чем у старых. Как у зрелых, так и у старых крыс подавляется система тиреоидной регуляции. Следует полагать, что в старости ослабляются реципрокные отношения центра насыщения и центра аппетита и это способствует возникновению несоответствия между аппетитом, пищевым поведением и энергетическими потребностями организма, приводит к увеличению веса, развитию ожирения и комплексу нейро-гормональных сдвигов, способствующих развитию патологии.

В пожилом возрасте резко нарастает частота паркинсонизма. Люди старше 60 лет во много раз чаще страдают паркинсонизмом, чем молодые люди. Если в молодые годы паркинсонизм является результатом первичных дегенеративных изменений в подкорковых структурах или же постэнцефалитических нарушений, то у пожилых людей основное значение приобретает сосудистая патология. Нейро-физиологические механизмы паркинсонизма связаны с нарушением в центрах регуляции двигательной сферы, в стрио-паллидарной системе, в черной субстанции мозга. Показано нарушение здесь обмена катехоламинов, резкое уменьшение содержания допамина. Определенные сдвиги в этой системе наступают у значительной части пожилых людей — отмечается более высокая электрическая активность мышц в покое, часто мелкое дрожание и др. Однако когда у части из них на этот фон накладывается существенное атеросклеротическое поражение сосудов этой области, то развивается выраженный паркинсонизм.

Работами сотрудников нашей лаборатории показано, что при старении развиваются неравномерные изменения во всех звеньях нейрогу-

моральной регуляции сердечно-сосудистой системы. Одни из этих сдвигов ограничивают адаптивные возможности системы; другие являются проявлением витаукта, процесса, направленного на поддержание высокой надежности системы при старении. Существенное значение имеет возрастное ослабление нервного контроля над функцией сердца и сосудов и повышение их чувствительности к ряду гуморальных факторов. Возникающие на основе этого длительные, затяжные реакции, медленно восстанавливаемые сдвиги кровообращения способствуют развитию гипертонических реакций, нарушению кровоснабжения мозга и сердца.

При сопоставлении гемодинамических изменений в условиях рефлексогенной, вазопрессиновой, ангиотензиновой моделей артериальной гипертензии у животных разного возраста, показано [5], что в старости ослабляются рефлексы с барорецепторов аорты и синокаротидной области. Вслед за денервацией этих рефлексогенных зон у старых кроликов наступают менее выраженные гемодинамические сдвиги, чем у зрелых. Вазопрессиновая и ангиотензиновая гипертензия более выражены у старых животных. Ослабление рефлексов с барорецепторов сосудов, увеличение содержания вазопрессина в крови, повышение чувствительности сердечно-сосудистой системы к вазопрессину способствуют развитию артериальной гипертензии в старости. По нашим данным, длительное раздражение гипоталасума у старых животных вызывает более длительную и выраженную артериальную гипертензию. Итак, существует ряд возрастных изменений в системе регуляции кровообращения, создающих своеобразные «уязвимые звенья», способствующие развитию артериальной гипертензии. Вместе с тем, в старости снижается активность ренина крови, секреция альдостерона, снижается концентрация катехоламинов крови, падает активность симпатических нервных влияний, уменьшается число β -адренорецепторов, активируется калликренин-кининовая система и наступает ряд других сдвигов, ограничивающих возможности развития артериальной гипертензии. Общая надежность системы регуляции гемодинамического гомеостаза, ее адаптационные возможности в старости снижаются и под влиянием комплекса экзогенных и эндогенных факторов (психическое и эмоциональное перенапряжение, частые стрессовые ситуации, перенесенная патология почек, индивидуальные типологические особенности, темп и развитие атеросклеротического процесса, унаследованные особенности эластичности сосудистой стенки, водно-солевого обмена и др.). У пожилых и старых людей легче возникают нарушения регуляции гемодинамики, развивается артериальная гипертензия.

Обращает на себя внимание то, что при старении сердечный выброс падает, а при артериальной гипертензии у пожилых людей очень часто минутный объем крови нарастает. Следовательно, гемодинамически артериальная гипертензия не может рассматриваться как простое развитие возрастных изменений.

Возрастные изменения нейро-гуморальной регуляции создают предпосылки для развития коронарной недостаточности. Известно, что вазопрессин вызывает спазм коронарных сосудов, гипоксию миокарда, моделирует проявления коронарной недостаточности. Работами сотрудников нашей лаборатории было показано, что в старости повышается чувствительность сердечно-сосудистой системы к вазопрессину, меньшие дозы гормона у старых кроликов и крыс вызывают проявления коронарной недостаточности [4]. Более того, по нашим данным, в старости увеличивается содержание вазопрессина в крови, снижается тахифилаксия к действию гормона. Весь этот комплекс факторов в опре-

деленных условиях будет сильнее, чем в другие возрастные периоды, коронарная недостаточность.

Известно, что адренергические коронарные сосуды, увеличенные на собаках с интактной грудью, сосудов определяют пороги вызывающей расширение коронарных сосудов пороги симпатической к тому, что осуществление адренергической системы, увеличение сердечного выброса сопровождается адекватным расширением сосудов. Более того, оказалось, что внутри коронарных сосудов у 7 из 13 старых собак вызывающей расширение коронарных сосудов пороги симпатической к тому, что осуществление адренергической системы, увеличение сердечного выброса сопровождается адекватным расширением сосудов. Более того, оказалось, что внутри коронарных сосудов у 7 из 13 старых собак вызывающей расширение коронарных сосудов пороги симпатической к тому, что осуществление адренергической системы, увеличение сердечного выброса сопровождается адекватным расширением сосудов.

В старости наступают сдвиги функции сердца, являющиеся недостаточности. По данным наших исследований, в старости происходит тканевое дыхание миокарда, уменьшение содержания АТФ, нарушение фосфорилирования, что приводит к деструкции многих из них. Изменяется активность дыхательных ферментов, уменьшается содержание АТФ, уменьшается содержание молочной кислоты, нарушаются ферменты ретикулума; ослабляется сократительная способность миокарда. Необходимы определенные условия для развития атеросклероза аорты, экстремальные физические нагрузки у старых животных весь комплекс факторов способствовал бы частоте атеросклероза. Определенное значение во всем этом имеет также то, что чем животное старше, тем сильнее влияние многих экзогенных факторов суммируются, накапливаются, в старости можно объяснить и видоизменения, различия заболеваний, продолжительностью жизни. Следствием старости, возрастных изменений деятельности имеет значение в развитии атеросклероза.

Особой остроты приобретает проблема атеросклероза. Атеросклероз — одна из основных причин смертности в старости. Пространственность атеросклероза, его распространенность в обществе. Вместе с увеличением продолжительности жизни человека, увеличением доли пожилых людей, увеличением продолжительности жизни, а также продолжительности жизни, способствующих развитию, требующего определенного времени.

деленных условиях будет способствовать тому, что в старости чаще, чем в другие возрастные периоды будет возникать вазопрессиновая коронарная недостаточность.

Известно, что адренергические нервные влияния снижают тонус коронарных сосудов, увеличивают кровоснабжение миокарда. В опытах на собаках с интактной грудной клеткой и катетеризацией коронарных сосудов определяли пороги электрической стимуляции звездчатого узла, вызывающей расширение коронарных сосудов. Оказалось, что у старых собак пороги симпатической стимуляции растут. Это может привести к тому, что осуществление адренергических реакций сердечно-сосудистой системы, увеличение сердечного выброса, работы сердца не будет сопровождаться адекватным усилением кровоснабжения миокарда. Более того, оказалось, что внутрикоронарное введение 0,1 мкг адреналина у 7 из 13 старых собак вызывает не расширение, а сужение коронарных сосудов. Известно, что адреналин сам по себе активирует энергетические процессы в миокарде, приводит к увеличению потребности в кислороде. Сужение в этих условиях коронарных сосудов приводит к нарастающей гипоксии миокарда. Сочетание возрастных и атеросклеротических изменений коронарных сосудов делает их еще более чувствительными к нарушениям нейро-гуморальной регуляции.

В старости наступают существенные изменения метаболизма и функции сердца, являющиеся основой частого развития сердечной недостаточности. По данным нашего коллектива [3], в старости ослабляется тканевое дыхание миокарда, изменяется сопряжение между окислением и фосфорилированием, уменьшается число митохондрий, наступает деструкция многих из них, активируется гликолиз, неравномерно изменяется активность дыхательных и гликолитических ферментов, уменьшается содержание АТФ, креатинфосфата, гликогена, увеличивается содержание молочной кислоты, снижается активность креатинфосфокиназы, нарушаются ферментные механизмы саркоплазматического ретикулума; ослабляется сократительная способность миокарда и др. Необходимы определенные условия (в наших опытах коарктация аорты, экстремальные физические напряжения и др.), при которых у старых животных весь комплекс метаболически-функциональных сдвигов способствовал бы частому развитию сердечной недостаточности. Определенное значение во взаимосвязи старения и патологии имеет также то, что чем животное старше, тем длительнее на него оказывают влияние многие экзогенные и эндогенные факторы, тем выраженнее суммируются, накапливаются эффекты их действия. Этим в какой-то мере можно объяснить и видовые различия в развитии возрастной патологии, различия заболеваний у животных с неодинаковой продолжительностью жизни. Следовательно, два условия — биологический возраст, возрастные изменения и время действия повреждающих воздействий имеет значение в развитии возрастной патологии.

Особой остроты приобрела проблема взаимоотношения старения и атеросклероза. Атеросклероз и его проявления являются одной из основных причин смертности пожилых и старых людей. Широкая распространенность атеросклероза в наши дни позволяет ряду исследователей считать, что он связан с особенностями жизни в современном обществе. Вместе с увеличением средней продолжительности жизни человека, увеличением доли пожилых и старых людей растет распространенность атеросклероза и его проявлений. Быть может, значительная продолжительность жизни человека является одним из факторов, способствующих развитию, выявлению атеросклеротического процесса, требующего определенного времени для своего формирования. Прово-

УДК 612.67:612.23

А. З. Колчинская

СИСТЕМА ДЫХАНИЯ, ГИПОКСИЯ И ВОЗРАСТ

Основателю советской патофизиологической науки академику А. А. Богомольцу принадлежит честь создания отечественной геронтологии, науки о генезе старости, методах и средствах профилактики преждевременного старения. Только 43 года отделяют нас от созданной А. А. Богомольцем первой Всесоюзной конференции по проблеме старения, где академики А. А. Богомолец, Н. Д. Стражеско, А. В. Нагорный, проф. М. С. Мильман и др. имели возможность подвести первые итоги и наметить перспективы развития советской возрастной физиологии. За прошедшие годы, благодаря исследованиям научных коллективов, возглавляемых академиками АМН СССР Н. Н. Сиротининым, Д. Ф. Чеботаревым, академиком АН УССР В. Н. Никитиным, членом-корреспондентом АН УССР В. В. Фролькисом, доктором мед. наук Н. В. Лауэр и др., возрастная физиология достигла значительных успехов.

Начавшиеся еще при жизни А. А. Богомольца в руководимом им Институте исследования Н. Н. Сиротинина, Н. В. Лауэр и их учеников способствовали выделению в самостоятельный раздел — возрастной физиологии гипоксических состояний. Особенности гипоксических состояний организма новорожденных животных были детально охарактеризованы Лауэр [12], ювелирные опыты которой с препаратами продолговатого мозга позволили выявить высокую устойчивость дыхательного центра новорожденных к гипоксии и ее значение для выживания плодов, рождающихся в условиях резчайшей гипоксии.

Исследования возрастных особенностей гипоксических состояний, начавшиеся с изучения изменения общей реактивности организма в процессе онтогенеза, установившие тесную зависимость чувствительности к гипоксии от уровня общей организации организма и развития его центральной нервной системы, в дальнейшем стали включать детальное изучение возрастных особенностей реакции на гипоксию основных систем — нервной, дыхания, кровообращения, крови.

Естественно, что при изучении гипоксических состояний наше внимание привлекла в первую очередь система дыхания, обеспечивающая организму адекватную его потребности доставку кислорода, выведение углекислого газа, стабилизацию параметров его внутренней среды.

Изучая гипоксические состояния, мы неизбежно должны были прийти к необходимости количественного сопоставления скорости доставки кислорода с потребностью в нем организма, анализируя доставку кислорода к тканям — к определению скорости поступления кислорода в легкие; альвеолы, транспорта его артериальной и смешанной венозной кровью, к сопоставлению парциального давления кислорода во вдыхаемом и альвеолярном воздухе, напряжения его в артериальной и смешанной венозной крови, в тканях. В связи с тем, что скорость поэтапной доставки кислорода и его парциальные давления на разных этапах пути кислорода в организме зависят от слаженной деятельности аппаратов внешнего дыхания, кровообращения, крови, для характерис-

кислорода в легкие, альвеолы, транспорта его кровью. Это в свою очередь приводит к тому, что кислородные режимы организма с возрастом становятся более напряженными, напорные градиенты PO_2 (альвеоларно-венозный и артериально-венозный) уменьшаются, парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе и напряжение его в артериальной крови снижаются, а парциальное давление углекислого газа повышается.

Выявленные закономерности распространяются на весь жизненный цикл, за исключением периода новорожденности, пубертатного и старческого возрастов, привлекающих особое внимание физиологов и врачей. Если в период первого и второго детства развитие системы дыхания идет плавно, эффективность и экономичность кислородных режимов организма повышается, качество их регулирования улучшается, то в пубертатном возрасте повышение эффективности и экономичности кислородных режимов организма и качества их регулирования как бы приостанавливается. Происходящая в это время в организме перестройка нервной и гуморальной регуляции жизненно важных функций, бурные и не всегда достаточно равномерные рост и развитие систем внешнего дыхания и кровообращения при возрастающей потребности усиленно растущего организма в кислороде приводят к ухудшению качества регулирования кислородных режимов организма, снижается их экономичность, увеличиваются вентиляционный и гемодинамический эквиваленты, снижаются кислородные эффекты дыхательного и сердечного циклов, падает коэффициент утилизации кислорода, суживаются границы внешних возмущений, при которых сохраняется высокое качество регулирования кислородных режимов организма. Особенно четко это проявляется при анализе реакций юношеского организма на снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе.

Менее эффективные изменения внешнего дыхания, худшие, чем у взрослых и у детей дошкольного, младшего и среднего школьного возраста соотношения между альвеоларной вентиляцией и минутным объемом дыхания, снижение скорости поступления кислорода в легкие и альвеолы, более низкое PO_2 альвеолярного воздуха приводят к тому, что у подростков развивается более выраженная артериальная гипоксемия на меньших высотах, чем у взрослых и детей. И несмотря на ранее (на высотах 2000—3000 м) учащение сердечных сокращений и увеличение минутного сердечного выброса, может проявиться тканевая гипоксия, так как скорость доставки кислорода не обеспечивает удовлетворение кислородного запроса организма. В крови накапливаются недоокисленные продукты, отмечаются сдвиги кислотно-щелочного равновесия. Проведенные нами наблюдения за самочувствием, исследования изменений высшей нервной деятельности, умственной и физической работоспособности показали, что у подростков 13—15 лет признаки горной болезни могут быть выявлены уже на высоте 2000 м (у неакклиматизированных взрослых лиц они проявляются на высоте 3000—4000 м). При худшем приспособлении к острой гипоксии юношеский организм обладает удовлетворительной способностью к акклиматизации к горному климату на высотах 2000 и 3000 м. Об этом свидетельствует нормализация показателей высшей нервной деятельности, восстановление трудоспособности, нарастание мышечной силы, нормализация деятельности сердечно-сосудистой системы, дыхания, большее чем у взрослых нарастание гемоглобина.

Детальная характеристика гипоксических состояний организма человека и животных среднего возраста была дана в работах Н. Н. Сиротинина и его учеников [1, 3—14, 19, 21—26 и др.].

В старческом возрасте, являющемся заключительным этапом развития организма, система дыхания и кислородные режимы организма подвергаются особо большим изменениям. Грудная клетка, дыхательные пути и легкие претерпевают структурные и функциональные изменения, дыхательный ритм учащается, возрастает минутный объем дыхания, изменяются соотношения между легочной и альвеолярной вентиляцией, значительно увеличивается физиологическое мертвое дыхательное пространство и снижается доля альвеолярной вентиляции в минутном объеме дыхания. Несмотря на увеличение минутного объема дыхания, альвеолярная вентиляция снижается, что, наряду с уплотнением альвеолярно-капиллярной мембраны, уменьшением диффузионной поверхности альвеол и ухудшением процесса диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярные мембраны ведет к увеличению альвеолярно-капиллярного градиента PO_2 , снижению напряжения и содержания кислорода в артериальной крови и насыщения ее кислородом. Выраженные изменения претерпевает транспорт кислорода кровью: с возрастом по мере старения не только уменьшается кислородная емкость крови и содержание в ней кислорода, но и значительно снижается объемная скорость кровотока и с ней скорость массопереноса кислорода артериальной кровью, уменьшается количество функционирующих капилляров, нарушаются условия микроциркуляции крови, скорость доставки кислорода к отдельным клеткам. Снижение скорости кровотока, ухудшение микроциркуляции, уменьшение кислородной емкости крови, насыщения артериальной крови кислородом и содержания в ней кислорода приводят к снижению скорости и интенсивности доставки кислорода к тканям, к большой неравномерности распределения в них PO_2 , что не может не отразиться на способности клеток утилизировать кислород.

Как показали исследования, проведенные в нашей лаборатории Маньковской [15], в сердечной и в скелетных мышцах животных старческого возраста значительно ухудшаются условия для диффузии кислорода: увеличивается расстояние между функционирующими капиллярами, снижается плотность капилляров в ткани, увеличивается их длина. Указанные изменения приводят к снижению PO_2 в отдельных участках тканей, к большей пестроте его распределения. Изменяются и биохимические свойства ткани. В мышцах уменьшается содержание миоглобина, снижается активность дыхательных ферментов. Все это затрудняет утилизацию кислорода, потребление кислорода с возрастом снижается, кислородные режимы организма становятся менее эффективными и экономичными, в отличие от того, что наблюдается в пубертатном возрасте, более напряженными.

Таким образом, в старческом возрасте к респираторной гипоксии присоединяется циркуляторная и тканевая. Потребление кислорода организмом и головным мозгом, в частности, снижается, ухудшаются функции центральной нервной системы. Существует мнение о том, что проявляющиеся при нормальном атмосферном давлении нарушения высшей нервной деятельности стариков — ослабление внутреннего торможения, снижение подвижности основных нервных процессов, их силы, концентрации, уменьшение работоспособности корковых клеток является следствием кислородной недостаточности [25]. Все это говорит о том, каким сложным фоном для действия недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе является старческий организм. К этому нужно еще добавить торпидность его реакций, нарушение адаптационных способностей в этом возрасте. Проведенные нами наблюдения над 8 лицами в возрасте 65—75 лет, прибывшими из г. Киева в Приэльбрусье, свидетельствуют о том, что снижение PO_2 во вдыхаемом воздухе ведет преж-

де всего к углублению дыхания (к снижению минутного объема дыхания в возрастных группах), возрастанию пространства, меньшему вентилированию по кислороду, кислорода при неравномерности в альвеолах, неравномерности альвеолярно-капиллярной мембраны артериальной крови.

При снижении лабильности и усилении кровотока, при наличии с застойными явлениями в легком вытеснении паренхимы легкого организм снабжается кислородом и уже на небольших высотах гипоксия становится с нарушениями высшей нервной деятельности, ухудшении самочувствия, высоте 3000 м ведет к кислородному голоданию, после возвращения в условия нормального давления.

Постепенное совершенствование эффективности и экономичности процесса онтогенеза обусловливает в легких и из крови, что при снижении кислорода в альвеолярном пространстве крови, к уменьшению альвеолярных градиентов PO_2 ухудшает условия для диффузии кислорода. Рост и развитие соединительной ткани, капилляров и снижение их плотности ухудшают условия для диффузии кислорода в участках ткани, наиболее отдаленных от капилляров, PO_2 может снижаться, что ведет к снижению активности ферментов, уменьшению функциональной активности клеток, что тормозит развитие растного организма и совершенствование диалектически противоположных процессов развития механизмов адаптации, с другой — ухудшающей адаптацию, ощущается на заключитель-

А.

RESPIRATOR

The respiratory system, regulation of gas transfer in the organism, their characteristics, theories. Data are presented on the reaction on the decrease of PO_2

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Academy of Sciences, Ukrainian S.S.R.

де всего к углублению дыхательной недостаточности у стариков: увеличению минутного объема дыхания (больше, чем у представителей всех возрастных групп), возрастанию физиологического мертвого дыхательного пространства, меньшему относительному увеличению альвеолярной вентиляции по кислороду, снижению коэффициента использования кислорода при неравномерном распределении респираторных газов в альвеолах, неравномерном кровотоке в легких, уплотнению альвеолярно-капиллярной мембраны, к ухудшению оксигенации артериальной крови.

При снижении лабильности сердечно-сосудистой системы и меньшем усилении кровотока, при наличии циркуляторной гипоксии, связанной с застойными явлениями, уплотнением стенок капилляров, при известном вытеснении паренхиматозных тканей соединительной старческий организм снабжается кислородом значительно хуже, чем молодой, и уже на небольших высотах (1000—2000 м) в пожилом возрасте тканевая гипоксия становится ощутимой. Она проявляется в значительных нарушениях высшей нервной деятельности, в снижении работоспособности, ухудшении самочувствия. Даже кратковременное пребывание на высоте 3000 м ведет к кислородной задолженности, проявляющейся и после возвращения в условия нормального PO_2 .

Постепенное совершенствование системы дыхания, повышение эффективности и экономичности кислородных режимов организма в процессе онтогенеза обуславливают более полное использование кислорода в легких и из крови, что приводит к снижению парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе и напряжения его в артериальной крови, к уменьшению альвеолярно-венозного и артериально-венозного градиентов PO_2 , ухудшает условия для диффузии кислорода в ткани. Рост и развитие соединительнотканых элементов, увеличение длины капилляров и снижение их плотности в тканях также приводит к ухудшению условий для диффузии кислорода в самих тканях. В отдельных участках ткани, наиболее отдаленных от артериальных концов капилляров, PO_2 может снижаться ниже критического уровня, что обуславливает снижение активности цитохромоксидазы и других дыхательных ферментов, уменьшение потребления кислорода, а с ним и снижение функциональной активности клетки. Таким образом, в естественном возрастном развитии и совершенствовании системы дыхания заложены две диалектически противоположные тенденции: с одной стороны осуществляется развитие механизмов, улучшающих доставку кислорода к клеткам, с другой — ухудшающих ее. Преобладание последних особенно ощущается на заключительном этапе жизненного цикла — в старости.

A. Z. Kolchinskaya

RESPIRATORY SYSTEM, HYPOXIA AND AGE

Summary

The respiratory system, regimes of the processes of oxygen and carbon dioxide mass transfer in the organism, their changes in ontogenesis are considered from the standpoint of the system theories. Data are presented on peculiarities of child, youthful and senile age reaction on the decrease of PO_2 in the aspirated air.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

УДК 612.67:612:12—008.331.1

Н. Н. Горев, Л. П. Черкасский

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРТОНИИ НА РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ЖИВОТНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

С трудами А. А. Богомольца, его учеников и сотрудников связан существенный этап в разработке проблемы борьбы за долголетие человека. Касаясь важнейших задач медицины, А. А. Богомолец писал в 1941 г.: «Большое место в плане моих личных работ и работ ряда моих сотрудников занимает проблема старения организма и борьба с преждевременным его старением»*. Весьма серьезным препятствием к долголетию человека А. А. Богомолец считал заболевания сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, гипертония) и придавал большое значение мерам по их профилактике и раннему лечению.

В экспериментальных исследованиях по этиологии и патогенезу таких заболеваний как гипертония, атеросклероз обращает на себя внимание то обстоятельство, что, за небольшим исключением, недостаточно учитывались возможные возрастные особенности развития этих патологических процессов в поздние периоды онтогенеза, хотя известно, что гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда и особенно атеросклероз чаще встречаются в пожилом и старческом возрасте.

В свете идей А. А. Богомольца большой интерес представляют исследования особенностей развития указанных заболеваний в зависимости от возраста, возрастные особенности взаимоотношений между гипертонией и атеросклерозом.

Повышение кровяного давления рассматривается в литературе как фактор, предрасполагающий к атеросклерозу, усиливающий его развитие, как фактор риска атеросклероза и его осложнений [1, 7, 8, 10, 21]. Значение гипертонии в указанном отношении признается большинством авторов, когда речь идет о больных молодого и среднего возраста. Взгляды исследователей на значение гипертонии в более поздние периоды жизни неоднородны, и эпидемиологические, а также клинические работы не привели пока к однозначным представлениям относительно того значения, которое должно быть отведено фактору возраста.

По одним данным, артериальная гипертония обуславливает ускорение развития атеросклеротического процесса у пожилых людей так же, как и у людей более молодого возраста [16, 17, 19].

Авторы других работ считают, что в более позднем возрасте значение гипертонии (как фактора риска) снижается [9, 20, 22].

Необходимо учитывать, что тот или другой ответ на обсуждаемый вопрос, представляющий самостоятельный интерес, может повлиять на практические мероприятия.

В связи с этим заслуживает внимания экспериментальное изучение проблемы взаимоотношений между гипертонией и атеросклерозом в возрастном аспекте. Возможности и преимущества экспериментальных исследований в этом плане еще не использованы в должной мере.

* А. А. Богомолец. Избранные труды. Киев: Изд-во АН УССР, 1958, т. 3, с. 269.

В настоящем сообщении представлены результаты проведенного в лаборатории патофизиологии Института геронтологии АМН СССР сравнительного изучения влияния экспериментальной гипертонии (почечная форма) на развитие экспериментального атеросклероза у кроликов в возрасте 6—10 мес (молодые) и 4—4,5 лет (старые).

Методика исследований

Почечную (реноваскулярную) форму гипертонии вызывали по описанной ранее методике [2] путем двусторонних (с интервалом 2—3 нед) операций наложения на почечные артерии разрезных серебряных колец, суживающих просвет сосуда на $1/4$ — $1/3$ его первоначального диаметра. Спустя месяц после второй операции с целью воспроизведения атеросклероза в соответствующих сериях опытов животным вводили малые дозы холестерина (0,1 г/кг) в течение 60 дней. Всего под наблюдением было по четыре группы животных каждого возраста: 1) группа с экспериментальной гипертонией; 2) группа с атеросклерозом при нормальном кровяном давлении; 3) группа с атеросклерозом на фоне гипертонии и 4) группа нормальных животных.

Исследованы динамика изменений артериального давления и общей сосудистой проницаемости [15], показатели, характеризующие состояние липидного обмена, включая содержание холестерина в стенке аорты [13], и морфологические изменения сосудистой стенки, в том числе площадь атеросклеротических поражений аорты животных, которым вводили холестерин [4].

Результаты исследований и их обсуждение

После операций стенозирования почечных артерий артериальное давление в бедренной артерии (систолическое, диастолическое и среднее) повышалось по сравнению с исходным во все сроки наблюдения у молодых и старых кроликов (рис. 1). Следует обратить внимание на то, что у старых животных уже в нормальных условиях увеличено пульсовое давление, и дополнительное его повышение в первый месяц после операций у них больше по сравнению с молодыми животными.

Изменения исследованных показателей гемодинамики, как и другие изменения в организме в результате воспроизведения гипертонии, включая сдвиги в нейро-гуморальной регуляции [2, 6 и др.], отразились на показателях общей сосудистой проницаемости. Исследования, проведенные с использованием синего красителя Эванса, а также меченого по йоду (^{131}I) альбумина, показали, что сдвиги показателей проницаемости зависели от возраста животных и длительности гипертонии. Сосудистая проницаемость оказалась заметно повышенной у старых и молодых животных с гипертонией, однако у старых кроликов она повысилась в большей мере, чем у молодых, спустя месяц после операций и сохранялась на повышенном уровне (в отличие от молодых) в дальнейшем (4 мес после операций, рис. 2).

По данным литературы, структурные и функциональные изменения, обуславливающие нарушения проницаемости при гипертонии, прослежены в различных участках сосудистого русла, включая капилляры, артериолы, сосуды мышечного типа, аорту — они во многом однотипны [11, 18, 23]. В связи с этим результаты исследования общей сосудистой проницаемости дают определенную возможность судить не только о состоянии проницаемости капилляров, но и крупных сосудов, в которых преимущественно локализуются атеросклеротические поражения.

Наряду с изменениями сосудистой проницаемости, играющими существенную роль в развитии атеросклероза, важно было исследовать состояние липидного обмена в процессе развития гипертонии. Проведенные в лаборатории исследования показали, что экспериментальная гипертония характеризуется определенными изменениями метаболизма липидов и липопротеидов как у молодых, так и у старых

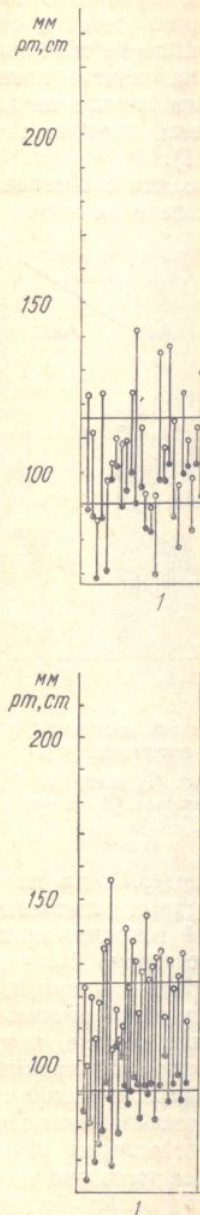
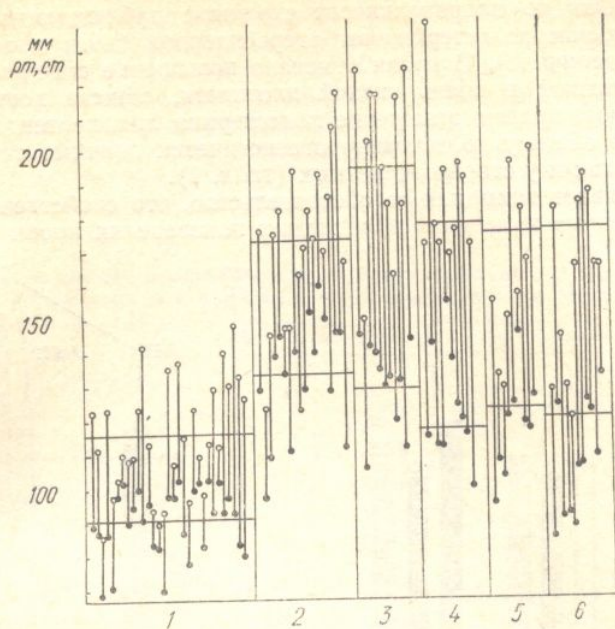
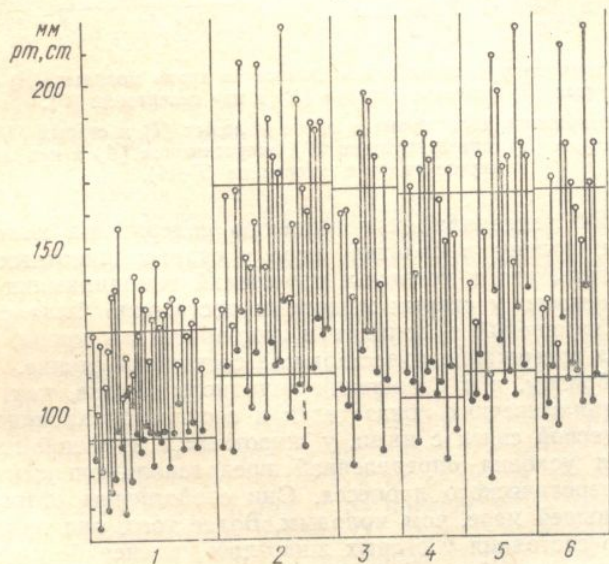


Рис. 1. Изменения артериального давления у кроликов. 1 — нормальные кролики, 2 — 1 мес гипертонии + 30 дней введения холестерина. Вертикальные линии соответствуют давлению у отдельных животных, темные кружки — средние величины систолического



А



Б

Рис. 1. Изменения артериального давления у молодых (А) и старых (Б) кроликов в процессе развития гипертонии.

1 — нормальные кролики, 2 — 1 мес гипертонии, 3 — 2,5 мес гипертонии, 4 — 4 мес гипертонии, 5 — 1 мес гипертонии + 30 дней введения холестерина, 6 — 1 мес гипертонии + 60 дней введения холестерина. Вертикальные линии соответствуют систолическому (светлые кружки) и диастолическому (темные кружки) давлению у отдельных кроликов. Горизонтальные линии в каждой группе — средние величины систолического (верхняя) и диастолического (нижняя) давления.

животных. Они по направленности сходны с наблюдаемыми при экспериментальном холестериновом атеросклерозе (хотя и значительно меньше по величине). В крови отмечено повышение содержания липопротеидов низкой и очень низкой плотности, общего холестерина и триглицеридов, причем отношение холестерина липопротеидов высокой плотности к общему холестерину статистически значимо снижено как у молодых, так и у старых животных (табл. 1).

Заслуживает внимания то обстоятельство, что свойственные гипертонии умеренные изменения в липидных показателях крови сочетались

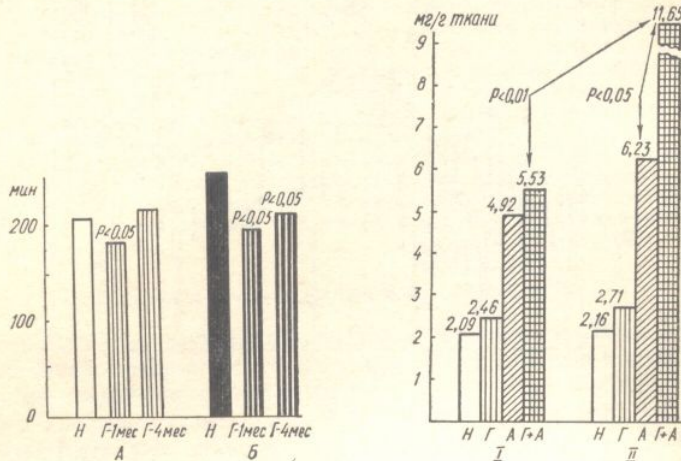


Рис. 2. Время полуудаления синего Эванса из крови молодых (А) и старых (Б) кроликов в норме (Н) и при гипертонии (Г).

Рис. 3. Содержание холестерина в аорте молодых (I) и старых (II) кроликов в норме (Н), при гипертонии (Г), атеросклерозе (А) и при атеросклерозе на фоне гипертонии (Г+А).

с определенной тенденцией к повышению содержания холестерина в стенке аорты, причем в большей мере у старых животных (рис. 3). Можно полагать, что в условиях нарушений гемодинамики и сосудистой проницаемости у старых животных достаточно было сравнительно незначительных изменений в липидах и липопротеидах крови, чтобы это отразилось на содержании холестерина в сосудистой стенке.

Таким образом, и в отношении липидного обмена, как и в изменениях гемодинамических показателей и сосудистой проницаемости и, вероятно, в тесной связи с ними, у животных с почечной гипертонией складываются условия определенной предрасположенности к развитию атеросклеротического процесса. Они свойственны старым животным не в меньшей мере, чем молодым. Более того, ряд важных показателей этого состояния у старых животных изменен более отчетливо. Условия гипертонии образовали, следовательно, новый исходный фон, на котором введение животным обеих возрастных групп холестерина позволяло выявить возрастные особенности, касающиеся собственно развития экспериментального атеросклероза у животных с повышенным артериальным давлением.

Под влиянием введения животным с гипертонией холестерина изменения содержания липидов и липопротеидов в крови были значительными. Развивалась стойкая гиперлипидемия и гиперлипопротеидемия (табл. 1). Увеличение общего холестерина и суммарной фракции

липопротеидов низкой и очень низкой плотности у старых животных как и при экспериментальной гипертонии примерно в равной мере у старых и молодых животных. В норме это отношение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности к общему холестерину статистически значимо снижено как у молодых, так и у старых животных (табл. 1).

Показатели обмена липидов у животных с экспериментальным атеросклерозом

Исследуемые показатели	Возраст животных	I
		Нормаль
Липопротеиды низкой и очень низкой плотности (г/л)	6—10 мес	2,42±0,15
	4—4,5 года	2,56±0,15
Общий холестерин (г/л)	6—10 мес	0,84±0,05
	4—4,5 года	0,86±0,05
Отношение: альфа-холестерин/общий холестерин (в %)	6—10 мес	33,3±1,5
	4—4,5 года	30,2±1,5
Триглицериды (г/л)	6—10 мес	0,47±0,05
	4—4,5 года	0,47±0,05

Примечание. Статистически значимые различия между группами: 6 — по сравнению с группой I; 4 — по сравнению с группой II. В каждой группе по 10 животных.

В связи с неодинаковыми изменениями содержания холестерина в стенке аорты у молодых и старых животных (рис. 3) можно полагать, что в условиях нарушений гемодинамики и сосудистой проницаемости у старых животных достаточно было сравнительно незначительных изменений в липидах и липопротеидах крови, чтобы это отразилось на содержании холестерина в сосудистой стенке.

Следует иметь в виду, что, у старых кроликов с гипертонией, у

липопротеидов низкой и очень низкой плотности в крови было больше у старых животных как в группе с нормальным давлением, так и при экспериментальной гипертонии. Триглицериды в крови нарастают примерно в равной мере у молодых и старых животных. В результате этого отношение содержания холестерина к содержанию триглицеридов увеличилось у старых животных также больше, чем у молодых, свидетельствуя о накоплении в крови старых животных липопротеидов низкой плотности, отличающихся своей атерогенностью.

Таблица 1

Показатели обмена липидов у молодых и старых кроликов при гипертонии и экспериментальном атеросклерозе (на фоне гипертонии) ($M \pm m$)

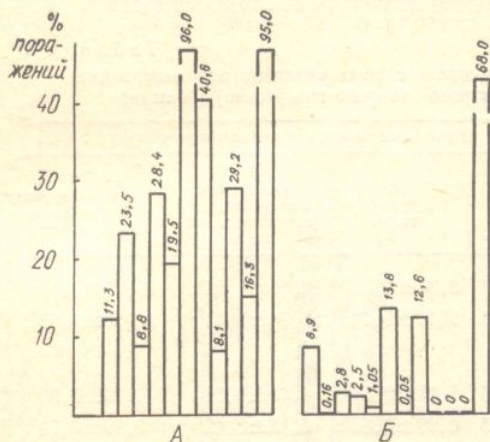
Исследуемые показатели	Возраст животных	Группы животных и сроки исследования			
		I Нормальные	II 1 мес гипертонии	III 1 мес гипертонии + 30 дней введения холестерина	IV 1 мес гипертонии + 60 дней введения холестерина
Липопротеиды низкой и очень низкой плотности (г/л)	6—10 мес	2,42±0,17	3,38±0,36 ^{б,в}	12,54±1,88 ^{б,в}	15,94±2,88 ^{а,б,в}
	4—4,5 года	2,56±0,18	2,79±0,20 ^а	16,74±1,43 ^{б,в}	23,20±1,53 ^{а,б,в}
Общий холестерин (г/л)	6—10 мес	0,84±0,06	1,31±0,13 ^{б,в}	4,31±0,59 ^{а,б,в}	6,12±0,95 ^{а,б,в}
	4—4,5 года	0,86±0,05	0,99±0,08 ^а	6,12±0,42 ^{а,б,в}	8,99±0,71 ^{а,б,в}
Отношение: альфа-холестерин/общий холестерин (в %)	6—10 мес	33,3±1,52	25,2±1,42 ^{б,в}	9,68±1,90 ^{б,в}	12,28±2,83 ^{а,б,в}
	4—4,5 года	30,2±1,24	25,3±1,01 ^{б,в}	5,88±0,50 ^{б,в}	4,67±0,59 ^{а,б,в}
Триглицериды (г/л)	6—10 мес	0,47±0,04	0,69±0,06 ^б	0,97±0,14 ^б	1,00±0,19 ^б
	4—4,5 года	0,47±0,06	0,64±0,07	1,19±0,26 ^б	0,96±0,25

Примечание. Статистически значимые ($p < 0,05$) различия: а — между молодыми и старыми животными; б — по сравнению с нормальными животными того же возраста; в — между группами II — III, II — IV. В каждой группе не менее 9 животных.

В связи с неодинаковыми свойствами различных липопротеидов в литературе последних лет уделено большое внимание значению показателя содержания холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Снижение доли альфа-холестерина в величине общего холестерина расценивается как фактор, способствующий развитию атеросклероза. С этой точки зрения представляется важным отметить, что воспроизведение гипертонии, а также атеросклероза на фоне гипертонии сопровождалось изменениями в распределении холестерина между фракциями липопротеидов (табл. 1). Если в условиях нормального давления у молодых и старых кроликов ЛПВП содержали более 30 % общего холестерина сыворотки крови, то одно воспроизведение гипертонии приводило к статистически значимому снижению этого показателя (до 25 %). Дополнительное введение животным с гипертонией холестерина было связано с дальнейшим снижением доли альфа-холестерина, особенно у старых животных (до 5 %) и в меньшей мере — у молодых (до 12 %).

Следует иметь в виду, что, в отличие от молодых животных, у старых кроликов с гипертонией, которым вводили холестерин, указанные

сдвиги в липидном обмене сочетаются с длительным (до 4 мес наблюдения) повышением сосудистой проницаемости. Это можно видеть по степени снижения активности крови через 60 мин после введения меченого по йоду альбумина. Значительное снижение активности обнаружено у старых животных с атеросклерозом на фоне гипертонии по сравнению с нормальными животными того же возраста (табл. 2). У молодых животных в аналогичной постановке опыта сосудистая проницаемость уже мало отличалась от исходной.



Таким образом, при введении холестерина животным с гипертонией возникают своеобразные изменения. Хотя сдвиги в содержании липидов и липопротеидов в крови обусловлены прежде всего введением холестерина, они происходят

Рис. 4. Площадь поражений аорты (в процентах) у старых (А) и молодых (Б) кроликов с экспериментальным атеросклерозом на фоне гипертонии.

на фоне склонности к аналогичным отклонениям, наблюдаемым при одной гипертонии. Кроме того, они сочетаются с повышением кровяного давления и длительно сохраняющимся увеличением у старых животных сосудистой проницаемости. Влияние такого комплекса взаимодействующих факторов представляется достаточно сложным и заслуживает разностороннего изучения. Оно проявило отчетливо свое действие в форме увеличения содержания холестерина в сосудистой стенке — показателя, важного для оценки выраженности атеросклеротического процесса. Сочетание гипертонии с введением холестерина обусловило у старых животных вдвое большее (по сравнению с молодыми) нарастание накопления холестерина в ткани аорты (рис. 3). Увеличение содержания холестерина в ткани аорты в этих условиях было также более значительным, чем у животных такой же возрастной группы при введении им холестерина на фоне нормального кровяного давления (рис. 3).

С описываемыми результатами биохимических исследований хорошо согласуются планиметрические данные о частоте и выраженности собственно атеросклеротических поражений аорты в условиях гипертонии у старых животных по сравнению с молодыми. Как частота случаев атеросклеротических поражений аорты, так и площадь поражений у старых животных значительно превышает аналогичные показатели у молодых (рис. 4).

Весьма важно было сопоставить результаты опытов на старых животных с гипертонией, с одной стороны, и старых животных с нормальным давлением — с другой, поскольку по данным, полученным в лаборатории ранее [3], у старых животных воспроизведение атеросклероза на фоне нормального давления также характеризуется большей, чем у молодых, выраженностью поражений. Сравнение полученных результатов в интересующем нас плане показало, что частота и

распространенность поражений при нормальном артериальном давлении составляла до 5 %, у 44,5 % животных площадь пора-

Снижение активности крови (в при гипертонии и эксперименте)

Группы животных

Нормальные кролики
4 мес. гипертонии
1 мес гипертонии + 60 дней
введения холестерина

Совокупность изложить экспериментальным увеличению возраста спос гипертонии не только сох артериальной гипертонии тором усиленного развити тат действия которого в конечном счете большей ских поражений. В связи возраста (возрастных изм вития атеросклероза и его

В представленных да лаборатории [3, 5], обнаруживающий атерогенными свойс зывает большее или мен процесса в зависимости о этом отношении несомненн в организме в поздний п путями влияние на разви [3, 12, 14].

На основании накопл ставляется существенным в экспериментальных пато

Результаты эксперим гипертония как фактор р свое значение в поздний г ходимость большого вним и лечебным мероприятиям мольца, который писал: « нии, являющейся одним и человека, представляет вес

* А. А. Богомолец. Избранн

распространенность поражений больше у животных с гипертонией, чем при нормальном артериальном давлении. Так, при нормальном артериальном давлении у 55,5 % животных площадь поражения составляла до 5 %, у 44,5 % животных атеросклеротические поражения занимали от 6 до 91 % площади. В условиях гипертонии у всех 100 % животных площадь поражения составляла от 6 до 91 % ($p < 0,01$).

Таблица 2

Снижение активности крови (в процентах) через 60 мин после введения альбумина ¹³¹I при гипертонии и экспериментальном атеросклерозе (на фоне гипертонии) у молодых и старых кроликов

Группы животных	Возраст животных							
	6 — 10 мес				4 — 4,5 года			
	n	M	± m	p (<)	n	M	± m	p (<)
Нормальные кролики	11	17,0	0,95	—	9	12,5	1,00	—
4 мес. гипертонии	10	14,0	0,83	0,05	11	15,5	0,65	0,05
1 мес гипертонии + 60 дней введения холестерина	10	15,0	0,99	0,2	11	16,9	0,93	0,01

Совокупность изложенных результатов исследования может служить экспериментальным обоснованием положения о том, что по мере увеличения возраста способствующее развитию атеросклероза влияние гипертонии не только сохраняется, но и заметно усиливается. Условия артериальной гипертонии оказываются важным патогенетическим фактором усиленного развития экспериментального атеросклероза, результат действия которого в более старом организме характеризуется в конечном счете большей частотой и выраженностью атеросклеротических поражений. В связи с этим более отчетливо выявляется значение возраста (возрастных изменений в организме) как фактора риска развития атеросклероза и его осложнений.

В представленных данных, как и в прежних исследованиях нашей лаборатории [3, 5], обнаруживается, что один и тот же фактор, обладающий атерогенными свойствами или способствующий атерогенезу, оказывает большее или меньшее влияние на развитие патологического процесса в зависимости от возраста экспериментальных животных. В этом отношении несомненно важно учитывать многогранные изменения в организме в поздний период онтогенеза, оказывающие различными путями влияние на развитие патологии сердечно-сосудистой системы [3, 12, 14].

На основании накопленного в лаборатории материала нам представляется существенным подчеркнуть значение возрастного аспекта в экспериментальных патофизиологических исследованиях.

Результаты экспериментальных исследований показывают, что гипертония как фактор риска развития атеросклероза сохраняет все свое значение в поздний период жизни, подчеркивая тем самым необходимость большого внимания к соответствующим профилактическим и лечебным мероприятиям. Это созвучно представлениям А. А. Богомольца, который писал: «Возможность борьбы с развитием гипертонии, являющейся одним из страшных врагов нормального долголетия человека, представляет весьма актуальную задачу».*

* А. А. Богомолец. Избранные труды, Киев : Изд-во АН УССР, 1958, т. 3, с. 275.

N. N. Gorev, L. P. Cherkassky

EFFECT OF HYPERTENSION ON THE ATHEROSCLEROSIS
DEVELOPMENT IN ANIMALS OF DIFFERENT AGE

Summary

The paper deals with the results of a comparative experimental study in the effect of hypertension (renal form) on the atherosclerosis development in young (6-10 months) and old (4-4.5 years) rabbits. It is shown that against a background of experimental hypertension (increased arterial pressure and vascular permeability, shifts of lipid metabolism) the reproduction of atherosclerosis results eventually in accumulation of high cholesterol amount in the aorta tissue, high frequency of atherosclerotic lesions, and large injured area of the aorta in old rabbits, as compared with young animals.

Список литературы

1. Аничков Н. Н. Новые данные по вопросу патологии и этиологии артериосклероза.—Русский врач, 1915, № 8, с. 184—186; № 9, с. 207—211.
2. Горев Н. Н. Очерки изучения гипертонии. Киев: Госмедиздат УССР, 1959. 263 с.
3. Горев Н. Н., Кожура И. М., Костюк Л. В., Ступина А. С., Черкасский Л. П. Экспериментальный атеросклероз и возраст. М.: Медицина, 1972. 204 с.
4. Горев Н. Н., Черкасский Л. П., Кожура И. П., Пирожок О. А., Полинская В. И. О некоторых факторах риска в развитии атеросклероза.—В кн.: Нервные и гуморальные механизмы возникновения основных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Полтава, 1979, с. 40.
5. Горев Н. Н., Черкасский Л. П. Экспериментальный атеросклероз у старых и молодых животных (к проблеме атеросклероза и возраста).—В кн.: Атеросклероз сосудов головного мозга и возраст. Киев, 1971, с. 21—32.
6. Гуревич М. И. Исследования патогенеза артериальной гипертонии. Киев: Изд-во АН УССР, 1960, 116 с.
7. Ильинский Б. В. Профилактика, ранняя диагностика и лечение атеросклероза. М.: Медицина, 1977. 168 с.
8. Ланг Г. Ф. Болезни системы кровообращения. М., 1958. 210 с.
9. Метелица В. И., Докучаева Е. А., Островская Т. П. и др. Перспективы первичной профилактики ишемической болезни сердца.—Терапевт. арх., 1977, № 9, с. 6—12.
10. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М., 1965. 613 с.
11. Сиротина М. Ф. Функціональні дослідження капілярів при тривалому перебігу експериментальної гіпертонії.—Фізіол. журн., 1973, № 3, с. 321—327.
12. Фролькис В. В. Старение и биологические возможности организма. М.: Наука, 1975.
13. Чаяло П. П., Черкасский Л. П., Полинская В. И. О характере изменений в липидном обмене при экспериментальной почечной гипертонии у кроликов разного возраста.—Физиол. журн., 1981, 27, № 2, с. 172—175.
14. Чеботарев Д. Ф. Гериатрия в клинике внутренних болезней. Киев: Здоров'я, 1977.
15. Черкасский Л. П., Кожура И. П., Полинская В. И. Динамика изменений артериального давления и сосудистой проницаемости у животных разного возраста с почечной формой экспериментальной гипертонии.—Физиол. журн., 1980, № 6, с. 730—735.
16. Chrysant S. G., Frohlich E. D., Papper S. Why hypertension is so prevalent in the elderly — and how to treat it.—Geriatrics, 1976, 31, 10, p. 101—108.
17. Dyer A. R., Stamler J., Shekelle R. B., Schoenberger J. A., Farinero E. Hypertension in the elderly.—Med. clin. N. Amer., 1977, 61, 3, p. 513—530.
18. Jellinek H. et al. Investigations of the permeability changes of the vascular wall in experimental malignant hypertension by means of a colloidal iron preparation.—Brit. J. Exp. Pathol., 1969, 50, 1, p. 13—16.
19. Kannel W. B., Gordon T. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: The Framingham study.—Bull. of the New York Acad. Med. Second series, 1978, 54, 6, p. 573—591.
20. Kennedy R. D., Andrews G. R., Caird T. I. Ischaemic heart disease in the elderly.—Brit. Heart J., 1977, 39, 10, p. 1121.
21. Keys A. Coronary heart disease (CHD) — the global picture.—Atherosclerosis, 1975, 24, p. 149—192.
22. Kitchin A. H., Lowther C. P., Milne J. S. Prevalence of clinical and electrocardiographic evidence of ischaemic heart disease in the older population.—Brit. Heart J., 1973, 35, 9, p. 946—953.
23. Stehbens W. E. The role of hemodynamics in the pathogenesis of atherosclerosis.—Progr. Cardiovasc. Dis., 1975, 18, 1, p. 89—103.

Институт геронтологии
АН СССР, КиевПоступила в редакцию
4.XI 1980 г.

УДК 612.018

ЗНАЧЕНИЕ У
ТРАВМ

А. А. Богомолец уделял хотя по этой проблеме много работ, но с присущим ему научного предвидения, основательный сумел определить направлений и выдвинуть идеи, к подтверждение в работах носится и выдвинутое им в ограниченном количестве факторов неспецифического шока, а также факторов.

А. А. Богомолец писал, что экспериментальными данными не следует утверждать, что высказанные им недостатки внутри органов являются тяжелого шока. Однако все, что нам известно о почечниках, говорит в пользу статьи А. А. Богомолец указывает на то, в которых та наблюдала в тканях мышц и почек. В своей статье он писал: «Я хотел бы здесь рассмотреть роль периферии. Это значение центра, например, в шоке».

Из приведенного видно, что направления, которые были в исследовании патогенеза травматического шока, дали начало большому числу исследований по физиологической системе энергетического истощения органов.

Поскольку мне с моей задачей в разработке указанных научных направлений представляется полезным ознакомиться с этими исследованиями.

Еще в 1954—58 г. мною было опубликовано исследование А. А. Богомольца о патогенезе травматического шока. В нем были приведены данные о резком снижении активности животных, в том числе и о том, что было показано, что предварительное введение коры надпочечников повышает устойчивость организма к шоку. Было показано, что течение тра-

УДК 612.018

В. К. Кулагин

ЗНАЧЕНИЕ УТОМЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ШОКА

А. А. Богомолец уделял серьезное внимание патогенезу шока. И хотя по этой проблеме им опубликовано относительно небольшое число работ, но с присущим для него талантом и развитым чувством научного предвидения, основанным на богатой эрудиции, А. А. Богомолец сумел определить наиболее перспективные направления исследований и выдвинуть идеи, которые в последующем получили блестящее подтверждение в работах других исследователей. К таким идеям относится и выдвинутое им предположение, основанное в 1944 г. на ограниченном количестве фактов, о большой роли утомления в патогенезе шока, а также факторах, его определяющих.

А. А. Богомолец писал: «В настоящее время я почти не располагаю экспериментальными данными, которые давали бы мне право утверждать, что высказанная мною гипотеза о весьма большом значении недостаточности внутренней секреции коры надпочечников в генезе явлений тяжелого шока может считаться достаточно обоснованной. Однако все, что нам известно о физиологическом значении коры надпочечников, говорит в пользу этой гипотезы» [3, с. 288]. В этой же статье А. А. Богомолец упомянул об экспериментах Н. Б. Медведевой, в которых та наблюдала уменьшение содержания креатинфосфата в тканях мышц и почек. В другой работе [2, с. 180] А. А. Богомолец писал: «Я хотел бы здесь подчеркнуть, что мы вынуждены акцентировать роль периферии. Это отнюдь не значит, что мы недооцениваем значение центра, например, при коллоидоклазическом анафилактическом шоке».

Из приведенного видно, что А. А. Богомолец выдвинул три научных направления, которые сыграли большую роль в дальнейшем изучении патогенеза травматического и других видов шока. Одно из них дало начало большому числу работ по изучению роли гипоталамо-гипофизадреналовой системы в патогенезе шока, другое — оценке роли энергетического истощения, а третье — патофизиологии клетки и ее органелл.

Поскольку мне с моими сотрудниками довелось участвовать в разработке указанных научных направлений в изучении патогенеза шока, представляется полезным проследить в сжатом изложении развитие этих исследований.

Еще в 1954—58 г. мне удалось в принципе подтвердить предположение А. А. Богомольца о большой роли коры надпочечников в патогенезе травматического шока [6]. Были подтверждены многочисленные данные о резком снижении резистентности адреналэктомированных животных, в том числе и к механической травме. С другой стороны, было показано, что предварительное нанесение умеренной травмы, активирующее кору надпочечников, или же введение АКТГ повышают устойчивость организма к шокогенной травме. В последующем было показано, что течение травматического шока и его тяжесть зависят

от степени реакции коры надпочечников: у животных с выраженным повышением содержания глюкокортикоидов в крови в ближайшее время после травмы процесс протекает более благоприятно, а продолжительность жизни в состоянии шока существенно удлиняется. Нами была использована интересная модель аутоотрансплантации надпочечников у крыс для выяснения вопроса о роли минерало- и глюкокортикоидной функции в определении устойчивости организма к травме. Дело в том, что после аутоотрансплантации регенерация коркового вещества начинается от субкапсулярной зоны и поэтому минералокортикоидная функция коры надпочечников восстанавливается значительно раньше, чем глюкокортикоидная. Травматизация животных в различные сроки после аутоотрансплантации показала, что их резистентность к травме не зависит от минералокортикоидной функции и постепенно возрастает по мере нормализации глюкокортикоидной активности.

В последующем мы с сотрудниками получили возможность исследовать содержание АКТГ и глюкокортикоидов в крови и тканях, что расширило возможности анализа этого вопроса.

Первые эксперименты, в которых изучали содержание 17-ОКС в крови собак, не укладывались в приведенную выше схему зависимости течения и тяжести шока от функционального состояния коры надпочечников. Абсолютное снижение содержания гормонов в крови наблюдалось в очень редких случаях. В большинстве же экспериментов содержание гормонов оставалось высоким вплоть до гибели животных. Между прочим, на этой основе многие хирурги пришли к заключению о нецелесообразности использования гормональных препаратов коры надпочечников в терапии шока, хотя еще Н. Н. Горевым в лаборатории А. А. Богомольца была доказана высокая эффективность кортикалина, а в последующем нами и многими другими исследователями — целесообразность применения АКТГ и кортизона.

Дальнейшие исследования, однако, показали, что оценка функции коры надпочечников при тяжелых патологических процессах, сопровождающихся выраженными сдвигами гомеостаза, не может базироваться только на основе обычных методических приемов, а содержание гормонов коры надпочечников в крови не отражает с достаточной адекватностью их функции. Было показано, что большое значение имеет не только содержание гормонов в крови, но и белково-гормональное взаимодействие, которое является своеобразным физиологическим регулятором биологического эффекта в отношении тканей-акцепторов. При любом виде стресса, в том числе и при травматическом шоке, содержание свободных фракций гормонов увеличивается в несколько раз, тогда как содержание связанных с белком фракций остается практически неизменным.

Одновременное исследование содержания глюкокортикоидов в артериальной и венозной крови, а также в крови, оттекающей от надпочечников, в различных тканях, расчет общего содержания гормонов в объеме циркулирующей крови, которое, как известно, уменьшается при шоке на 50—60 %, позволил все же уловить как вненадпочечниковую, так и надпочечниковую кортикостероидную недостаточность.

К сожалению, до сих пор мы не умеем определять потребность тканей в кортикостероидах. Косвенные данные и теоретические соображения позволяют полагать, что в условиях стресса и особенно такого тяжелого, который развивается при шоке, потребность тканей в кортикостероидах должна возрастать. Между тем при шоке содержание этих гормонов в тканях приближается к нулю, поскольку они вы-

мываются в кровь, о чем терриальная разница по количеству занимает мозг, который. Можно полагать, исходя из идов из мышц и внутренних собительной реакцией, как мозга. Из приведенного с дов в крови в торпидной рецней коры надпочечников нях гормонов. Действительно оттекающей от надпочечников торпидной стадии шока. идов в значительно умень зилось сниженным в срав концентрации в единице об теризованными выше исследования надпочечниковой, так и в статочности при шоке.

В итоге можно прийти гомольца о большой роли витии утомления при шоке.

Столь же правильным шения содержания креатин следованиях И. Р. Петров: центрации АТФ при шоке. мысль о том, что первично является стимулом для раз ке, которое однако являет рессирует истощение мозга.

В последующем сотру, уменьшение концентрации (АМФ, АДФ, АТФ, креатин це, скелетная мускулатура торпидной стадии травмат лась активность водораство влении энергетических ресу стические процесса, а затем стадии шока снижалась акт

При анализе роли ука ния при шоке необходимо что шок отличается от кол ле эректильной стадии, т. е и вызывает развитие исто систем. В исследованиях с определенной связь измене темы и макроэргических фс что введение животным АКТ и увеличение содержания А интактных животных. Исход эректильной стадии шока в АКТГ и глюкокортикоидов в следующем оно прогрессиру статочности вследствие нару соображения показывают сл и необходимость дальнейших

мываются в кровь, о чем свидетельствует положительная венозно-артериальная разница по концентрации гормонов. Исключительное место занимает мозг, который продолжает потреблять кортикостероиды. Можно полагать, исходя из указанного, что вымывание кортикостероидов из мышц и внутренних органов в кровь является крайней приспособительной реакцией, как и многие другие, направленной на спасение мозга. Из приведенного следует, что высокий уровень кортикостероидов в крови в торпидной стадии шока определяется не усиленной секрецией коры надпочечников, а использованием депонированных в тканях гормонов. Действительно, исследование кортикостероидов в крови, оттекающей от надпочечников, обнаружило угнетение их секреции в торпидной стадии шока. Общее (валовое) содержание кортикостероидов в значительно уменьшенном объеме циркулирующей крови оказалось сниженным в сравнении с нормой, несмотря на увеличение их концентрации в единице объема крови. Таким образом, кратко охарактеризованными выше исследованиями было доказано развитие как надпочечниковой, так и венадпочечниковой кортикостероидной недостаточности при шоке.

В итоге можно прийти к заключению, что предположение А. А. Богомольца о большой роли недостаточности коры надпочечников в развитии утомления при шоке оказалось правильным.

Столь же правильным явилось его указание на значение уменьшения содержания креатинфосфата в патогенезе шока. Впервые в исследованиях И. Р. Петрова и сотр. [8] было показано снижение концентрации АТФ при шоке. На этой основе И. Р. Петров высказал мысль о том, что первичное истощение центральной нервной системы является стимулом для развития охранительного торможения при шоке, которое однако является недостаточным, в результате чего прогрессирует истощение мозга.

В последующем сотрудниками нашей кафедры было показано уменьшение концентрации макроэргических фосфорных соединений (АМФ, АДФ, АТФ, креатинфосфат) во многих органах и тканях (сердце, скелетная мускулатура, гладкая мускулатура, печень, почки) в торпидной стадии травматического шока. Наряду с этим повышалась активность водорастворимой АТФазы. Естественно, что при уменьшении энергетических ресурсов клеток вначале ограничиваются пластические процессы, а затем — функция клеток и органов. В торпидной стадии шока снижалась активность дыхательных ферментов.

При анализе роли указанных факторов в формировании утомления при шоке необходимо учесть положение А. А. Богомольца о том, что шок отличается от коллапса обязательным наличием в его начале эректильной стадии, т. е. генерализованного возбуждения, которое и вызывает развитие истощения и утомления различных органов и систем. В исследованиях сотрудников нашей лаборатории отмечена определенная связь изменений гипоталамо-гипофизадреналовой системы и макроэргических фосфорных соединений. Так, было показано, что введение животным АКТГ вызывало уменьшение содержания АТФ и увеличение содержания АМФ в тканях головного мозга и печени intactных животных. Исходя из указанного, можно полагать, что в эректильной стадии шока выброс в кровь повышенных концентраций АКТГ и глюкокортикоидов вызывает энергетическое истощение. В последующем оно прогрессирует при развитии кортикостероидной недостаточности вследствие нарушений углеводного обмена. Приведенные соображения показывают сложность патогенеза утомления при шоке и необходимость дальнейших исследований интимных механизмов его

формирования, особенно переплетения причинно-следственных связей.

Совершенно правильно А. А. Богомольцем было обращено внимание и на нарушение периферии, т. е. эффекторных образований при шоке. Мы не имеем возможности при столь кратком изложении рассмотреть этот вопрос в полном объеме. Необходимо лишь заметить, что при шоке в результате гипоксии смешанного генеза возникают очаги ишемии и даже некроза в печени, миокарде, почках, надпочечниках. В легких нередко возникает отек, нарушается функция сурфактанта (шоковое легкое). Наряду с достаточно грубыми нарушениями обнаруживаются генерализованные изменения функции многих клеток в результате изменения внутренней среды, особенно кислотно-щелочного равновесия, накопления биологически активных веществ. Нарушения энергетики вызывают расстройства калий-натриевого насоса, а также проницаемости клеточных и субклеточных мембран. Повышение проницаемости этих мембран возникает в частности в результате кортикостероидной недостаточности и снижения активности холинэстеразы при шоке. Кортикостероиды и холинэстераза уплотняют клеточные и субклеточные мембраны.

В нашей лаборатории было показано, что в торпидной стадии травматического шока в результате нарушения проницаемости мембран возникает гиперферментемия: в крови повышается активность ферментов переаминирования (АСТ, АЛТ), а также лактатдегидрогеназы.

Особое значение имеет выход из клеток в протоплазму, а затем межклеточную среду и кровь лизосом. Эти ферменты, как известно, относятся к гидролазам и обладают выраженным протеолитическим эффектом. Лизосомы содержат практически полный набор ферментов, способных расщепить любой биологический субстрат. Поэтому, попадая в кровь, они повреждают форменные элементы, а также различные ткани. В нашей лаборатории было показано повышение активности кислой фосфатазы, катепсинов, дезоксирибонуклеазы в торпидной стадии шока.

Интересно заметить, что указанные периферические нарушения также находятся в связи с нарушением функции коры надпочечников. Так, нами было показано, что адренокортэктомия сама по себе вызывает двукратное повышение активности кислой фосфатазы в сыворотке крови, а после травмы активность этого фермента в крови адренэктомизированных крыс была также в два раза выше, чем у травмированных контрольных животных. Таким образом, недостаточность коры надпочечников способствует выходу лизосомальных ферментов в кровь, по-видимому, вследствие повышения проницаемости клеточных и субклеточных мембран.

Изложенное выше показывает, что все три гипотезы, выдвинутые А. А. Богомольцем по вопросу о механизмах развития утомления при шоке, нашли плодотворное развитие в последующих исследованиях. Наши знания по этим вопросам в настоящее время значительно углубились и расширились. Однако исследования в плане выдвинутых А. А. Богомольцем гипотез и в настоящее время нельзя считать завершенными. Эти гипотезы послужат основой дальнейших исследований.

The significance of the A. A. Bogomol'tsev's pathogenesis is shown and the role of the adrenal and extraadrenal corticosteroids in the development of the level of macroergic phosphorus compounds, the cell function failure, particularly the development of hypotension during shock, as suggested by the adrenal insufficiency, energy metabolism and tissues.

S. M. Kirov Military Medical College, Leningrad

Сп

1. Богомолец А. А. К проблеме шока. Киев, 1958, т. 3, с. 53—62.
2. Богомолец А. А. Актуальные вопросы патофизиологии шока. С. 180—193.
3. Богомолец А. А. Шок как утомление. М., 1960.
4. Ельский В. Н. Функция гипоталамуса в развитии шока. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Д-р мед. наук, Д. 1970. 23 с.
5. Еремина С. А. О механизмах шока. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Д-р мед. наук, Д. 1970. 23 с.
6. Кулагин В. К. Роль коры надпочечников в развитии шока. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Д-р мед. наук, Д. 1960. 160 с.
7. Кулагин В. К. Патологические изменения в крови при шоке. М., 1960. 200 с.
8. Петров И. Р. Травматический шок. М., 1972. 120 с.
9. Петров И. Р., Васадзе Г. Ш. О механизмах шока. М., 1972. 120 с.
10. Сааков Б. А., Еремина С. А. О механизмах шока. М., 1970. 23 с.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Ленинград

V. K. Kulagin

FATIGUE SIGNIFICANCE FOR PATHOGENESIS
OF TRAUMATIC SHOCK

Summary

The significance of the A. A. Bogomoletz hypothesis of the role of fatigue in shock pathogenesis is shown and the results of studies performed by the author (Kulagin V. K.) and his co-workers concerned the problem are presented in the article. The development of adrenal and extraadrenal corticosteroidal insufficiency at traumatic shock, a decrease in the level of macroergic phosphorous compounds in many organs and tissues as well as the cell function failure, particularly that of cellular and subcellular membranes, which caused the development of hyperfermentemia, were demonstrated. Thus, the fatigue development during shock, as suggested by A. A. Bogomoletz, is connected with corticosteroidal insufficiency, energy metabolism disorder, and dysfunction of peripheral organ and tissues.

S. M. Kirov Military Medical
Collage, Leningrad

Список литературы

1. Богомолец А. А. К проблеме патогенеза и профилактики утомления.— Избр. тр. Киев, 1958, т. 3, с. 53—62.
2. Богомолец А. А. Актуальные вопросы проблемы шока.— Избр. тр. Киев, 1958, т. 3, с. 180—193.
3. Богомолец А. А. Шок как утомление.— Избр. тр. Киев, 1958, т. 3, с. 287—290.
4. Ельский В. Н. Функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и обмен биогенных аминов при шоке от длительного раздавливания мягких тканей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, Донецк, 1976. 27 с.
5. Еремина С. А. О механизмах стресса: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, Ростов н/Д, 1970. 23 с.
6. Кулагин В. К. Роль коры надпочечников в патогенезе травмы и шока. Л., 1965. 160 с.
7. Кулагин В. К. Патологическая физиология травмы и шока. М.: Медицина, 1978. 200 с.
8. Петров И. Р. Травматический шок. Л., 1962. 96 с.
9. Петров И. Р., Васадзе Г. Ш. Необратимые изменения при шоке и кровопотере. Л., 1972. 120 с.
10. Сааков Б. А., Еремина С. А. К характеристике гипоталамо-гипофизарноадреналовых сдвигов при некоторых патологических процессах.— В кн.: Механизмы некоторых патологических процессов. Ростов н/Д, 1968, с. 215—220.

Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова, Ленинград

Поступила в редакцию
27.XI 1980 г.

УДК 612.8

Ф. Н. Серков

ПРОБЛЕМЫ НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ А. А. БОГОМОЛЬЦА

Значение исследований А. А. Богомольца огромно не только для развития патологической и клинической физиологии, но и для решения ряда важных вопросов нормальной физиологии. Широкий биологический подход к решению вопросов патофизиологии, стремление к выяснению механизмов, обуславливающих сдвиг физиологических процессов в сторону патологии, привели к тому, что почти во всех работах А. А. Богомольца, наряду с кардинальными проблемами патофизиологии решались и важные вопросы нормальной физиологии. Физиологическая направленность исследований А. А. Богомольца четко прослеживается, начиная уже с первых его научных работ. Так морфологические данные, полученные им при изучении микроскопического строения бруннеровских желез, сопоставляются с результатами физиологических исследований И. П. Павлова, а данные о микроскопическом строении надпочечников рассматриваются в связи с их инкреторной функцией. В дальнейшем тесное увязывание проблем патологии с чисто физиологическими вопросами о функции тех или иных органов и тканей, механизмах регуляции этих функций характерно для всех основных работ А. А. Богомольца. Это является следствием его методологических принципов. В статье «Пути исторического развития основных течений научной медицинской мысли с точки зрения диалектического материализма», дискуссия по вопросу о взаимоотношении нормы и патологии, болезни и здоровья, А. А. Богомольц писал: «...болезнь есть качественно новое состояние организма, возникающее вследствие нарушения количественных норм координации физиологических отравлений»*. Под координацией физиологических отравлений А. А. Богомольц понимал весь комплекс регуляторных механизмов, участвующих в поддержании в клетках, тканях и органах нормального состояния обмена веществ и энергии, обеспечивающих выполнение ими соответствующих физиологических функций. А. А. Богомольц много сделал для правильного решения этого важнейшего вопроса нормальной физиологии.

Первый существенный вклад в нормальную физиологию был внесен А. А. Богомольцем при изучении морфологии и физиологии надпочечников. На основании морфологических данных им впервые был сделан важный вывод о том, что корковое и мозговое вещество надпочечников являются двумя разными органами внутренней секреции, каждый из которых выделяет специфичный для него гормон и выполняет самостоятельную функцию. При этом было высказано предположение о липоидной природе гормона коры надпочечников и изучено влияние на его выделение разных физиологических и патологических факторов. А. А. Богомольцем впервые показано, что при шоке, диабе-

* А. А. Богомолец. Избранные труды.: В 3-х т. Киев. Изд-во АН УССР, 1958, т. 3, с. 23.

те, мышечной работе, интоксикации. Происходит фазное изначальное повышение с последующим снижением. Эти данные и предположения дают основание считать, что в процессе обучения у человека происходит изменение в функционировании системы кровообращения.

В дальнейшем А. А. ...
развития эндокринологии.
внутренней секреции; полу
организме гипофиза, подж
ловых желез.

Особое значение для
ная работа А. А. Богомол
боте, кроме обобщения и
ского материала по физио
нения таких важнейших ис
мон», «внутренняя секреци
ных эндокринных желез»,
вопросы о механизмах рег
этому важнейшему вопрос
ологии А. А. Богомолец пр
ному выводу, что «Единст
достигается путем влияни
гормональных» **. Расшиф
лец на ярких примерах п
ствия эндокринной и нерв
кий организма. Признава
нервной системы огромное
другой стороны, секреторн
текает под непосредственн
те четко определено значе
для динамики развития в о
ческих явлений. Только соз
А. А. Богомольца можно о
нервных и гуморальных фа
ций, которую пытались соз
сии 1950—1952 гг.

Ценные положения вы
вегетативной нервной систе
взаимоотношений с эндокри
зная важную роль вегет
нообразных физиологически
отрицал ее обособленность
отрицал также наличие в
ров, возбуждаемых не реф
щих с помощью центробеж
желез обмен веществ, энер
ганизма, включая сам голо
ной и эндокринной систем
нованной. Он поддерживал
вая система функционируе
ной системой и что регуля

* Там же, 1957, т. 2, с. 34—

*** Там же, с. 145.

*** Там же, с. 147.

те, мышечной работе, интоксикации в корковом веществе надпочечников происходит фазное изменение его физиологической активности: начальное повышение с последующим истощением. Как известно, все эти данные и предположения нашли затем полное подтверждение. Все это дает основание считать, что А. А. Богомолец является основоположником учения о внутренней секреции надпочечников.

В дальнейшем А. А. Богомолец и его ученики много сделали для развития эндокринологии. Ими были изучены функции многих желез внутренней секреции; получены ценные данные о роли и значении в организме гипофиза, поджелудочной железы, парашитовидных и половых желез.

Особое значение для нормальной физиологии имела замечательная работа А. А. Богомольца «Кризис эндокринологии»*. В этой работе, кроме обобщения и критического анализа огромного фактического материала по физиологии и патологии эндокринных желез, уточнения таких важнейших понятий из области эндокринологии, как «гормон», «внутренняя секреция», «антагонизм и синергизм в действии разных эндокринных желез», подняты важнейшие общепфизиологические вопросы о механизмах регуляции жизненных функций организма. По этому важнейшему вопросу нормальной и патофизиологической физиологии А. А. Богомолец приходит к следующему единственно правильному выводу, что «Единство, гармония физиологических отправления достигается путем влияний нервных, гормонально-нервных и чисто гормональных»**. Расшифровывая дальше этот вывод, А. А. Богомолец на ярких примерах показывает наличие постоянного взаимодействия эндокринной и нервной систем в деле регуляции основных функций организма. Признавая, что гормоны оказывают на деятельность нервной системы огромное влияние, А. А. Богомолец указывает: «С другой стороны, секреторная деятельность эндокринных органов протекает под непосредственным влиянием нервной системы»***. В работе четко определено значение процессов, происходящих на периферии, для динамики развития в организме физиологических и патофизиологических явлений. Только сознательным игнорированием этих положений А. А. Богомольца можно объяснить ту неразбериху в вопросе о роли нервных и гуморальных факторов в регуляции физиологических функций, которую пытались создать некоторые физиологи во время дискуссии 1950—1952 гг.

Ценные положения высказаны А. А. Богомольцем по физиологии вегетативной нервной системы, ее роли в процессах регуляции и ее взаимоотношений с эндокринной и анимальной нервной системой. Признавая важную роль вегетативной нервной системы в регуляции разнообразных физиологических функций, А. А. Богомолец категорически отрицал ее обособленность от других регуляторных механизмов. Он отрицал также наличие в головном мозге особых вегетативных центров, возбуждаемых не рефлекторно, а составом крови и регулирующих с помощью центробежных вегетативных волокон и эндокринных желез обмен веществ, энергии и функции всех органов и тканей организма, включая сам головной мозг. Такую оценку роли вегетативной и эндокринной систем в организме А. А. Богомолец считал необоснованной. Он поддерживал представление о том, что вегетативная нервная система функционирует в самой тесной связи с анимальной нервной системой и что регуляция физиологических функций осуществля-

* Там же, 1957, т. 2, с. 34—156.

** Там же, с. 145.

*** Там же, с. 147.

ется вегетативной нервной системой с помощью рефлекторных механизмов. В новом аспекте представлен в работах А. А. Богомольца вопрос о противоположных влияниях на органы и ткани симпатической и парасимпатической систем. Эти влияния рассматриваются как синергические, а не антагонистические.

Ценным вкладом в физиологию является учение А. А. Богомольца о физиологической системе соединительной ткани. Одной из основных задач физиологии является, как известно, создание четкого и ясного представления о роли и значении в организме любых тканей и органов. К концу XIX века эта задача в отношении почти всех органов и тканей была выполнена. Вопрос же о функции соединительной ткани и ее значении для организма был изучен недостаточно. Правда некоторый прогресс уже намечался. Из работ Ашоффа о защитной роли ретикуло-эндотелиальной системы и высказываний Шаде о разнообразных функциях соединительной ткани уже вытекало, что соединительная ткань является не только опорной тканью, но выполняет и другие очень важные функции. Но только после работ А. А. Богомольца вопрос о значении соединительной ткани в организме получил достаточную ясность. По мнению А. А. Богомольца, «Соединительная ткань в организме представляет самостоятельную физиологическую систему со сложными и вместе с тем строго детерминированными функциями»*. Функции эти следующие: механическая, пластическая, защитная и трофическая. Состояние этих функций определяет устойчивость организма к неблагоприятным влияниям внешней и внутренней среды, включая инфекцию, злокачественные образования и старение. Придавая огромное значение защитной функции соединительной ткани в борьбе с заболеваниями, А. А. Богомолец считал, что «состояние здоровья или болезни организма в большой мере определяется функциональным состоянием его соединительной ткани»**.

В отличие от представлений, что соединительная ткань является пассивной, А. А. Богомолец и его ученики показали, что клеточные элементы соединительной ткани имеют огромный запас регенеративной, идиопластической энергии. Задолго до современных иммунологов А. А. Богомолец высказал мнение, что «Физиологическая система соединительной ткани обладает своего рода памятью...»***.

В работе «Конституция и мезенхима» А. А. Богомольцем впервые поставлен вопрос о конституциональном значении физиологической системы соединительной ткани. Он считал, что «Поскольку строение организма, его морфологический характер определяется состоянием его соединительной ткани, постольку и конституциональный тип определяется ею»****. И несколько дальше «Биохимические особенности конституции также в значительной степени определяются жизнедеятельностью физиологической системы соединительной ткани». На основе этого им выделены четыре мезенхимальных типа конституций: астенический, с преобладанием нежной соединительной ткани, фиброзный с плотной волокнистой соединительной тканью, пастозный с сырой рыхлой соединительной тканью и липоматозный с преобладанием жировой ткани. В обоснование целесообразности такой классификации А. А. Богомолец приводит ряд морфологических, физиологических и клинических данных. Нам кажется, что вывод А. А. Богомольца о том, что физиологические типы человеческого организма находятся в соот-

* Там же, с. 437.

** Там же, с. 312.

*** Там же, с. 435.

**** Там же, с. 322.

ветствии с анатомо-физиологическими, еще не получил.

Концепция А. А. Богомольца о физиологической системе соединительной ткани подверглась в свое время и со стороны анатомов и со стороны физиологов и критике. Но это не могло помешать дальнейшему изучению этой важной проблемы для физиологии и медицины.

Следует также сказать, что были достаточно объективно рассмотрены значения других физиологических систем соединительной ткани. А. А. Богомольцем в связи с этим особенно с нервной и эндокринной нервной деятельностью, он писал: «Стойкие и гиперсимпатикотонии могут быть весьма тяжелыми изменениями»*. Совершенно ясно, что физиологическое кредо А. А. Богомольца, что «Всякая попытка свести организм к какому-нибудь физиологическому типу и физиологической системе и теорию обречена на неудачу», имеет огромное значение для физиологии. В ней представлен анализ работ А. А. Богомольца, в которых ставятся следующие задачи: 1. Изучить работу у лошадей (рабочая гипергликемия). Между этими показателями определенная зависимость пропорциональна работе. 2. При прочих равных условиях работа. 3. При прочих равных условиях работа. 4. Величина резерва может служить показателем работы. 5. Величина резерва являются показателями обмена в организме. Важно, что у разных лошадей, что дало возможность характеризовать их, которых характеризовали и коррелирующими с ними в результате бега.

Были изучены влияния обмена веществ и нервной системы. Эта работа работоспособности лошадей

* Там же, с. 312.

** Там же, с. 135.

*** Там же, с. 53—61.

ветствии с анатомо-физиологическим характером элементов его мезенхимы, еще не получил должного внимания.

Концепция А. А. Богомольца о ведущем значении физиологической системы соединительной ткани при разных видах деятельности здорового и больного организма подверглась, как известно, существенной критике. Но это не могло умалить заслуг А. А. Богомольца, открывшего при изучении этой ткани целый ряд новых явлений, имеющих важное значение для физиологии, патофизиологии и клинической медицины.

Следует также сказать, что критики А. А. Богомольца не всегда были достаточно объективны, обвиняя его в односторонности и игнорировании значения других систем организма. Деятельность физиологической системы соединительной ткани всегда рассматривалась А. А. Богомольцем в связи с деятельностью других систем организма, особенно с нервной и эндокринной. Обсуждая вопрос о влиянии высшей нервной деятельности на конституциональное состояние организма, он писал: «Стойкие психогенные сдвиги в сторону как гипо-, так и гиперсимпатикотонии могут, несомненно, вызывать различные, иногда весьма тяжелые изменения в общем конституциональном состоянии»*. Совершенно ясно, что при этом изменялось состояние и деятельность физиологической системы соединительной ткани. Методологическое кредо А. А. Богомольца в этом отношении состояло в том, что «Всякая попытка свести разнообразие жизненных проявлений организма к какому-нибудь одному фактору, к какой-нибудь одной физиологической системе и таким путем создать единую медицинскую теорию обречена на неудачу»**. Из работ А. А. Богомольца, имеющих важное значение для нормальной физиологии, необходимо остановиться на статье «К проблеме патогенеза и профилактики утомления»***. В ней представлены обобщенные результаты исследований, проведенных А. А. Богомольцем и сотрудниками на беговых лошадях. Установлены следующие важные факторы: во время напряженной мышечной работы у лошадей происходит повышение содержания сахара крови (рабочая гипергликемия) и уменьшение щелочного резерва крови. Между этими показателями и работоспособностью лошади имеется определенная зависимость: 1. Потеря щелочного резерва обыкновенно пропорциональна рабочей гипергликемии: чем сильнее к концу бега смещается уровень сахара, тем меньше щелочной резерв. 2. Лошади, легко теряющие свой щелочной запас, наименее выносливы в работе. 3. При прочих равных условиях величины потери щелочного резерва может служить показателем напряжения, с которым выполнена работа. 4. Величина рабочей гипергликемии и величина потери щелочного резерва являются признаками, характерными для индивидуального обмена в организме лошади, для ее биохимической конституции. Важно, что у разных лошадей эти изменения были неодинаковыми, что дало возможность выделить три группы лошадей, каждая из которых характеризовалась определенными скоростными качествами и коррелирующими с ними изменениями биохимического состава крови в результате бега.

Были изучены влияния нервно-психических факторов на показатели обмена веществ и значение при этом степени возбудимости нервной системы. Эта работа дала возможность установить зависимость работоспособности лошади от особенностей ее биохимической консти-

* Там же, с. 312.

** Там же, с. 135.

*** Там же, с. 53—61.

туции, установить три основных типа биохимической конституции и использовать в практике биохимические критерии трудоспособности лошади. Кроме того, этот метод давал возможность судить о степени напряжения, с которой лошадь выполняла свою работу и о действии на работоспособность лошади системы тренировки того или иного режима. По нашему мнению, эти данные являются крупным вкладом в физиологи мышечной деятельности и спорта. Они не потеряли своего значения и в настоящее время.

Несомненный интерес представляют работы А. А. Богомольца по физиологии кровообращения. В них представлены данные об изменении артериального кровяного давления по ходу кровяного русла, соображения о функции артериол, о роли гематопаренхиматозного барьера в обмене между кровью и межтканевой жидкостью, о влиянии тканевых метаболитов на периферический сосудистый тонус, о значении атмосферного давления для передвижения крови по венам от капилляров к сердцу и др.

Под руководством А. А. Богомольца выполнены работы по изучению механизмов регуляции артериального давления и созданы первые в СССР экспериментальные модели гипертонии (Н. Н. Горев). Все это оказало большое положительное влияние на развитие физиологии кровообращения в нашей стране. Показателем этого является возникновение Киевской школы физиологов кровообращения (Н. Н. Горев, М. И. Гуревич, Н. М. Мойбенко и др.).

Большое влияние на развитие ряда разделов физиологии имели работы А. А. Богомольца и его учеников по проблеме реактивности. В статье «Основные направления моих работ» А. А. Богомолец писал: «Основная проблема, которой характеризуются почти все мои исследования — это проблема нормальной и патологической реактивности»*. Из этого заявления видно, какое большое значение придавал А. А. Богомолец своим исследованиям по изучению нормальной реактивности. Анализ его работ по проблеме реактивности показывает, что, следуя принципу изучать патологическое как измененное физиологическое, он много сделал для познания физиологических механизмов нормальной реактивности. При изучении этих механизмов в онто- и филогенетическом аспекте был получен ряд данных, имеющих большое теоретическое и практическое значение. Первоначальное понятие реактивности как способности организма отвечать на внедрение инфекционного начала или чужеродного белка было значительно расширено. Под реактивностью стали понимать способность организма реагировать на любые изменения его внешней и внутренней среды. Это значительно расширило круг исследований, направленных на изучение физиологических механизмов адаптации человека и животных к разным неблагоприятным воздействиям. Особое внимание было уделено изучению влияния на организм разных типов гипоксии. Полученные при этом данные явились ценным вкладом в физиологию дыхания.

Несомненный интерес для общей физиологии клетки представляет гипотеза А. А. Богомольца об образовании при распаде «состарившихся» белковых частиц живой клетки особых веществ со свойствами аутокатализаторов, обладающих способностью стимулировать жизнедеятельность клеток. Это предположение было сделано им на основании данных о стимулирующем действии на организм перелитой крови и составляло затем основу его представлений о механизмах старения и омоложения клетки. Поиск физиологами тонких аутокатализаторов

* Там же, с. 295.

А. А. Богомолец считал возможность регулировать жизнедеятельность реактивностью.

Приведенные в статье А. А. Богомольца в нормальный полный перечень вопросов не принимал участие, показываем только патологической, но

Институт физиологии
им. А. А. Богомольца АН УССР

ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКОВА»
ВЫПУСТИТ В СВЕТ КНИГИ:

ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЙ
С. И. Фудель-Осипова, Ю.
—12 л. 2 р. 10 к.

В книге обобщены литературные данные наиболее широко применяемые теплокровных. Описаны физиологические на различных уровнях структурная характеристика пестицидов. Для физиологов, токсикологов, экологов.

Предварительные заказы принимаются почтой и «Академкнига». Просим пользоваться услугами магазинов — магазина № 200 (340048, Харьков-3, пл. Советский мир) № 19 (290006, Львов-6, пл. Одесса-1, ул. Ленина, 17) и магазин ул. Кирова, 4). Магазины во Львове, Одессе и Кишиневе. Магазинным платежом.

А. А. Богомолец считал перспективным, поскольку это дало бы возможность регулировать жизнедеятельность клеток и тканей и управлять их реактивностью.

Приведенные в статье данные не исчерпывают всего вклада А. А. Богомольца в нормальную физиологию. Но даже этот далеко не полный перечень вопросов, в решении которых А. А. Богомолец принимал участие, показывает, насколько велика его роль в развитии не только патологической, но и нормальной физиологии.

Институт физиологии
им. А. А. Богомольца АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
17.II 1980 г.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКОВА ДУМКА» В 1981 Г.
ВЫПУСТИТ В СВЕТ КНИГИ:

ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПЕСТИЦИДОВ /

С. И. Фудель-Осипова, Ю. С. Каган, С. Д. Ковтун, У. А. Кузьминская.
—12 л. 2 р. 10 к.

В книге обобщены литературные и собственные экспериментальные данные о влиянии наиболее широко применяемых пестицидов на некоторые системы организма теплокровных. Описаны физиологические и биохимические механизмы их действия на различных уровнях структурной организации. Приведена краткая токсикологическая характеристика пестицидов.

Для физиологов, токсикологов, биологов, химиков и специалистов сельского хозяйства.

Предварительные заказы принимают все магазины книготоргов, магазины «Книга — почтой» и «Академкнига».

Просим пользоваться услугами магазинов — опорных пунктов издательства: Дома книги — магазина № 200 (340048, Донецк-48, ул. Артема, 147а), магазина «Книжный мир» (310003, Харьков-3, пл. Советской Украины, 2/2), магазина научно-технической книги № 19 (290006, Львов-6, пл. Рынок, 10), магазина «Техническая книга» (270001, Одесса-1, ул. Ленина, 17) и магазина издательства «Наукова думка» (252001, Киев-1, ул. Кирова, 4).

Магазины во Львове, Одессе и Киеве высылают книги иногородним заказчикам наложенным платежом.

УДК 616.12-02:616.13

Ф. Я. Прима, Г. Ф. Прима

АТЕРОСКЛЕРОЗ ЧЕЛОВЕКА И ГИПОКСИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Диагноз атеросклероза определяется у пожилых людей часто на основании общих жалоб при явном снижении работоспособности человека. Функциональные методы исследования способствуют уточнению сущности заболевания, отмечая преимущественную локализацию процесса и степень его выраженности в поражаемых системах. Среди функциональных методов для клиники атеросклероза особую ценность представляет метод исследования газов крови по И. М. Сеченову. Определяя содержание кислорода в артериальной и венозной крови, клиницист получает ряд важных фактов, освещающих степень изменения дыхательной функции крови.

Значительные изменения показателей дыхательной функции крови у больных атеросклерозом являются важнейшим фактором в патогенезе атеросклероза, с которым лечащий врач обязан считаться. Нами определена дыхательная функция крови у 238 больных атеросклерозом. Заниженные показатели содержания кислорода в артериальной крови обнаружены у 116 человек; у 97 больных показатели были нормальными; у 25 человек содержание кислорода артериальной крови было выше нормы (до 22 об %), т. е. ишемическое состояние тканей больных этой группы сопровождалось явной артериальной гипероксемией. Важно отметить, что у больных атеросклерозом в дни поступления их в клинику были обнаружены повышенные показатели содержания кислорода и в венозной крови [3].

Гипероксия венозная, так же как и гипоксемия артериальная позволяют судить о степени нарушений физиологического соотношения оксигенической и аноксической фаз дыхания в сторону декомпенсированного преобладания анаэробного, гликолитического типа обмена и предполагать, что при многих формах внутренней патологии наблюдается изменение внутриклеточного обмена в тканях в сторону недостаточного потребления кислорода и преобладания анаэробной фазы обмена над окислительной — аэробной [5].

Нарушения указанных фаз обмена характеризует степень тканевой гипоксии при многих формах патологии. Поэтому данные о газах крови являются важным показателем состояния больного при различных формах внутренней патологии и чаще у больных молодого возраста.

Газоанализ крови артерий и вен позволяет судить и о выраженности сдвигов в аноксических фазах дыхания за счет гликолитических процессов в функционирующих тканевых структурах. Как видим, сами ткани адаптируются к гипоксическим сдвигам за счет «анаэробного гликолиза», компенсирующего недостаток кислорода в организме [1, 4].

К сожалению, изменчивость физиологического сосуществования основных двух фаз тканевого дыхания — оксигенического, за счет потребления вдыхаемого кислорода и аноксического или анаэробного, за счет атомов кислорода, отщепляемого из тканевых элементов самого организма — требует дальнейших изысканий, особенно в клинике.

У больных атеросклероза обнаруживается задержка в артериальной крови венозной гипоксемией, долей крови и создающей задержку венозную разницу по кислороду организма, пораженного атеросклерозом. Таким усилением дыхательной функции лишь в условиях покоя. В тяжелых состояниях венозная гипоксия свидетельствующая о снижении функции крови как раз в период возмещения адаптации указывает на ишемические траты, за счет которых происходит адаптация.

Насколько сложен синдром атеросклероза, можно понять, изучив данные у больных с выраженным атеросклерозом. У более 100 больных атеросклерозом кровообращения Украины установить, что клинические проявления сочетались с такими изменениями, как изменения артериальной гипертензии, с извращением ритма и тур вплоть до выраженной гипертонии с появлением пульсовых признаков разлитости в артериях характеризуют полиморфизм.

Клиническая практика показывает, что формы гипоксии, позволяющие объединять в одно состояние, объединяемые в одно с его суммой функциональные нарушения и лежат нередко в основе «понятия гипоксидозов» требующих комплексного, так и в клиническом отношении мышцу, мускулатуру, сердечно-сосудистую систему в целом.

В условиях клиники понятие атеросклероза, как резкое нарушение структуры напряженной деятельности и острота гипоксии, вызывающих всякое напряжение жизни не только выраженность атеросклероза, но и их клинический исход. На основании атеросклероза является терапия.

F. Ya. P.

HUMAN ATHEROS

Clinical examination were performed which included the analysis of oxygen content in the arterial and venous blood.

У больных атеросклерозом в периоде резкого клинического ухудшения обнаруживается заниженное (до 12 об %) содержание кислорода в артериальной крови, которое сопровождается резко выраженной венозной гипоксемией, достигающей порой 6 об % кислорода в венозной крови и создающей завышенную, порой больше чем вдвое артериовенозную разницу по кислороду. Как видим, адаптация человеческого организма, пораженного атеросклерозом, осуществляется компенсаторным усилением дыхательной функции крови. Эта адаптация выявлялась лишь в условиях покоя. Но при физических напряжениях, лихорадочных состояниях венозная гипоксемия сменялась нормоксемией, свидетельствующей о снижении потребления кислорода из протекающей крови как раз в период возросших энергетических трат организма. Такая адаптация указывает на использование кислорода для возросших энергетических трат, за счет тканевых ресурсов.

Насколько сложен синдром гипоксии или кислородной недостаточности, можно понять, изучая нарушения процессов дыхания в клинике у больных с выраженными признаками атеросклероза. Наблюдением свыше 100 больных атеросклерозом, лечившихся в отделе недостаточности кровообращения Украинского института кардиологии, удалось установить, что клинические проявления атеросклероза у всех больных сочетались с такими меняющимися признаками сосудистой дистонии, как изменения артериального кровяного давления, чаще в сторону гипертензии, с извращением проницаемости сосудисто-капиллярных структур вплоть до выраженной отекаемости. Широкая изменчивость венозного давления с появлением пульсации шейных вен, а также развитие нарастающих признаков различной органопатологии и системных заболеваний характеризуют полиморфность осложнений атеросклероза.

Клиническая практика, дающая многочисленные примеры затяжных форм гипоксии, позволяет выделить гипоксически-дистонические состояния, объединяемые термином гипоксидоз. Явления гипоксидоза, с его суммой функциональных и морфологических проявлений гипоксии и лежат нередко в основе патогенеза человеческого атеросклероза. Но «понятие гипоксидозов требует серьезной расшифровки как в теоретическом, так и в клиническом плане... этот процесс затрагивает... сердечную мышцу, мускулатуру, сосуды и оказывает большое влияние на сердечно-сосудистую систему в целом» [2].

В условиях клиники получено немало фактов, освещающих развитие атеросклероза, как результата нарушений обменных процессов в самих сосудистых структурах при адаптации организма к процессам напряженной деятельности человеческого организма. Повторность, длительность и острота гипоксически-дистонических сдвигов, обеспечивающих всякое напряжение жизнедеятельности человека, определяют не только выраженность атеросклероза и его осложнений, но и влияют на их клинический исход. Наиболее эффективным звеном в комплексном лечении атеросклероза является индивидуально обоснованная оксигенотерапия.

F. Ya. Primak, G. F. Primak

HUMAN ATHEROSCLEROSIS AND HYPOXIC STATES

Summary

Clinical examination were performed for 238 patients with atherosclerosis. The examination which included the analysis of blood gases revealed essential changes of oxygen content in the arterial and venous blood. Variations of this respiration blood functi-

on parameter either towards obvious strengthening or sharp impairment evidences for disorders in the further function of blood, which is combined with the symptoms of insufficient oxygen uptake accompanied by a decompensated predominance of the metabolism anaerobic phase over the oxidative one.

Medical Institute, Kiev

Список литературы

1. Дмитриева В. А., Фуфин В. И., Окунева Г. Н., Тетерина Н. Ф. — В кн.: Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов. / Под ред. Г. М. Франка и В. Т. Позтова. М.: Наука, 1967. 200 с.
2. Нестеров А. И. Атеросклерозов и гипертоническая болезнь. — В кн.: Труды VIII съезда терапевтов УССР, Киев, 1967, с. 323—324.
3. Прима Ф. Я. Изменения некоторых показателей функции внешнего дыхания и газового состава крови при гипертонической болезни и атеросклерозе. — Терапевт. арх., 1978, № 4, с. 41—0.
4. Франк Г. М., Позтова В. Т., В кн.: Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов. М., 1967, с. 3—4.
5. Чернышева Л. Г. Взаимосвязь нарушений окислительно-восстановительных процессов и гипоксически-дистонического синдрома. — В кн.: Сердечно-сосудистая неполноценность и гипоксидозы во внутренней патологии. Киев, 1963, с. 42—61.

Киевский
медицинский институт

Поступила в редакцию
6.X 1980 г.

В ИЗДАТЕЛЬСТВЕ «НАУКОВА ДУМКА» В 1981 Г.
ВЫЙДЕТ В СВЕТ КНИГА:

Фролькис В. В. СТАРЕНИЕ. НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ. 20 л. 3 р. 25 к.

Монография посвящена ведущим механизмам старения целостного организма, возрастным изменениям нейрогуморальной регуляции обмена и функции. Дан анализ сдвигов, развивающихся при старении в различных звеньях нейрогуморальной регуляции. Исследуются нейрогуморальная регуляция биосинтеза белка, функции клеток, сердечно-сосудистой, дыхательной, нервно-мышечной систем. Рассматриваются механизмы развития возрастной патологии (ишемическая болезнь сердца и мозга, артериальная гипертония, диабет). Обсуждаются возможные пути увеличения продолжительности жизни. Выдвигается новое представление о сущности старения — адапционно-регуляторная теория старения.

Для физиологов, геронтологов, биохимиков, представителей различных отраслей клинической медицины.

Предварительные заказы на эту книгу принимают все магазины книготоргов, магазины «Книга — почтой» и «Академкнига».

Просим пользоваться услугами магазинов — опорных пунктов издательства: Дома книги — магазина № 200 (340048, Донецк-48, ул. Артема, 147а), магазина «Книжный мир» (310003, Харьков-3, пл. Советской Украины, 2/2), магазина научно-технической книги № 19 (290006, Львов-6, пл. Рынок, 10), магазина «Техническая книга» (270001, Одесса-1, ул. Ленина, 17) и магазина издательства «Наукова думка» (252001, Киев-1, ул. Кирова, 4).

Магазины во Львове, Одессе и Киеве высылают книги иногородним заказчикам наложенным платежом.

Зайко Н. Н. А. А. Богомолец,
Ничик В. М. Философские в
Нейман И. М. Предвидение —
сандровича Богомольца
Костюк П. Г. Учение о клеточ-
рофизиологии
Горизонтов П. Д. Система кр-
низма
Ужанский Я. Г. К механизму с-
по А. А. Богомольцу
Пинчук В. Г. Развитие идей А
организма при опухолево
Березовский В. А. Реактивност
Ильевич Н. В., Спасокукоцкий
кая Т. М., Нищименко О.
Развитие идей А. А. Бого
применения в практике ц
Мягкая И. П. Современные п
лярной цитотоксической с
Адо А. Д., Развитие идей А. А
Бережная Н. М. Учение А. А. Б
аллергологии
Шехтер А. Б. Роль межклеточ
ческой системе соединител
Федоров Н. А., Мовшев Б. Е. Т
ханизме действия передлив
Терехов Н. Т. Развитие идей а
физиологии
Комиссаренко В. П. Значение и
менной эндокринологии
Утевский А. М., Осинская В. О
тор регуляции
Чеботарев Д. Ф. Идеи А. А. Б
Никитин В. Н., Перский Е. Э.,
растного развития коллаг
гомольца
Фролькис В. В. Старение и боле
Колчинская А. З. Система дыха
Горев Н. Н., Черкасский Л. П.
у животных разного возраста
Кулагин В. К. Значение утомле
Серков Ф. Н. Проблемы нормал
мольца
Прима Ф. Я., Прима Г. Ф. Атер

СОДЕРЖАНИЕ

Зайко Н. Н. А. А. Богомолец, жизнь и деятельность	291
Ничик В. М. Философские взгляды А. А. Богомольца	302
Нейман И. М. Предвидение — основная особенность творчества Александра Александровича Богомольца	307
Костюк П. Г. Учение о клеточной реактивности и современные достижения нейрофизиологии	311
Горизонтов П. Д. Система крови как основа резистентности и адаптации организма	317
Ужанский Я. Г. К механизму стимуляции функций и регенерации клеток и тканей по А. А. Богомольцу	322
Пинчук В. Г. Развитие идей А. А. Богомольца в области изучения реактивности организма при опухолевом процессе	327
Березовский В. А. Реактивность, индивидуальность и конституция	332
Ильчевич Н. В., Спасокукоцкий Ю. А., Алексеева И. Н., Барченко Л. И., Зеленская Т. М., Нищименко О. В., Брызгина Т. М., Галенко Т. И., Янций Р. И. Развитие идей А. А. Богомольца в области экспериментального изучения и применения в практике цитотоксических сывороток	339
Мягкая И. П. Современные представления о механизме действия антиретиккулярной цитотоксической сыворотки Богомольца	347
Адо А. Д., Развитие идей А. А. Богомольца в современной аллергологии	354
Бережная Н. М. Учение А. А. Богомольца о реактивности и развитие современной аллергологии	358
Шехтер А. Б. Роль межклеточных и межтканевых взаимодействий в физиологической системе соединительной ткани	369
Федоров Н. А., Мовшев Б. Е. Теория А. А. Богомольца о коллоидоклазии в механизме действия переливания крови и ее современное развитие	374
Терехов Н. Т. Развитие идей академика А. А. Богомольца в современной трансфузиологии	384
Комиссаренко В. П. Значение исследований А. А. Богомольца в развитии современной эндокринологии	388
Утевский А. М., Осинская В. О. Переключение путей обмена гормонов как фактор регуляции	394
Чеботарев Д. Ф. Идеи А. А. Богомольца и развитие современной геронтологии	400
Никитин В. Н., Перский Е. Э., Утевская Л. А. Молекулярные механизмы возрастного развития коллагеновых структур и теория старения А. А. Богомольца	407
Фролькис В. В. Старение и болезни	413
Колчинская А. Э. Система дыхания, гипоксия и возраст	419
Горев Н. Н., Черкасский Л. П. Влияние гипертонии на развитие атеросклероза у животных разного возраста	425
Кулагин В. К. Значение утомления в патогенезе травматического шока	433
Серков Ф. Н. Проблемы нормальной физиологии в исследованиях А. А. Богомольца	438
Примаг Ф. Я., Примаг Г. Ф. Атеросклероз человека и гипоксические состояния	444

CONTENTS

<i>Zaiko N. N.</i> A. A. Bogomoletz, His Life and Activities	291
<i>Nichick V. M.</i> Philosophic Ideas of A. A. Bogomoletz	302
<i>Neiman I. M.</i> Prediction—the Main Peculiarity of Alexander Alexandrovich Bogomoletz's Creative Work	307
<i>Kostyuk P. G.</i> The Problem of Cellular Reactivity and Present-Day Progress in Neurophysiology	311
<i>Gorizontov P. D.</i> Blood System as a Basis of the Organism Resistance and Adaptation	317
<i>Uzhansky Ya. G.</i> On the Mechanism of Stimulating Cell and Tissue Regeneration and Function According to A. A. Bogomoletz	322
<i>Pinchuk V. G.</i> , The Development of A. A. Bogomoletz's Conceptions in the Study of Organism Reactivity During the Tumour Process	327
<i>Berezovsky V. A.</i> Reactivity, Individuality and Constitution	332
<i>Ilchevich N. V., Spasokukotsky Yu. A., Alekseeva I. N., Barchenko L. I., Zelenskaya T. M., Nishchimenko O. V., Bryzgina T. M., Galenko T. I., Yanchy R. Y.</i> Development of A. A. Bogomoletz's Ideas in the Experimental Study and Practical Application of Cytotoxic Sera	339
<i>Myagkaya I. P.</i> Present-Day Ideas on the Mechanism of the A. A. Bogomoletz Antitreticular Cytotoxic Serum Action	347
<i>Ado A. D.</i> Development of A. A. Bogomoletz's Ideas in Present-Day Allergology	354
<i>Berezhnaya N. M.</i> A. A. Bogomoletz Teaching on Reactivity and the Development of Modern Allergology	358
<i>Shekhter A. B.</i> The Role of Cell-Cell and Tissue-Tissue Interactions in the Physiological System of the Connective Tissue	369
<i>Fedorov N. A., Movshev B. E.</i> The A. A. Bogomoletz Theory on Colloidoclasia in the Mechanism of Blood Transfusion Action and Modern Development of the Theory	374
<i>Terekhov N. T.</i> Development of Academician Bogomoletz's Ideas in Modern Transfusiology	384
<i>Komissarenko V. P.</i> Significance of A. A. Bogomoletz's Research in Development of Modern Endocrinology	388
<i>Utevsky A. M., Osinskaya V. O.</i> Switch of Hormone Metabolism Paths as the Regulation Factor	394
<i>Chebotarev D. F.</i> Ideas of A. A. Bogomoletz and the Development of Modern Gerontology	400
<i>Nikitin V. N., Persky E. E., Utevskaia L. A.</i> Molecular Mechanisms of Collagen Development and the Ageing Theory of A. A. Bogomoletz	407
<i>Frolkis V. V.</i> Ageing and Diseases	413
<i>Kolchinskaya A. Z.</i> Respiratory System, Hypoxia and Age	419
<i>Gorev N. N., Cherkassky L. P.</i> Effect of Hypertension on the Atherosclerosis in Animals of Different Age	425
<i>Kulagin V. K.</i> Fatigue Significance for Pathogenesis of Traumatic Shock	433
<i>Serkov F. N.</i> Problems of Normal Physiology in A. A. Bogomoletz's Studies	438
<i>Primak F. Ya., Primak G. F.</i> Human Atherosclerosis and Hypoxic States	444

90 коп.

74523

«НАУКОВА ДУМКА»

Физиол. журн., 1981, т. XXVII, № 3, 289—448