

8. Виноградов и Тихвинская — Журнал химическая промышленность № 4, 51 стр., 1932.
9. Фейгль — Капельный анализ, 224 стр. 1937.
10. Болотов — Вопросы питания, № 4, 33 стр. 1934.
11. Николаев А. В. — Вопросы питания, № 4, 68 стр. 1939.

Доцент П. Е. РАДКЕВИЧ

(Отдел фармакологии)

О РОЛИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ ТРИПАНОЗОМОЗА (СУ-АУРУ)

Трипанозомоз сельскохозяйственных животных наносит народному хозяйству большой экономический ущерб. В борьбе с этим заболеванием, наряду с противоэпизоотическими мероприятиями, имеет большое значение использование химиотерапевтических средств как с лечебной, так и с профилактической целью. Однако современные средства лечения протозойных заболеваний сельскохозяйственных животных не могут считаться удовлетворительными и вопросы лечения уже разрешёнными до конца. Несмотря на весьма большое количество испытанных средств, лишь немногие химиопрепараты дают в той или иной мере лечебный эффект. К таким препаратам относятся: наганин, новарсенол, атоксил и сурьмин. Но следует сказать, что даже лучший из них — наганин — имеет ряд существенных недостатков и не всегда полностью стерилизует организм от инвазии. Так, в поздней стадии заболевания наганин менее эффективен, и наблюдается большая смертность животных даже спустя некоторое время после кажущегося изгнания паразитов из организма. При неправильном применении препарата, недостаточности дозы, несвоевременности лечения могут создаваться резистентные расы возбудителя.

Терапевтический индекс наганина малый; этот препарат у лошадей в максимальных терапевтических дозах, часто даёт осложнения (нитроидные кризы).

Химиопрепараты вообще мало эффективны при лечении хронических форм течения трипанозомоза и при рецидивах.

Наряду с этим, в практике нашей специальности мы встречаем немало случаев, когда одни больные животные, подвергавшиеся лечению одним и тем же препаратом, легко поддаются излечению, другие хуже или совсем не излечиваются. Немало имеется и таких фактов, когда, казалось бы, одинаково подобранные в опыт животные, при прочих равных усло-

виях, или животные, при их естественном существовании, одни заболевают, другие нет, болеют по-разному и погибают в разные сроки.

Перед исследователем в таких случаях всегда встаёт вопрос — как объяснить эти явления, как повысить устойчивость организма к заболеванию, увеличить процент выздоровления или излечения, с какого срока заболевания не имеет уже смысла думать, например, о трипаноцидных свойствах специфического вещества, а искать других подходов к лечению. Опыт показывает, что в таких случаях нередко можно успешнее решить недоумение, если изучать не причину успеха, а причину неудач, т. е. доискиваться, почему данное животное всё же заболело, или почему его не удалось вылечить.

Современная медицина и ветеринария несомненно имеют научно обоснованные данные к теоретическому и практическому разрешению вопросов терапии ряда заболеваний. Нас, однако, не могут интересовать только те эффективные методы и средства терапии, которыми пользуются. Нас интересует также, почему они бывают не всегда пригодны или мало пригодны в ряде случаев. Это значит, что мы стремимся не только к усовершенствованию уже имеющегося хорошего метода или средства терапии, но и к тому, чтобы через его оценку наметить путь для отыскания новых приёмов.

Уровень современных знаний об организме и его физиологических отправлениях показывает, что думать, например, о химиотропности указанных нами средств так, как это принято до сих пор, не всегда возможно и вряд ли будет в полной мере правильным. Разрешение имеющихся в этом вопросе недоумений требует иных путей исследования.

В нашей стране возникла новая система исследований в лице школы акад. Сперанского, доказывающего, что начатый специфический процесс с течением времени — часами, днями, неделями, выявляется в новых формах. Эти новые формы носят вообще неспецифический характер, т. е. они общи с многими другими процессами. На этом новом этапе развития процесса представляется возможным использовать новые средства и приёмы, уже оправдавшие себя в медицинской практике, и меньше, ввиду недостаточной изученности, в ветеринарной практике.

В школе акад. Сперанского, в которой я консультировался по линии ведения своего исследования, эти приёмы и средства в общей массе оцениваются как раздражители и именно нервной системы. Я пытался использовать ряд приёмов, выработанных в этой школе, с учётом других условий указанной системы с тем, чтобы поднять вопрос не только о

лечении трипанозомозов сельскохозяйственных животных, но и определить в чём состоит суть этих форм вмешательства в патологический процесс. Нашей задачей было учесть роль неспецифического фактора в так называемом специфическом трипанозомозном процессе. Целью же было определить время, средство и место вмешательства специфического характера, чтобы найти пути к повышению эффективности имеющихся в нашем распоряжении средств. Этой работе, занявшей у нас несколько лет, и посвящена моя диссертация.

Таким образом, основной её целью являлось попытаться изучить закономерности течения трипанозомного процесса и на основе этого вновь поднять вопрос, в чём же суть лечения, в частности, лечебного эффекта наганина. Работа не решила и не могла решить столь сложного вопроса, как решение частных задач в системе поднятых проблем и теории и практики терапии, химиотерапии и химиоиммунитета, но смею думать, что она позволит ввести исследователя в подход к изучению этих частных задач.

Общеизвестно, что наиболее эффективное применение лекарственных веществ может быть тогда, когда будет изучен и понят патогенез заболевания, этот ключ к рациональной терапии. Между тем, фармакотерапия нередко проводится без ясного представления о патогенезе заболевания. Под патогенезом заболевания часто подразумевается один или группа патогенетических факторов и только. Иногда считают, что если изучена картина крови или минеральный, белковый, углеводный и т. д. обмен веществ, то уже изучен и патогенез заболевания. Накопление такого материала это тоже большая и нужная работа, тем не менее это всё же только фотография процесса, отдельных его этапов, даже не кинематография, показывающая динамику процесса. Наконец, даже если бы мы и имели такую полную картину динамики процесса и знали бы больше, чем знаем сейчас о его движущих факторах, однако, не о ведущем его звене, понять по-настоящему которое это и значит познать патогенез. Как нам кажется, такое обстоятельство объясняется тем, что при изучении патогенеза того или иного заболевания, безразлично — инфекционного происхождения или нет, предавалась забвению или в лучшем случае недооценивалась организующая роль нервной системы в патогенезе изучаемого заболевания.

При изучении того или иного патологического процесса нервная система рассматривалась лишь как участница, вовлечённая наравне с другими системами организма в процесс, а иногда даже игнорировалось и её участие. Тем более это кажется непонятным, что ещё в прошлом столетии Шарко

(1876—1880), а затем позднее Сеченов, Павлов, Введенский, Сперанский, Ухтомский, Орбели и др. на классических экспериментах показали огромную роль нервной системы в физиологических и патологических процессах. Согласно учению акад. Сперанского, все без исключения патологические процессы, независимо от формы, локализации и причины, могут быть разбиты на две большие категории: одна — где нервно-трофический процесс лежит от начала до конца в основе этиологии и патогенеза, другая — где причины могут быть исключительно разнообразны, но где в природе развития болезненных явлений нервная система неизбежно вовлекается в процесс и с этого момента становится одним из основных её факторов. Проведённый акад. Сперанским А. Д. и его школой анализ большого числа болезненных процессов, взятых из разных областей патологии, показал, что нервно-трофический компонент служит как бы консолидирующим цементом патологического процесса. Любая форма изменения этого нервно-трофического компонента отражается на всех частях данного сложного явления. Изменить нервную трофику значит изменить всё лицо этого процесса, усилить, ослабить или, наоборот, довести до состояния непоправимости.

Прежде чем приступить к вопросам терапии и, в частности, к изучению условий эффективности действия химико-терапевтических средств при трипанозомозе и попытаться показать, что эта эффективность зависит, главным образом, от состояния организма, его нервной системы, нам важно было выяснить и те закономерности, которые обуславливают эту зависимость. Поэтому началом нашей работы являлось: а) определение роли нервной системы в патогенезе трипанозомозного заболевания, а затем б) выяснение зависимости терапевтического эффекта некоторых химиопрепаратов от состояния организма, его нервной системы и других условий.

Мы полагали, что, подробнее разобравшись в этих вопросах, нам, быть может, удастся ближе подойти к вопросу о возможности неспецифической терапии трипанозомоза.

Проведённый нами анализ литературы по патогенезу трипанозомоза показывает, что почти все исследования в этом направлении носят характер описания всякого рода отклонений от нормы, которые наблюдаются у больного животного. Исследования, имеющие очень важное значение, однако, в подавляющем большинстве проводились без попыток воздействовать на процесс с целью изменить его ход и выяснить ведущие факторы, которые обуславливают эти изменения. Авторы не ставили себе основной целью проследить участие и роль нервной системы организма в патогенезе этого забо-

левания. Тем не менее, уже на основании имеющихся исследований и обширных клинических наблюдений некоторые авторы (Казанский, Саляев и др.) приходят к заключению, что нервная система при этом заболевании безусловно поражается и вовлекается в процесс. Исходя из сказанного, нами в интересующем нас направлении по патогенезу трипанозомоза и проведены следующие эксперименты:

1) Испытание действия трипанотоксина на организм кроликов.

2) Зависимость течения патологического процесса и его исход от путей поступления инвазии в организм; результаты этого опыта представлены в диаграммах на рисунках 11 и 12.

3) Зависимость течения трипанозомоза от возраста, пола, веса, кормления животного и времени года.

4) Течение экспериментального трипанозомоза у кроликов и белых мышей в условиях предварительного перенесения организмом стрептококковой и диплококковой инфекции. Результаты этого опыта представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что 25% мышей, ранее переболевших диплококковой инфекцией, пали через $1\frac{1}{2}$ дня после заражения трипанозомами. Смерть наступила, когда ещё в периферической крови не успели появиться паразиты. У 20% из числа заражённых трипанозомы появились уже через $1\frac{1}{2}$ дня, а у 55% через $2\frac{1}{2}$ дня.

Таким образом, из общего числа 46 мышей — у 45% из них трипанозомоз протекал в весьма острой форме.

С целью установления инициальных факторов возникновения трипанозомного процесса и условий, определяющих формы

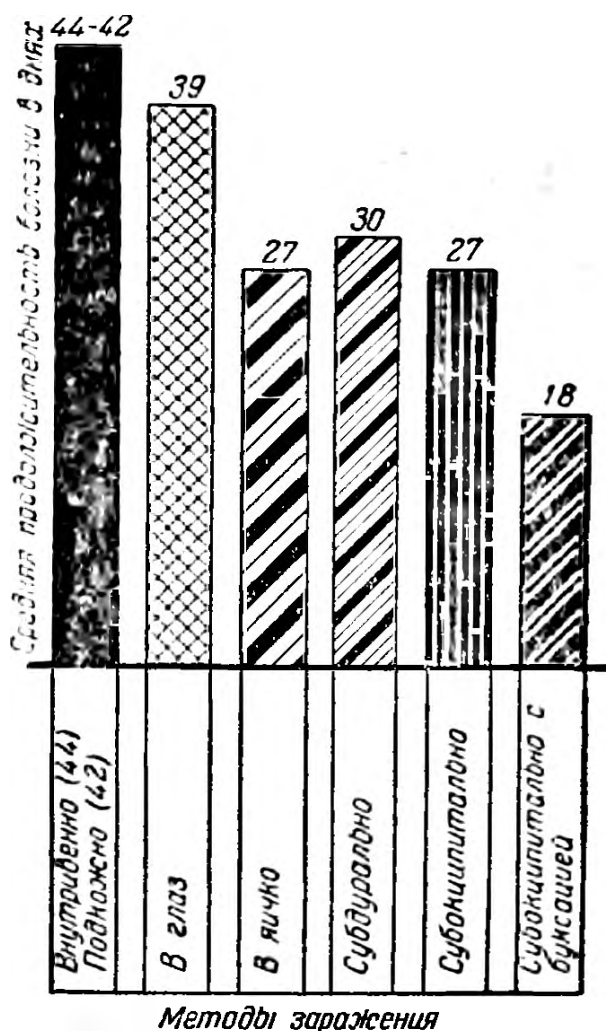


Рис. 11. Продолжительность болезни кроликов в зависимости от метода заражения.

Влияние ранее перенесённой организмом диплококковой инфекции на течение трипанозомоза

Группа мышей	Количество мышей	Количество павших мышей до появления трипанозомы в крови (в%)	Количество мышей, у которых появились трипанозомы в крови (в%)		
			через 1½ дня	через 2½ дня	через 4 дня
Переболевших инфекцией	46	25	20	55	—
Контрольная	30	0	0	—	100

течения болезни, был проведён ряд опытов с 382 кроликами и 136 мышами.

Опытами установлено:

а) Первичное воздействие на нервную систему производит

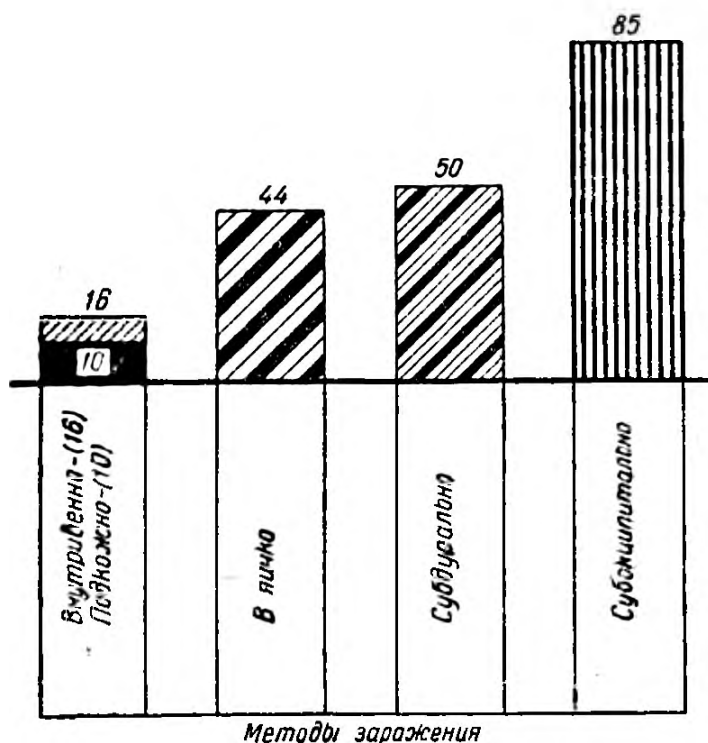


Рис. 12. Паразитарная реакция у кроликов в яичках или крови (% к общему количеству заражённых).

трипанотоксин, который является инициальным фактором в зарождении трипанозомного процесса. Трипанотоксин — продукт жизнедеятельности и распада трипанозом — вызывает весьма сходный патологический процесс с процессом при трипанозомозе, и тяжесть его зависит от путей поступления токсина в организм.

б) Форма течения экспериментального трипанозомного процесса также зависит от путей поступления инвазии в организм. Это значит, что инвазию следует рассматривать,

как специфический раздражитель, падающий на разный рецепционный аппарат нервной системы организма и что не только инвазия, как таковая, определяет форму течения бо-

лезни, но и тот субстрат с его нервной рецепцией, в который она внедряется.

в) Течение трипанозомного процесса в определённой степени также зависит не только от состояния самого животного, его возраста, веса, упитанности, но и внешних условий, времени года, кормового и температурного факторов.

г) Ранее перенесённые организмом инфекционные заболевания осложняют течение трипанозомного процесса, что свидетельствует о наличии у таких животных следов реакции, оставшихся от первой инфекции.

Далее нами проведена вторая серия опытов, в которой имелось в виду проследить влияние нервных травм, как-то — перерезки отдельных нервов (ушного, лицевого, затылочного, седалищного), а также других видов раздражения, как например, электротравмы, буксации спинномозговой жидкости, спленэктомии на течение трипанозомного процесса. Определить при такого рода вмешательствах значение фактора времени.

В результате проведённых опытов (под опытом было 120 кроликов и 40 крыс) этой серии нами установлено, что: 1) указанные раздражения, хотя и ухудшают течение патологического процесса, однако, действуют на него неодинаково; 2) один и тот же раздражитель, но нанесённый в разные периоды процесса, влияет на него по-разному. Так, перерезка седалищного нерва, сделанная до заражения, более обостряет процесс, чем сделанная после заражения, в то время как денервация нервов лицевого, ушного и затылочного ухудшает более явственно процесс, когда она сделана после заражения. Спленэктомия, например, более обостряет процесс тогда, когда она делается в один и тот же день с заражением. Буксация спинномозговой жидкости и электрораздражение несколько ухудшает ход течения болезни и особенно в поздней её стадии, что видно из таблицы 2.

Т а б л и ц а 2

*Усиление паразитарной реакции у кроликов
от электрораздражения и зависимость её
от стадии заболевания*

Период после заражения в днях	Количество исследо- ванных кроликов	Количество кроли- ков, у которых об- наружены паразиты (в%)
5—18	20	29,1
20—50	10	50,0

Электрораздражение в поздний период болезни приводит к усилению паразитарной реакции крови в два раза большем числе случаев, чем в раннем периоде. Имеет значение также и характер электрического тока, что видно из таблицы 3.

Т а б л и ц а 3

*Усиление паразитарной реакции у кроликов
в зависимости от характера электрического тока*

Характер электрического тока	Количество кроликов, подвергшихся воздействию	Количество животных, у которых наблюдалась паразитарная реакция (в %)
Переменный и непрерывный . . .	11	54,0
Переменный прерывистый . . .	24	12,5

Переменный непрерывный ток слабого (4—6 вольт) напряжения, но продолжительного воздействия (6—60 минут) усиливает паразитарную реакцию крови в 4 раза больше, чем переменный прерывистый ток сильного напряжения (8—20 вольт), но кратковременного воздействия (1—3 минуты).

Третьей серией опытов, проведённой нами, имелось в виду проследить влияние на трипанозомный процесс неспецифических вмешательств, таких, как блокада поясничной области новокаином, хинином, влияние глюкозы, аскарбиновой кислоты, галогенных кислот (монобром, монохлор и моноиод уксусных кислот) и жароповышающих — динитрофенола.

Перечисленными опытами, проведёнными на 120 кроликах и 250 мышах, установлено, что:

1) Неспецифическим вмешательством в ход патологического процесса, как, например, новокаиновой блокадой или блокадой хинином, можно изменить трипанозомный процесс в сторону благоприятного течения, а в отдельных случаях и добиться полного выздоровления животного. Так, в двух опытах из 18 больных кроликов мы имели 3 случая выздоровления животных, что видно из таблиц 4 и 5.

2) Время вмешательства в патологический процесс также имеет большое значение. Так, наилучший эффект от новокаиновой блокады достигается тогда, когда она производится у кроликов в раннем периоде болезни и именно через 10—16 дней после заражения. Характерно, что этот период совпадает с концом инкубационного периода болезни и началом проявления клинических симптомов у заражённого животного и является в какой-то мере переломным в ходе патологиче-

*Влияние новокаиновой блокады на течение экспериментального
трипанозомоза у кроликов*

№ таблиц групп	Условия блокады новокаином	Средняя продолжи- тельность жизни животных после за- ражения (в днях)
0	Блокада по 5 см ³ , 0,25%-ный раствор с одной стороны, через 2—12—14—16 дней после заражения	48
1	Блокада по 5 см ³ , 1,5%-ный раствор с одной стороны, через 11—14—17 и 21—25—29 дней после заражения	63 (один выздо- ровел и не во- шёл в это число)
2	Блокада по 5 см ³ , 2%-ный раствор с одной сто- роны, через 16—19—21 день после зараже- ния	64 (один выздору- вел и не вошёл в это число)
3	Блокада по 5 см ³ , 1,5%-ный раствор с одной стороны, за 44—41—38—22—17—13 дней зара- жения	58
4	Блокада по 5 см ³ , 3%-ный раствор с одной стороны, через 5—7—26—27 дней после за- ражения	28
5	Блокада по 5 см ³ , 1,5%-ный раствор с 2 сто- рон, через 2—6—8—10—13—22 дня после за- ражения	26
6	Блокада по 5 см ³ , 0,75%-ный раствор с двух сторон, на щелочном фоне организма	37
	То же на кислом фоне	31
7	Контрольная группа	42
8	М о л о д н я к. Блокада по 5 см ³ , 1,5%-ный рас- твор с одной стороны, через 11—13—17 и 10—14—18 дней после заражения	40
9	М о л о д н я к. Контрольная группа	23

ского процесса. В этот период всегда удаётся наиболее эф-
фективно изменить течение процесса в ту или иную сторону.

3) У молодых кроликов нервно-дистрофические и глико-
литические процессы идут значительно интенсивнее, чем у
взрослых, и они не только тесно связаны между собой, но и
взаимно влияют друг на друга.

Т а б л и ц а 5

Влияние блокады хинином (1%-ный раствор, 2 см³ с одной стороны) на течение трипанозомоза у кроликов

№ групп	Через сколько дней после заражения делалась блокада	Средняя продолжительность жизни животных после заражения (в днях)
1	5	43
1	10	54 (один кролик выздоровел и не учтён при выведении средней величины)
3	25	31
4	Контрольная	34

4) При трипанозомозе происходит нарушение центральной нервной системы и, в частности, функции теплорегулирующих центров в направлении усиления теплопродукции.

Как видно из изложенного материала этих трёх серий опытов по патогенезу трипанозомоза, свои экспериментальные исследования мы проводили под углом зрения зависимости течения трипанозомного процесса от ряда условий, в которые мы ставили организм, и которые меняли состояние последнего. В известной мере, как мы полагаем, нам удалось показать, что в патогенезе трипанозомоза имеет большее значение состояние организма и его нервной системы.

Если рассматривать литературный обзор работ по патогенезу трипанозомоза под углом зрения того, насколько проведённые различными авторами экспериментальные исследования по этому вопросу служили исходными теоретическими предпосылками для химиотерапии трипанозомоза, то следует этим работам дать неудовлетворительную оценку. Большинство средств, применяемых при химиотерапии трипанозомоза, изучалось эмпирически, вне связи с патогенетическими данными. В этом смысле все проведённые работы по патогенезу протозойных заболеваний, казалось бы, можно рассматривать как потраченный напрасно труд. Однако это не так. Нам кажется, какие бы успехи за свою историю ни имела химиотерапия, основанная на принципах Эрлиха, эти успехи всё же были ограничены и именно потому, что нельзя всегда и всё объяснять только прямым действием химического агента на возбудителя болезни, не учитывая огромной роли организма самого хозяина. Сейчас накопилась масса данных, которые

никак не укладываются в рамки теории Эрлиха. Строго говоря, противоречия выявились ещё при жизни творца этой теории химиорецепторов и стали показателями того, что и данная теория вряд ли сможет исчерпывающе объяснить всю ту сложность действия химиопрепарата, которая имеет место при его введении в больной организм.

Величайший экспериментатор того времени Эрлих пытался, как известно, подкрепить свою теорию целым рядом дополнений, оговорок, исключений, но накапливающиеся факты противоречили и этим дополнительным положениям к его теории. Они свидетельствовали и свидетельствуют о том, что природа трактуемых Эрлихом явлений в действительности гораздо сложнее и богаче. Отсюда и новая в химиотерапии концепция так называемой теории «физиологической имитации», выдвинутая в последние годы (1940) и призванная заменить теорию химиорецепторов, т. е. основу эрлиховских взглядов, вряд ли может примирить существующие большие недоумения в этом споре.

К терапии мы приступили как на основании имеющихся литературных данных, так и данных своих экспериментов по патогенезу. Следует подчеркнуть, что одной из важных проблем, стоящих перед современной фармакологией, является изучение зависимости действия лекарственных веществ от состояния организма. Эта проблема изучена, однако, недостаточно, чем частично и объясняется, что эффективность современных методов и средств терапии не всегда является удовлетворительной.

До настоящего времени в отношении многих лекарственных веществ не даётся научно обоснованного ответа, почему в одних случаях лекарство действует, а в других не оказывает лечебного эффекта. Большинство исследователей до сих пор всё ещё изучает вопросы, как действует лекарственное вещество, но не изучает почему оно именно так действует. В химиотерапии до сих пор продолжается спор о том, как же действует химиотерапевтический препарат — по теоретическим ли принципам Эрлиха, т. е. прямо на возбудителя, или же прямого действия на возбудителя не бывает, как трактовала ещё в своё время школа Уленгута и другие, не говоря уже о новых взглядах современного периода. Не ясен пока ещё и феномен резистентности трипанозом к некоторым химиопрепаратам. В последнее время накопилось достаточное количество данных, показывающих, что лечебный эффект в определённой степени зависит от состояния организма животного. Если ранее существовавшие условия в организме изменяются, может изменить своё отношение к веществу и возбудитель

болезни. Изменения могут быть или в сторону устойчивости или в сторону чувствительности к препарату. Является совершенно бесспорным утверждение, что без учёта многообразия условий, при которых применяются лекарственные вещества, нельзя даже правильно регистрировать наблюдаемые факты, не говоря уже о правильности их оценки. Однако до сих пор при изучении действия лекарственных веществ недостаточно или вовсе не учитывались особенно такие условия, как стадия патологического процесса, возраст животного, его содержание, кормление и состояние нервной системы (нервный фон) организма. При таком положении известный закон Арнд-Шульца, правильный сам по себе, становится неправильным, если им руководствоваться в фармакотерапии без учёта состояния организма, его нервной системы, стадии патологического процесса и других условий.

Именно закон Арнд-Шульца, согласно которому слабое раздражение пробуждает деятельность живых элементов, среднее — его усиливает, сильное — тормозит и очень сильное — парализует, должен наталкивать на мысль о том, что малая доза препарата, которая по этому закону возбуждает лишь деятельность нормального организма, применённая у больного животного, может упасть на иной фон состояния организма и оказаться не возбуждающей, а угнетающей или просто неэффективной.

Для больного организма закон Арнд-Шульца должен быть динамичным, доза лекарственного вещества должна быть изучена в каждом конкретном патологическом процессе и именно в процессе поступательного развёртывания тех явлений в организме, органах, тканях, которые на определённых этапах этого действия могут меняться. Эти изменения могут вести к нарушению функциональной деятельности отдельных органов или тканей, и тогда они будут уже по-иному реагировать на введённый раздражитель, коим является лекарственный препарат. Отсюда и нет недостатка и в таких данных, которые показывают или неэффективность или даже вред от применения лекарственного средства, которое с точки зрения его общей фармакодинамики являлось показуемым, однако применялось без учёта состояния патологического процесса.

Как указывалось, в настоящее время химиотерапевтическим препаратом, обладающим наибольшим трипановидным свойством при трипанозомозе, является наганин. При правильном и своевременном применении он излечивает до 80—85% больных трипанозомозом животных. Однако он обладает и рядом недостатков. Мы попытались ближе подойти к пониманию характера действия наганина путём изучения его

влияния в условиях разного состояния организма и, в частности, выяснить, почему наганин в лечебных дозах не только в поздней стадии болезни не всегда даёт нужный эффект, но даже и в ранних стадиях, когда часть, казалось бы, успешно излеченных от инвазии животных всё же в последующем погибает. Является ли это следствием недостаточности его трипаноцидных свойств или же здесь другие причины?

В направлении выяснения этих вопросов и была проведена первая серия опытов с кроликами в количестве 102 голов. Наганин испытывался:

- а) на разных стадиях процесса, т. е. через 7—16—25 дней после заражения,
- б) в комбинации с новокаиновой блокадой,
- в) у молодых кроликов с новокаиновой блокадой и без неё в последней стадии болезни,
- г) в малых дозах у молодых и взрослых кроликов с новокаиновой блокадой и без неё,
- д) в малых дозах у взрослых кроликов в поздней стадии болезни,
- е) при субокципитальном введении.

На основании проведённых опытов по этой группе мы пришли к следующему заключению.

1. На разных стадиях процесса, что видно из таблицы 6, наганин даёт разный лечебный эффект, который также зависит от возраста животного и других условий.

Т а б л и ц а 6

Сравнительные данные терапевтического эффекта наганина после его применения на разных стадиях патологического процесса у кроликов

№ групп	На какой день после заражения лечебными дозами применено лечение наганином	Смертность после лечения (в %)
1	7	25
2	16	60
3	25	70
4	Контрольная	100

Таким образом, лечебный эффект наганина определяется прежде всего состоянием организма.

2. Применяя наганин в комбинации с новокаиновой блокадой, можно снизить смертность животных, наступающую

несмотря на стерилизацию организма от инвазии, что видно из таблицы 7.

Т а б л и ц а 7

Сравнительная эффективность малых доз (6 мг на 1 кг веса животного) наганина с новокаиновой блокадой и без неё у молодых и взрослых кроликов в ранней стадии болезни

группы	Возраст животных	Начало лечения	Количество выздоровевших животных (в %)	
			с новокаиновой блокадой	без новокаиновой блокады
1	Молодняк	Через 10 дней после заражения	75	0
2	Взрослые	То же	60	40

Это свидетельствует о наличии при трипанозомозе дистрофического процесса, изменить ход которого наганин, особенно в поздней его стадии, не в состоянии. Наганин, видимо, больше влияет в направлении изменения биофизико-химического статуса организма, который становился неблагоприятен для жизнедеятельности трипанозом, и непосредственно на ход дистрофического процесса наганин или не влияет или влияет мало.

В результате проведённых опытов этой серии перед нами возникали вопросы, настоятельно требующие дальнейшей конкретизации, а именно: 1) чем объяснить, что при раннем лечении наганином смертность животных бывает небольшая; 2) конкретнее подтвердить наличие предполагаемого нами дистрофического процесса, являющегося, на наш взгляд, причиной смерти животных; 3) ещё раз доказать, что новокаиновая блокада меняет этот процесс, изменяя внутринервные отношения в организме. Это представлялось нам возможным сделать, попытавшись применить в ходе патологического процесса типичные, противоположно действующие, нервотропные средства, что мы и сделали, взяв для этого стрихнин и уретан.

Опыт был поставлен на 200 мышах и результат его представлен в таблице 8.

Первая группа мышей лечилась одним наганином. Мышам второй группы со дня заражения, а затем ежедневно до лечения наганином вводилось под кожу по 0,1 см³ разведения стрихнина (20 мг на 1 000 см³ воды). Таким образом, в течение 3—4 дней каждая мышь весом в 20 г получала ежеднев-

Опыт лечения трипанозомоза у белых мышей нейротропными средствами — стрихнином и уретаном — на разных стадиях процесса в комбинации с наганином

№ групп	Метод лечения	Количество мышей	Количество павших после лечения	Количество павших (в %)	Через сколько дней после лечения пало	Количество рецидивов от числа павших (в %)
1	Лечение одним наганином . . .	44	19	43,6	13	0
	С т р и х н и н					
2	Лечение наганином, за 3-4 дня и в день лечения вводился стрихнин	32	3	9,3	24	0
3	В день лечения наганином вводился стрихнин	20	16	80	15	30
4	Лечение наганином, а на следующий день после лечения и в течение 3—4 дней вводился стрихнин . . .	20	13	65	18	0
	У р е т а н					
5	До лечения наганином за 3-4 дня и в день лечения вводился уретан	30	19	58	10	35
6	В день лечения наганином вводился уретан	18	10	55,5	15	60

по дозу стрихнина, равную 0,004 мг. Такая доза, как мы убедились, не приводит к материальной кумуляции.

Мышам третьей группы стрихнин в указанной дозе вводился только однажды, именно в день их лечения наганином. Четвёртая группа мышей на другой день после лечения наганином, а затем ежедневно в течение 3—4 дней получала указанную дозу стрихнина. Мышам пятой группы уретан вводился в дозе 0,2 см³ в 10%-ном растворе воды подкожно, со дня заражения и ежедневно в течение 3—4 дней до лечения наганином. Мышам шестой группы уретан вводился в день введения наганина.

Опыт с первой группой мышей проводился с целью проверки литературных данных о действительной смертности животных, наступающей часто после лечения наганином; эта же группа служила как бы контролем для остальных групп в нашем опыте.

Ставя опыт со второй и пятой группами мышей, мы исходили из следующего: если правильны наши суждения о том, что после заражения животного тут же вслед вовлекается в процесс, а затем принимает ведущую роль нервная система организма, то, вводя в день заражения, а потом ежедневно какое-либо из взятых средств, действующих на нервную систему, мы изменяем нервный фон организма, на котором может по-иному развёртываться патологический процесс. Дистрофические явления процесса могут иметь или более выраженную или более ослабленную степень. И если дистрофические явления, первопричиной которых является инвазия, будут развёртываться на ином фоне, то результат может сказаться на относительной выживаемости животных после лечения наганином.

На третьей и шестой группах мышей мы хотели проследить, будет ли наступать перестройка нервного фона организма под влиянием взятых веществ, но при разовом их применении, причём на такой стадии патологического процесса, когда он близок к кульминационному пункту, т. е. к общей дистрофии.

И, наконец, на четвёртой группе мышей, со стрихнином, предполагалось длительным введением стрихнина, но уже после лечения наганином, задержать прогрессирующие дистрофические явления.

Наблюдения, проведённые в этом опыте, убедили нас ещё раз в том, что 1) дистрофический процесс действительно имеет место и что влиять на него стрихнином и уретаном возможно; 2) установлено, что это влияние сказывалось по-разному на разных этапах процесса и что механизм действия стрихнина и уретана на патологический процесс у белых мышей несколько разный; 3) установлено, что, воздействуя только стрихнином и только с самого начала развития процесса, можно у белых мышей изменить ход дистрофического процесса в сторону его ослабления и резко снизить процент смертности, наступающей несмотря на лечение наганином. Этим опытом, как мы считаем, нами был дан положительный ответ на поставленные ходом работы вопросы как о наличии дистрофического процесса при трипанозомозе, так и на вопрос почему при раннем лечении наганином смертность животных всегда бывает меньшей.

Опыты с испытанием действия одного уретана и одного стрихнина на больных трипанозомозом 36 белых мышах подтвердили, что механизм действия этих веществ разный, а именно: у белых мышей уретан не так сдерживает развитие дистрофического процесса, как стрихнин, и он способен больше

влиять на факторы, задерживающие развитие инвазии, в то время как при действии стрихнина этого не наблюдается.

Отмеченные в наших опытах по патогенезу три случая выздоровления кроликов: два от новокаиновой и один от блокады хинином, т. е. при воздействии на патологический процесс неспецифическими веществами, а также и результат только что изложенного опыта с уретаном и стрихнином на белых мышцах привели нас к необходимости испытать на другом виде животных, и именно кроликах, влияние стрихнина и уретана, т. е. прочнее удостовериться в возможности излечения трипанозомоза неспецифическими веществами и испытать такие вещества, как уретан и стрихнин, которые, не обладая трипаноцидными свойствами, способны у белых мышёй влиять на ход болезни. Нам казалось, что доказательство такой возможности должно изменить и наше представление о механизме действия такого, считающегося специфическим, химиопрепарата, каким является наганин. Иными словами, увеличить доказательства возможности неспецифической химиотерапии трипанозомоза и того, что сущность специфичности наганина, видимо, является иной, чем её принято представлять, исходя из теоретических основ, господствовавших в период жизни Эрлиха, а отсюда по-иному трактовать и сущность химиоиммунитета.

С этой целью нами проводился опыт с 33 кроликами и 27 мышами; было испытано: 1) действие стрихнина и уретана на кроликах, заражённых трипанозомой су-ауру; 2) влияние электротока на длительность химиоиммунитета от наганина у белых мышёй; 3) продолжительность химиоиммунитета у кроликов после лечения одним наганином и в комбинации с новокаиновой блокадой.

Последним опытом мы стремились выяснить зависимость стойкости химиоиммунитета от состояния организма и его нервной системы.

В результате проведённых опытов мы имели:

а) От стрихнина ухудшение патологического процесса у кроликов и ускорение гибели животных, т. е. обратное тому, что мы наблюдали у белых мышёй.

б) От уретана из числа 10 кроликов, больных трипанозомозом, 2 кролика выздоровели полностью, что видно из таблицы 9.

в) Электротравма у белых мышёй ослабляла химиоиммунитет, что видно из таблицы 10.

Таким образом, как предыдущие, так и эти опыты показывают, что неспецифическая химиотерапия возможна и что стойкость химиоиммунитета зависит от состояния нервной системы организма и ею определяется.

Таблица 9

Испытание стрихнина и уретана на кроликах, заражённых трипанозомой су-ауру

№ групп	Количество кроликов	Методы и средство лечения	Исход		Средняя продолжительность болезни (в днях)
			Количество выживших	Количество погибших	
1	8	Вводился ежедневно стрихнин с третьего дня заражения в дозе 1—5 см ³ подкожно и разведения 20 мг на 100,0 воды. Введение сделано 7 раз		8	25
2	10	Вводился через 2 дня после заражения с интервалами 2—3 дня 7—9 раз 10%-ный раствор уретана внутривенно по 10—15 см ³	2	8	10

Таблица 10

Влияние электрического тока на длительность химиоиммунитета от наганина у белых мышей

Группа животных	За сколько дней до заражения вводился наганин	Количество животных, у которых не появились трипанозомы в крови (в %)	Количество животных, у которых появились трипанозомы (в %)	
			на 4-й день	на 11—14-й день
Электротравмированных	44	33	67	—
Не электротравмированных	42	33	20	47

Таблица 11

Разница в химиоиммунитете у кроликов, подвергавшихся лечению наганином и наганином с новокаиновой блокадой

№ групп	Средство лечения	Через сколько дней заражались повторно	Через сколько дней после повторного заражения погибли
1	Одним наганином	130	57
2	Наганином с новокаиновой блокадой .	174	72
Разница		44 дня	15 дней

ВЫВОДЫ

1. В патогенезе трипанозомоза су-ауру нервная система организма играет ведущую организующую роль.

2. Трипанотоксин — продукт жизнедеятельности трипаном — является инициальным (первым) раздражителем нервной системы организма, наносящим первым это раздражение. В дальнейшем трипанотоксин также раздражает нервную систему и в этом смысле дополнительно влияет на развёртывающийся дистрофический процесс, осложняя его. Однако наступает период, когда, независимо от того, есть или нет паразиты в организме и их продукт жизнедеятельности трипанотоксин, дистрофический процесс идёт вперёд, и болезнь заканчивается смертью животного. В этот период даже такие специфические средства, как наганин, не в состоянии предотвратить смерть животного, хотя и избавляют его от инвазии.

3. Такие раздражения нервной системы, как перерезка отдельных нервов, буксация спинномозговой жидкости, раздражение электрическим током и некоторые другие, ухудшают течение трипанозомоза.

4. Новокаиновая блокада поясничной области 1,5—2%-ным раствором по 5 см³, блокада 1%-ным раствором хинина, действие уретана являются раздражителями нервной системы, ведущими к изменению болезненного процесса в благоприятную для организма сторону, а в отдельных случаях и к полному выздоровлению.

5. Эффективность действия наганина зависит от состояния макроорганизма (стадия патологического процесса, возраст, упитанность, содержание и т. д.), которое отражает состояние нервной системы организма.

6. Наганин как химиопрепарат также является раздражителем нервной системы организма. Однако он, видимо, влияет больше в направлении изменения биофизико-химического статуса организма, а непосредственно на ход дистрофического процесса или не влияет или влияет мало. В этом смысле эффективный препарат наганин, применяемый особенно в поздней стадии болезни, становится неполноценным препаратом, обеспечивающим лишь изгнание из организма паразитов, но не всегда сохраняющим жизнь животного, так как исход болезни уже зависит не от того, есть или нет паразит в организме, а от того, насколько далеко зашёл дистрофический процесс, насколько глубоки наступившие необратимые изменения в организме.

Отсюда усиление эффективности действия наганина должно идти не столько по линии улучшения его трипаноцидных

свойств, сколько по линии включения в его формулу (синтеза) веществ, действующих по типу стрихнина у белых мышей, новокаиновой блокады, уретана у кроликов или применение его в комбинации с такого типа веществами, особенно при лечении трипанозомоза в поздней стадии болезни.

7. Исходя из сказанного, принципиально излечение трипанозомоза может быть и неспецифическими средствами, примером чему являются хотя и единичные случаи излечения новокаиновой блокадой, блокадой хинином и применением уретана.

Так как не всякое вещество действует особым, указанным выше, способом на рецепционные приборы нервной системы, то всякое такое действующее вещество можно было бы называть тоже специфичным, но в ином смысле слова, чем обычно понимаемая специфичность. Это значит, что сущность специфичности того или иного препарата может быть совсем иной, чем её принято представлять, и требуется раскрытие этой сущности.

8. Наганин, применяемый в терапевтических дозах 40—50 мг на 1 кг живого веса животного, создаёт химиоиммунитет на 4—6 месяцев.

Однако химиоиммунитет, его продолжительность (стойкость) зависят от состояния организма и его нервной системы.

Изменяя состояние нервной системы организма, можно ослабить или усилить химиоиммунитет от наганина при трипанозомозе су-ауру. Новокаиновая блокада усиливает химиоиммунитет, электротравма его ослабляет.

9. Природа химиоиммунитета при трипанозомозе тоже тесно связана с ролью нервной системы и заключается, повидимому, в том, насколько глубоко происходит перестройка наганином нервных отношений в организме, насколько они стойки, отсюда, в свою очередь, насколько долго держится установившийся биофизико-химический статус организма, препятствующий развитию вновь внедряемого паразита.

10. Паразит не развивается при повторном заражении в течение 4—6 месяцев после лечения наганином не потому, что наганин долго держится в крови, а потому, что так долго совершается наступившая под влиянием наганина перестройка организма.

Ничтожно малые следы наганина в крови лечёного животного хотя и могут находиться долго, но никакого профилактического влияния в смысле прямого действия на паразита, т. е. в смысле предупреждения заражения, фактически оказать не могут, и не они профилактируют организм от заражения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов И. В. — Сравнительное изучение вирусов су-ауру верблюдов и лошадей. Дисс. ВИЭВ, 1930.
2. Арбузов П. Н. — Клиника трипанозомоза верблюдов. Вестник современной ветеринарии, стр. 369, 1928.
3. Белицер А. В. и Богородицкий А. В. — Об образовании и передаче наганолеустойчивости трипанозомоза *quiperda.n* у лошадей. Труды ВИЭВ, т. VIII-61, 1932.
4. Вишневский А. В. — Новокаиновый блок нервной системы, как метод воздействия на трофические и воспалительные процессы в тканях. Клинич. мед., № 4, 1934.
5. Головицына К. А. — К проблеме прямого и непрямого действия при химиотерапии. Сообщ. 8-е, журнал микр., эпид. и иммун., т. 15, в. 3, 1935.
6. Гуревич Б. М. и Субботник А. С. — Профилактические и терапевтические свойства «Байер 205» при случной болезни лошадей. Рус. ж. Мед. и ветер., № 9, 614—619; 1929.
7. Граменицкий М. И. — Учебник фармакологии для медицинских вузов, 2-е изд., Медгиз, стр. 23-24-25, 1938.
8. Драчинский С. В. и Марков А. А. — Сравнительное терапевтическое действие «Байер 205» и *fourneau* 309 при экспериментальном трипанозомозе. Тр. I Всерос. вет. н. орг. съезда. Москва, 2, 386, 1927.
9. Казанский И. И. — Су-ауру животных в СССР. Дисс. ВИЭВ, 1938.
10. Кравков Н. П. — Основы фармакологии, ч. I-я, изд. 14-е, Л. — М., Госмедиздат, стр. 62, 1933.
11. Кричевский И. Л., Вейн М. А., Пинес А. И. — К проблеме прямого и непрямого действия в химиотерапии. Журнал микроб., эпид. и иммунол., т. 12, в. 2, стр. 275, 1934.
12. Лебединская С. И. — Материалы к вопросу о механизме действия специфических токсинов. Арх. биол. наук, т. 34, в. 4, 1935.
13. Марков А. А. — Профилактическое применение наганоля при случной болезни лошадей. Труды ВИЭВ, т. IX, стр. 8-9, 1933.
14. Меерсон Я., Демидова Л. — О невыясненной ещё функции РЭС и о преобладающем значении селезёнки в осуществлении химиотерапевтического эффекта. Журнал микроб. и иммун., т. II; в. 4; стр. 551, 1933.
15. Маргулис М. Н. — Химиотерапия красящими веществами. Журнал микробиология, № 1-2, стр. 105, 1914.
16. Магидсон О. Ю. — Новые пути лечения бактериальных заболеваний «Фармакология», № 9, стр. 7, 1939.
17. Мошковский Ш. Д., Николаевская З. С., Стоянова А. В. — Зависимость химиотерапевтического эффекта от течения инфекционного процесса. Бюллетень эксперимент. биологии и медицины, № 5, 1941.
18. Орбели Л. А. — Лекции по физиологии нервной системы, 1938.
19. Павлов И. П. — О трофической иннервации. Доклад на научном совещании Обуховской больницы 31 декабря; см. Нечаевский сборник, Петроград, 1920.

20. С п е р а н с к и й А. Д. — Элементы построения теории медицины.
Мед. изд., 1938.

21. Ш а р к о С. А. — Лекция по болезням нервной системы, СПб, 1876.

22. Э р л и х П. — Материалы к учению о химиотерапии. Петербург,
изд. Риккера, 1911.

23. Я к и м о в В. Л. — Ветеринарная химиотерапия с.-х. животных.
Сельхозгиз, Москва — Ленинград, 1930.
