

ловцов, Русс. вр., 1917.—23. Berczeller, Bioch. Zs Bd. 34, 1911.—24. Писячевский, Ферменты крови при тbc в связи с питанием и лечением. Дис. 1915.—25. Холден Дж. Б. С., Энзимы, 1934.—26. Euler и Josephson, Katalase, цит. по Холдену.—27. Гагарина, Журн. экспер. биол. и мед. 1929.—28. Млевская, Моск. мед. журн. 1927, т. 3, 54.—29. Bischoff, Arch f. Kinderheilkunde, Bd. 82, Hf 2/3, 1927.—30. Протасеня и Зарянова, Труды Ленинград. вет. ин-та. 1928, т. 8, с. 167.—31. Барановская, Капитанаки и Манойлова, Физ. журн., 1936. XXI, № 1, с. 96.

Поступила в ред. 20. I. 1938.

Из кафедры патологической физиологии (завед. проф. А. Д. Адо) Казанского гос. медицинского института.

Роль РЭС при феномене Шварцмана.

(Предварительное сообщение).

Доц. М. С. Лифшиц.

В литературе имеется много работ, посвященных изучению феномена Шварцмана, описанного им в 1928 году. Изучение этого явления шло в двух направлениях: первое направление представлено работами, выясняющими характер веществ, вызывающих феномен Шварцмана.

Второе направление — патогенетическое — заключается в изучении механизма этой реакции.

Шварцман объясняет механизм своего феномена следующим образом: Подготовительная инъекция вызывает состояние повышенной чувствительности или ранимости в определенных участках ткани. Во время такого состояния клетки сильно восприимчивы к воздействию различных токсических веществ.

Первую фазу в развитии феномена, т. е. появление ранимости определенного участка ткани, Шварцман считает результатом определенного нарушения функций клеток. Работы Киляновского и Зельцера, а в особенности Алексинского показали, что здесь дело заключается, повидимому, в повреждении капилляров подготовленного участка.

Что касается второй фазы, т. е. возникновения геморагической реакции, то Шварцман думает, что она наступает вследствие поражения подготовленной ткани токсическими факторами, появляющимися в крови после внутривенного введения бактериальных фильтратов.

Действительно, опыты Шварцмана показали, что сыворотка после разрешающей инъекции приобретает токсические свойства; можно подготовить кожу сывороткой крови, выпущенной непосредственно вслед за введением фильтрата в вену, между тем, как нормальная сыворотка не обладает подготовительными свойствами.

Однако, невыясненным остается вопрос, какова природа токсических веществ, образующихся после внутривенного введе-

ния фильтратов, и каково участие в этом процессе крови и других тканей организма. Шварцман считает, что образование токсических факторов происходит в крови и вызывается коллоидным изменением ее плазмы. Поэтому многие авторы стали изучать характер этих изменений в плазме.

Работы в этом направлении все же мало объясняют нам, как происходят эти изменения. До сих пор неизвестно, действует ли токсин непосредственно на белки плазмы или изменения свойств ее зависят также от действия токсинов на ткани, влияющие на белковый состав плазмы.

Широкое изучение ф. Шварцмана в последнее время показало, что эта реакция изменяется под влиянием воздействия многих факторов на организм (инфекция, аллергическое состояние, интоксикация и пр.).

Микеладзи, например, наблюдал, что ф. Шварцмана особенно интенсивно проявляется у морских свинок, пораженных стафилококковой инфекцией.

Борде вызывал геморагическую реакцию у морских свинок, зараженных ВСГ, одним только подкожным или внутрибрюшинным введением фильтрата *b. coli*.

Сущность изменений, возникающих в организме под влиянием указанных факторов, не может ограничиваться изменениями в одной крови и заставляет поэтому связывать наблюдаемые отклонения в течении ф. Шварцмана с изменениями свойств многих органов и тканей больного организма.

В настоящей работе мы остановили свое внимание на выяснении функции ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) при ф. Шварцмана. Можно сейчас считать установленным, что р-э система играет большую роль при патологических процессах, как защитная функция организма (работы Мечникова и его школы и ряда других авторов). Роль этой системы в ф. Шварцмана еще мало изучена.

Шварцман считает, что блокада РЭС не влияет на возникновение и характер феномена. Мы поставили перед собой задачу — изучить, во-первых, влияние блокады или стимуляции РЭС на ход феномена Шварцмана и, во-вторых, изучить функциональное состояние РЭС в различные периоды этого феномена. Наши опыты мы проводили только на кроликах. Для блокады мы употребляли 1% раствор трипанблау и 2% раствор коллагена. Всего подвергнуто блокаде трипанблау 11 кроликов, из них 6 кроликов получили внутривенно до подготовительной инъекции от 8 до 10 см³ краски, а 4 кроликам введено по 3—3,5 см³.

В первой серии из шести кроликов у 4 феномен получил резко положительный, а двух других — феномен положительный, но обычный. Во второй серии у 3 кроликов получился обычный феномен, ничем не отличающийся от такового у кроликов без блокады, а у двух других кроликов феномен был слабо выраженный. По наблюдениям Виленского достаточное отложение краски в элементах РЭС наступает у кроликов при

внутривенном введении 1% трипанблау в дозе 4—5 см³ на 1 кг веса, а 1% колларгола — по 10 см³ на 1 кг. Поэтому можно допустить, что количество краски меньше 2 см³ на 1 кг веса, примененное во 2-й серии, было недостаточно для блокады, и этим можно объяснить отсутствие влияния на характер феномена.

Другую серию опытов мы провели, блокируя кроликов колларголом, причем мы придерживались дозировки, рекомендованной Виленским, применяя вместо 1% колларгола — 2%.

Всего подвергнуто блокаде колларголом 9 кроликов. 4 кроликам блокада произведена непосредственно перед подготовительной инъекцией, а 5 — перед разрешающей инъекцией.

В первой группе резко положительный феномен получился в 3 случаях, а во второй группе — во всех 5 случаях. Таким образом, опыты с блокадой трипанблау и колларголом показали, что блокада достаточным количеством краски или колларгола не снимает, а наоборот, способствует большему выявлению и развитию феномена, — что сказывается в размере инфильтрата, в интенсивности геморагии, причем при блокаде колларголом это влияние на феномен наблюдается чаще. Эти предварительные данные выяснили несомненное участие РЭС при феномене Шварцмана (см. табл. 1).

В вышеуказанных опытах все кролики подготовлялись внутрикожно цельным токсином, а для определения местной гиперергической реакции сравнивался феномен у кроликов с блокадой и без блокады). Однако для большей убедительности и наглядности мы не ограничились методом сравнения феномена у блокированных и неблокированных кроликов, получающих подготовительную инъекцию цельным токсином, а применяли также метод с разведением: мы делали перед каждым опытом различные разведения токсина от 1/10 до 1/160.

У опытных животных при помощи депиляции подготовлялся обширный участок кожи в области живота. В четырех местах этого участка, удаленных друг от друга на 5—6 см, мы вводили внутрикожно по 0,5 см³ одинаковых разведений колитоксина у блокированных и неблокированных кроликов¹⁾. Через 20—24 часа вводилась внутривенно разрешающая инъекция, а затем наблюдалось, при каком разведении получался положительный феномен у блокированных и нормальных кроликов. Всего проведено 8 серий опытов на 22 кроликах, в каждой серии применялось одинаковое разведение на блокированных и параллельно на неблокированных.

В первой серии — кролик блокированный колларголом, дал положительный феномен в месте инъекции колитоксина в разведении 1/40; у контрольного — феномен отрицательный.

Во второй серии у кролика, блокированного колларголом, феномен положительный в 4 разведениях — от 1/10 по 1/80, у конт-

¹⁾ Блокада производилась внутривенно непосредственно перед подготовительной инъекцией.

Таблица 1

№ № кроликов	Вес кролика в кг	Подголов. инъекция колитоксином (в см ³)		Блокада 10% трипановой синькой	До подголов. вит. инъекции (в см ³)	Блокада 20% колларголом	До разреш. инъекции (в см ³)	До подголов. вит. инъекции (в см ³)	До разреш. инъекции (в см ³)	Разрешающая инъекция коли-оксина (в см ³)	Феномен Шварцмана	Примечание
		Подголов.	инъекция									
1	2,0	0,5	8							1,0	+++	+ феномен выражен слабо.
2	2,4	0,5	10							1,0	+++	++ феномен типичный.
3	2,3	0,5	10							1,0	+++	+++ феномен выражен резко.
4	2,3	0,5	10							1,0	+++	
5	2,4	0,5	3							1,0	++	
6	2,4	0,5	3							1,2	++	
7	2,5	0,5	9							1,0	++	
8	2,3	0,5	3							1,0	++	
9	2,3	0,5	3							1,0	++	
10	2,0	0,5	3							1,0	++	
11	2,5	0,5	9							1,0	++	
12	2,0	0,5			10					1,0	+++	
13	2,2	0,5			10					1,0	+++	
14	2,15	0,5			10					1,0	+++	
15	2,3	0,5			10					1,0	++	
16	2,1	0,5				10				1,0	+++	
17	2,2	0,5				10				1,0	++	
18	2,0	0,5					12			1,0	+++	
19	2,4	0,5					10			1,0	+++	
20	2,1	0,5					10			1,0	+++	

рольного — во всех разведениях отрицательный. Положительные результаты при блокаде колларголом мы получили в остальных сериях, в то время как на контрольных — феномен отрицательный либо положительный при меньших разведениях (см. табл. 2).

Следует отметить, что из 7 кроликов, блокированных колларголом, 5 погибло в течение 6—20 часов после разрешающей инъекции.

Блокада трипановой синькой не дала такого закономерного усиления феномена. Только у 4 кроликов из 7, блокированных синькой, мы получили положительный феномен при большем разведении в сравнении с контрольными.

Таким образом опыты с разведениями фильтрата в основном подтвердили первоначальные наши наблюдения и показали, что блокада РЭС влияет на развитие феномена Шварцмана, способствуя лучшему его проявлению, и что блокада колларголом действует в этом отношении более постоянно, чем блокада трипановой синькой.

Влияние блокады на феномен Шварцмана еще нагляднее подтвердилось в другом эксперименте.

Как известно, значительная часть кроликов (до 30%) является рефрактерной к феномену. Для опыта была отобрана серия

Таблица 2

Подготовительная инъекция с разными разведениями колитоксина.

+ слабо положит., ++ положительная, +++ резко положительная.

№ № кроликов	Вес кроли- ков (в кг)	Блокада переподгот.		Феномен Шварцмана в разведении						
		Трипано- вой синькой	Коллар- голом	1/10	1/20	1/40	1/80	1/100	1/120	1/160
1	2,1		+			++	++	—	—	—
2	2,0	+		++	++	++	++	—	—	—
3	1,2	+		++	++	++	++	—	—	—
4	1,5	+		—	+	+	++	—	—	—
5	1,2	+		++	++	++	++	—	—	—
6	1,5	+		—	++	+++	+++	—	+++	+++
7	1,8	+		—	++	+++	+++	—	++	++
8	1,2	+		++	++	++	++	—	++	++
9	1,5	+		++	++	++	++	—	—	—
10	2,4	+		—	—	—	—	—	—	—
11	1,2	+		—	—	—	—	—	—	—
12	1,2	+		—	—	—	—	—	—	—
13	1,1	+		—	—	—	—	—	—	—
14	1,5	+		—	—	—	—	—	—	—
15	2,0	Без блокады.		—	—	—	—	—	—	—
16	2,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
17	2,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
18	2,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
19	1,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20	1,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
21	1,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
22	1,6	—	—	—	—	—	—	—	—	—

кроликов, оказавшихся резистентными в обычных условиях выявления реакции.

Указанным кроликам непосредственно перед кожногодотовительной инъекцией внутривенно вводился колларгол и через сутки — разрешающая инъекция. У части кроликов получилась положительная геморагическая реакция. На основании этого опыта можно думать, что разница в индивидуальной чувствительности различных кроликов к кожно-геморагической реакции связана с конституциональным состоянием у них защитной функции РЭС.

Факт гибели большинства кроликов, блокированных колларголом, в течение первых суток после разрешающей инъекции (при вскрытии не обнаружено никаких патологических изменений внутренних органов) можно объяснить следующим образом: колларголовая блокада является, повидимому, более полной и выключает защитную функцию ретикуло-эндотелиальной системы. Кролики погибают от интоксикации.

Селезенка, как известно, богата элементами ретикуло-эндотелиальной системы. Экстирпация селезенки является частичной блокадой. Мы поэтому испытали влияние экстирпации селезенки на феномен Шварцмана.

На кроликах, через 10—15 дней после удаления селезенки, был вызван феномен. Последний у всех, за исключением одного, получился обычный. Повидимому, частичная блокада не оказывает заметного влияния на течение гиперергической реакции. Таким образом наши данные с блокадой при феномене Шварцмана не совпадают с наблюдениями Клинге при феномене Артюса. Блокада в большинстве случаев ведет к усилению геморагической реакции, а не к ослаблению или снятию, как это наблюдал Клинге.

Несомненное влияние блокады ретикуло-эндотелиальной системы на развитие феномена Шварцмана наглядно свидетельствует о ее роли и значении при последнем.

Каково же состояние РЭС? Имеем ли мы здесь повышенную или пониженную функцию ее? По Клинге феномен Артюса связан с повышением функции РЭС, так как „блокада“ в его экспериментах предотвращает развитие гиперергической реакции. Усиление реакции в наших опытах заставило думать о противоположном, т. е. о понижении функции РЭС.

Для выяснения этого вопроса мы решили применить так наз. „конгортовый индекс“, предложенный Адлером и Рейманом и основанный на способности активной мезенхимы поглощать коллоидальные вещества.

Как известно, этот способ заключается в том, что после введения в вену животным краски через 4—5 м. и через 1 час берется кровь и затем колориметрически производится определение содержания краски в плазме (по количеству остающейся в плазме краски можно судить о степени поглощения последней ретикуло-эндотелиальной системой). Процентное отношение количества краски в крови через один час к количеству через 4—5 м. называется конгортовым индексом и, показывая быстроту исчезновения краски из крови, характеризует функциональное состояние Р.-Э. системы.

Хотя этот метод исследования функции РЭС не является достаточно точным (Аничков, Окунев), тем не менее он пока остается наиболее доступным и широко применяемым способом изучения функции активной мезенхимы. В наших опытах мы пользовались 1% раствором конгорт.

Некоторые авторы возражают против применения этой краски, считая, что в случае гемолиза крови можно получить ошибочные результаты при определении содержания краски. Для избежания подобных ошибок мы каждый раз исследовали сыворотку на присутствие гемолиза следующим образом: к капле исследуемой сыворотки на предметном стекле прибавляли одну каплю концентрированной соляной кислоты. Образующийся при этом белый осадок окрашивается при наличии конгорт в синий цвет, в случае же даже небольшого гемолиза осадок приобретает бурый оттенок. Этот способ давал возможность всегда своевременно распознавать наличие гемолиза.

Предварительные наши опыты заключались в том, что мы определяли конгортовый индекс у кроликов с предварительной блокадой коллагеном и у кроликов, получивших до введения краски внутривенно колитоксин, и сравнивали этот индекс с индексом у нормальных кроликов. Целью этих опытов было —

выяснить степень блокады при помощи колларгола и характер действия колитоксина на РЭС.

Опыт проведен на 16 кроликах, из них 6 блокировались колларголом, 5 получили внутривенно колитоксин и 5 — контрольных. 1% раствор конгорот вводился внутривенно в количестве 0,5 см³ на 1 кг веса. Кровь бралась из сердца через 5 м. и 1 час. Концентрация окраски определялась в колориметре Дюбоска. Штандартные растворы мы готовили на плазме, прибавляя к 2 см³ плазмы по 0,02 см³ 1% раствора конгорот, что составляет разведение краски — 0,0001.

Техника определения в колориметре следующая: в 1 стаканчик колориметра наливалось 2 см³ испытуемой плазмы, в другой — 2 см³ штандартного разведения.

Количество краски в испытуемой плазме определялось по формуле

$$\frac{C}{C_1} = \frac{H}{H_1}$$
, где С — стандарт, С₁ — количество краски в испытуемой плазме
H — высота шкалы колориметра, где находится стаканчик со стандартом, а H₁ — с плазмой. Для большей точности по шкале колориметра делалось несколько отсчитываний, из которых выводилась средняя величина.

Результаты мы сверяли с данными, получаемыми еще следующим способом: в одну из пробирок гемоглобинометра вливали небольшое количество испытуемой плазмы, в другую штандартной сыворотки. Затем по капелькам добавлялась нормальная плазма в ту из пробирок, где окраска интенсивнее, до уравнения цветов. Расчет велся по тому, во сколько раз приходилось разбавлять ту или другую сыворотку для получения одинакового цвета, и по стандарту вычислялось количество краски в искомой плазме.

Результаты этих исследований видны из нижеследующей сводной таблицы:

	Колич. опыт.	Средний конгоротовый индекс
Кролики с предварительной блокадой	6	51%
С колитоксином	5	58,4%
Контрольные (нормальные)	5	21,8%

Из этой таблицы видно, что у блокированных кроликов, а также получивших предварительно внутривенно колитоксин — индекс значительно выше, чем у нормальных: Кроме того, эти опыты показали, что введение колитоксина действует угнетающим образом на функцию РЭС, вызывая блокаду, несколько даже превышающую колларголовую.

В дальнейшем мы расширили наши наблюдения, изучая функцию РЭС в разные моменты, а именно: после подготовительной инъекции и после разрешающей, затем вновь проверяли влияние одной разрешающей, без предварительной "подготовительной" внутркожной инъекции. Эти опыты мы видоизменили в том отношении, что кровь бралась через 5 м., 1 час, 3 часа, 6 часов и 24 часа после введения краски. Последняя вводилась из рас-

чета 1 см³ на 1 кг веса следующим образом: в первой серии через 3 часа, 6 часов, 12 час., 24 часа после внутркожной инъекции колитоксина, во второй серии—через 1 час после одной только разрешающей инъекции, в третьей—через 1 час после разрешающей инъекции у кроликов, подготовленных накануне колитоксином внутркожно, в четвертой серии конгорот вводился кроликам, получившим за 1 час интравенозно чистый мясной бульон. Опытами последней серии мы стремились выяснить, влияет ли бульон на функции РЭС, так как для выявления феномена Шварцмана нами большей частью применялся колитоксин, полученный от культуры в.coli на бульоне.

В 1-й серии наблюдение проведено на 17 кроликах, во 2-й на 8, в 3-й на 12 и 4-й на 7 кроликах. Отдельно для сравнения была исследована функция РЭС на 9 нормальных кроликах. Методика исследования была в основном та же, которая была указана раньше. Однако в виду малого количества краски, остающейся в плазме крови, взятой в более поздние сроки после введения конгорот (через 36 часа, 24 часа), приходилось делать разные стандарты, прибавляя к чистой плазме 1%, 0,5% и 0,05% раствора краски, для получения сравнимых в колориметре Дюбоска разведений.

Ниже приводим сводную таблицу средних индексов во всех сериях.

Таблица 3.

	Средний конгортовый индекс через			
	1 час	3 часа	6 часов	24 часа
Серия № 1.				
Кролик, приготовл. колитоксином внутркожно	55%	18,7%	11,4%	5%
Серия № 2.				
Кролик, подготовл. колитоксином внутривенно	76%	35,5%	21,4%	7,3%
Серия № 3.				
Кролики, подготовл. внутриколенно, а через сутки внутривенно	79,5%	36,9%	22%	9,4%
Серия № 4.				
Кролики, подготовлен. внутривенно бульоном	37,5%	20,3%	14%	5%
Серия № 5.				
Нормальные	41%	20,5%	12,8%	4%

Как видно из этой таблицы, конгортовый индекс у кроликов-подготовленных внутркожно, несколько выше, чем у нормаль-

ных. Особенно резкое увеличение индекса можно отметить в серии № 3, т. е. у кроликов, подготовленных внутрикожно колитоксином и через 24 часа получивших разрешающую инъекцию.

Однако, почти такой же индекс мы находим и у тех кроликов, которым предварительно вводился только внутривенно колитоксин. Из этого можно сделать заключение, что в периоде так назыв. сенсибилизации при феномене Шварцмана, функция РЭС лишь незначительно понижается под влиянием внутрикожной инъекции колитоксина; решающим является внутривенное введение колитоксина, дающее резкое понижение функции РЭС, т. е. ее блокаду. Отдельно введенный мясной бульон не дает значительных отклонений индекса от нормы. Таким образом поражение РЭС следует приписать действию токсина.

Виленский, изучавший функцию РЭС, тоже отмечает замедление поглощения краски и задержку ее в крови после внутривенного введения дифтерийного токсина.

Правда, у вышеуказанного автора индекс несколько ниже, чем у нас, но, надо думать, здесь имеет значение то, что мы вводили по 1 см³, вместо 0,75 см³ на 1 кг, как практиковалось в опытах Виленского.

Таким образом под влиянием действия колитоксина наступает блокада ретикуло-эндотелиальной системы, особенно резко выступающая после разрешающей инъекции,

Наши наблюдения совпадают с выводами Могильницкого, недавно опубликованными, в отношении феномена Артюса. По наблюдениям этого автора, основанным на изучении морфологии активной мезенхимы, при местной гиперэргии (феномен Артюса) получается понижение функций РЭС.

Сиротинин, изучая функциональное состояние РЭС при анафилактическом шоке и посредством конгортного индекса, приходит к заключению, что при анафилактическом шоке происходит сильная блокада ретикуло-эндотелиальных элементов. Период сенсибилизации сопровождается ускорением поглощения краски конгорт из кровяного русла. В отличие от анафилаксии, феномен Шварцмана, по нашим наблюдениям, в период сенсибилизации не сопровождается усилением поглотительной способности РЭС. Предварительная блокада РЭС, понижая ее защитную функцию, способствует в феномене Шварцмана большему поражению подготовленного участка кожи, а следовательно усилинию феномена.

В вышеупомянутых опытах мы доказали влияние блокады РЭС на ход феномена Шварцмана, применяя для выявления реакции бактериальные фильтраты (колитоксина).

Небактериальные вещества (лошадиная сыворотка, скрипидар) не обладают свойствами вызывать феномен.

Мы хотели узнать, не способствует ли блокада выявлению феномена и указанными веществами. Для выяснения этого вопроса мы проделали следующие опыты: в одной серии 4 кролика подготовлены внутрикожно лошадиной сывороткой, в другой —

4 кролика подготовлены внутрикожно скипицаром по 0,2 см³. Всем кроликам разрешающая инъекция колитоксином; феномен в обеих сериях у всех 8 кроликов отрицательный. У контрольных, подготовленных внутрикожно колитоксином, феномен положительный.

В двух других сериях мы повторили тот же опыт со следующей вариацией: кролики были предварительно блокированы колларголом.

Результат также получился отрицательный, т. е. блокада не может способствовать выявлению феномена веществами, не обладающими „подготавливающими факторами“, по выражению Шварцмана.

С другой стороны, однако, допустимо, что раздражением ретикуло-эндотелиальной системы можно усилить ее функцию и, следовательно, ослабить феномен Шварцмана. Этот вопрос служит предметом проводимых нами дальнейших наблюдений.

Приведенные выше факты с несомненностью устанавливают связь феномена Шварцмана с функцией активной мезенхимы. Мы позволяем себе на основании уже имеющегося материала предварительно сделать следующие выводы.

1. Блокада РЭС до подготовительной инъекции значительным количеством трипановой синьки (4—5 см³ 1% раствора на 1 кг веса) вызывает в части случаев усиление феномена Шварцмана. Блокада колларголом (по 5 см³ 2% раствора на 1 кг веса) дает почти во всех случаях такое усиление.

2. Блокада РЭС колларголом у резистентных к феномену Шварцмана кроликов способствует повышению у них кожной геморагической реакции.

3. В период „сенсибилизации“ при феномене Шварцмана имеется не повышение, а умеренное в части случаев понижение функции РЭС.

4. После разрешающей инъекции наступает резкое уменьшение поглотительной функции РЭС.

5. Такое же почти понижение функции РЭС наступает и у нормальных кроликов после внутривенного введения колитоксина.

6. Кролики, подготовленные внутрикожно скипицаром и лошадиной сывороткой, не дают феномена Шварцмана; предварительная блокада у них колларголом не способствует появлению феномена.