

Выводы. 1. Затруднения в толковании различных нарушений ритма дыхания возникают при так назыв. переходных формах. Промежуточную форму между волнообразным дыханием (альтерация гиперпноэ и нерезкого гипопноэ) и выраженным Чейн-Стоксом, характеризующуюся отсутствием полного апноэ, вследствие наличия мелких дыхательных колебаний, следует обозначать как неполный Чейн-Стокс.

2. Нарушения ритма дыхания могут быть разделены на 2 большие группы: 1) изменения отдельной дыхательной фазы, 2) изменения групп дыхательных фаз (периодические расстройства ритма). К первой группе нужно отнести дыхание Куссмауля и вариации Гофбауэра; ко второй—дыхание Чейн-Стокса, неполный Чейн-Стокс, Биотовское и волнообразное дыхание. Последние формы, в отличие от редких аномалий периодического ритма (альтернирующее дыхание, обратный Чейн-Стокс и альтернирующий Чейн-Стокс), могут быть обозначены как „собственно периодическое дыхание“.

Из кожно-венерологической клиники Института усовершенствования врачей и экспериментального отдела венинститута в Днепропетровске.

Экспериментальные исследования о дискератозе кожи.

Проф. И. С. Мильман и С. С. Рогинская.

В 1914 году Дарье установил в дерматологии новую морфологическую единицу, которой он дал название дискератоза. В это понятие он включил болезнь Дарье, болезнь Паджета и преанцерозный дерматоз Боуэна.

Из трех видов дискератоза два относятся к злокачественным новообразованиям, представляя предварительную стадию рака; одно заболевание—болезнь Дарье—является процессом, сущность которого не изучена. Однако, не подлежит сомнению, что все формы дискератоза связаны между собою общей чертой, а именно—наличием резких и довольно характерных изменений в клетках эпидермиса. Эти изменения выражаются в образовании внутри эпителия круглых телец—*corps ronds* Дарье. Весьма возможно, что эти дискератотические явления представляют преддверие к преанцерозным заболеваниям. Что это так, доказывают опыты одного из нас (проф. Мильмана с д-ром Люблинским), в которых удалось экспериментально вызвать в коже характерные явления дискератоза, в значительной степени напоминающие ту гистологическую картину, которую мы видим при болезни Дарье. Любопытно, что эти явления получены с помощью каменноугольного дегтя, которым удается вызвать рак. Иными словами, тем же самым раздражителем, большими концентрациями которого вызывается образование рака, удается, применяя малые количества, вызвать дискератоз. При смазывании кожи кролика каменноугольным дегтем наблюдаются три

стадии: 1) дискератотическая, 2) папилломатозная и 3) раковая.

Не подлежит сомнению, что все эти основные процессы разыгрываются преимущественно в мальпигиевом слое и имеют отношение к процессу ороговения.

Процессы ороговения связаны с обменом клеток. Поскольку роговые клетки содержат большие количества цистина, что отличает их от других клеток, естественно является мысль, что обмен серы должен играть какую-то важную роль в процессах ороговения. Мы поэтому поставили себе основной целью изучить роль серы в дискератотических и преканцерозных явлениях.

Метаболизм серы привлекает внимание исследователей с тех пор, как стало известно огромное значение тиосоединений при процессах окислительно-восстановительных процессов. В 1888 г. de Ray Pailhade впервые описал явление редукции элементарной серы до H_2S под влиянием серных соединений живой ткани.

Heffter'у удалось установить, что редуцирующие свойства живой ткани связаны с сульфгидрильными соединениями, как цистеин или тиогликолевая кислота, которые обладают активным ионом SH , способным к самоокислению и восстановлению. В дальнейшем автором было замечено другое характерное свойство сульфгидрильных соединений, а именно—их способность давать с нитропруссидным натрием красно-фиолетовое окрашивание, исчезающее при окислении в силу образования из 2 частиц SH одной дисульфидной частицы SS по схеме: $2RSH + HSR = RS-SR + 2H$.

Реакция обратима, поскольку дисульфидная группа SS легко восстанавливается и снова дает две частицы SH . Учитывая эту важнейшую особенность сульфгидрильных соединений, их способность являться одновременно и акцептором и донатором водорода, Heffter предположил, что они должны принимать участие в процессах тканевого дыхания. Во всей полноте, однако, вопрос об участии серных соединений в окислительно-восстановительных процессах был поставлен лишь после открытия Гопкинсом (1921 г.) нового соединения серы, которое он назвал глутатионом. Путем гидролиза Гопкинсу удалось расщепить глутатион на 2 аминокислоты—цистеин и глутаминовую кислоту, почему он и считал открытое им вещество дипептидом. Впоследствии, однако, оказалась, что структурная формула, данная Гопкинсом, не была точной. Как это окончательно установили путем синтеза в 1936 году Barrington и Mead глутатион состоит не из двух, а из трех аминокислот, а именно цистеина, глутаминовой кислоты и гликокола, т. е. является не дипептидом, а трипептидом. Носителем сульфгидрильной группы в молекуле глутатиона является цистеин, причем, соответственно окисленной и неокисленной формам последнего, глутатион наблюдается в двух модификациях—в виде сульфгидрильного и дисульфидного соединения.

По наблюдениям ряда исследователей, глутатион может быть обнаружен в каждой живой клетке, являясь необходимой составной частью ее протоплазмы. Следует добавить, что в живой клетке встречается почти исключительно редуцированная форма глутатиона.

Органами, наиболее богатыми глутатионом, являются печень и надпочечники, выполняющие, вероятно, роль депо, где отлагаются запасные резервы глутатиона (Binet и Weller, Blanchetier и Binet).

Увеличение количества глутатиона наблюдается также при различных пролиферативных процессах, связанных с быстрым ростом ткани, усиленным делением и разрушением клеток. Так, Gola в 1931 году заметил увеличение содержания глутатиона при пролиферации клеток меристемы у растений. Другие авторы указывают на увеличение количества глутатиона в яйцах морского ежа перед делением. Эмбриональная ткань всегда дает интенсивную нитропруссидную реакцию, точно так же, как и ткань регенерирующая. Увеличение количества глутатиона отмечалось рядом авторов также и в тканях новообразований, т. е. при процессах с быстрым, но не урегулированным ростом. Накопление сульфгидрильных соединений наблюдается, таким образом, всегда при усиленном росте и распаде ткани, т. е. при повышении тканевого обмена. Закономерность соотношений между интенсивностью клеточного роста и кон-

центрациями сульфгидрильных соединений привела некоторых авторов к мысли, что глутатион является стимулятором клеточного деления и может быть поставлен в один ряд с гипотетическими стимуляторами размножения—трефанами, десмонами и т. д.

Нас интересовали, как мы выше указывали, изменения в содержании глутатиона в коже при экспериментальном дискератозе (преканцерозе) кроликов, вызванном каменноугольным дегтем. Приступив к разрешению указанной задачи, мы предварительно поставили ряд опытов в целях определения средней цифры процентного содержания глутатиона в нормальной коже кроликов. Из литературных источников нам было известно, что глутатион распределен в слоях кожи неравномерно, а именно, он сосредоточен исключительно в мальпигиевом слое эпидермы, главным образом в зернистом слое (Giroud и Bouillard). В роговом слое, как было доказано Moncorps, Giroud, глутатион отсутствует почти совершенно, несмотря на то, что кератин богат серными соединениями (цистеин). Скопление глутатиона на нижней границе рогового слоя и полное исчезновение его в роговом слое говорит, по мнению Giroud, за возможность происхождения кератина из редуцированного глутатиона.

Количество редуцированного глутатиона в коже кролика колеблется в довольно широких пределах, находясь в значительной степени в зависимости от возраста. Хотя методика определения глутатиона в коже не находится еще на должной высоте, тем не менее установлены некоторые средние цифры процентного содержания глутатиона в коже человека и экспериментальных животных. Количество глутатиона в коже кролика по Moncorps'у достигает в среднем 37 мг%. Имеются более подробные данные, указывающие на процентные колебания глутатиона в зависимости от возраста животного. Так, кожа новорожденных кроликов особенно богата глутатионом, количество которого достигает 137 мг%. В коже молодых кроликов глутатиона значительно меньше, в среднем до 39 мг%, у взрослых кроликов цифра эта еще меньше, в среднем около 12 мг%. Наши цифры несколько отличаются от приведенных данных. Нами было произведено 17 исследований кожи у здоровых кроликов различного возраста. Глутатион определялся нами параллельно по двум методом: количественно по иодометрическому методу Кйһлау, качественно по методу Flemming'a при помощи нитропруссидной реакции.

Метод Кйһлау заключался в следующем: кусочек ткани (0,5—1 г), тщательно размельченный ножницами, растирается песком и экстрагируется трихлоруксусной кислотой. Вытяжка фильтруется через тигель при помощи водоструйного насоса. Фильтрат, к которому предварительно прибавлен иод и иодистый калий, оттитровывается тиосульфатом. Параллельно гипосульфатом титруется также и контрольный раствор (трихлоруксусная кислота, Kj и j). Содержание глутатиона в объекте исследования вычисляется по разнице в количестве тиосульфата, потраченного на опыт и на контроль.

Предварительно в целях проверки правильности нашей мето-

дики нами поставлено было 10 опытов количественного определения глютатиона в печени кролика, в которой содержание глютатиона довольно постоянно и хорошо изучено. Полученные нами цифры находились в полном соответствии с литературными данными (225—250—285 мг%). Как уже было упомянуто выше, для определения средней цифры содержания глютатиона в коже здорового кролика нами было исследовано 17 животных. причем в коже 4 молодых кроликов мы получили в среднем 67,25 мг% (60 мг%—81 мг%). У более взрослых (10 животных) в среднем наблюдалось 32,5 мг%. Колебания отмечены от 20 до 42 мг%.

Из двух случаев, где для исследования была взята кожа на месте рубца, мы получили весьма малые цифры лишь в одном случае—13,6 мг%. В двух случаях, где глютатион исследовался на месте недавнего ранения, мы получили 150 и 180 мг%.

Получив, таким образом, предварительное представление о содержании глютатиона в нормальной коже, мы приступили к опытам, имевшим целью изучение содержания глютатиона в дискератической коже.

Перед опытом мы тщательно выбривали небольшой участок кожи на спине кролика и смазывали этот участок каменноугольным дегтем 4—5 раз с промежутками в 3 дня. В трех случаях дегтем смазывался не участок спины, а внутренняя поверхность уха. В результате воздействия дегтя у кроликов развивался гистологически подтверждаемый дискератоз, который удавалось наблюдать в течение 11—12 дней после прекращения смазывания. После этого срока обычно появлялись папилломатозные или бородавчатые разрастания, которые мы рассматривали как начало образования рака. Получив вышеописанным образом экспериментальный дискератоз, мы начали свои наблюдения, исследуя количество глютатиона в смазанной дегтем коже через определенные промежутки времени, через 3, 5, 7, 9, 10 дней после последнего смазывания. Всего смазыванию подвергался 21 кролик, из которых после третьего или четвертого смазывания погибло семь, так что мы можем привести результаты наблюдения на 14 кроликах. Результаты наших исследований можно видеть из нижеприведенной таблицы:

Номер опыта	Срок со времени последн. смазывания	Место смазывания	Содержание глютатиона
1	3 дня	спина	0
2	3 дня	спина	0
3	3 дня	спина	0
4	5 дней	спина	8
5	5 дней	спина	0
6	7 дней	ухо	23, 12 (папиллома)
7	7 дней	ухо	0
8	7 дней	ухо	0
9	9 дней	спина	0
10	9 дней	спина	0
11	12 дней	спина	39
12	18 дней	спина	54,5
13	19 дней	спина	66
14	20 дней	спина	60

Приведенная таблица определенно показывает, что в течение первых десяти дней по прекращении смазывания в коже отсутствует редуцированный глутатион. Этот период соответствует времени образования дискератотических изменений.

Обращает на себя внимание результат опыта № 6, где количество глутатиона достигает довольно значительной высоты (23,12).

Это кажущееся отступление от единообразных результатов объясняется тем, что уже на 7-й день после прекращения смазывания на внутренней поверхности уха, которая подвергалась смазыванию, успели появиться типичные папилломатозные разрастания.

У кролика № 11 на двенадцатый день уже были обнаружены папилломатозные разрастания, количество глутатиона оказалось равным 39 мг%, что представляет резкий подъем в сравнении с предыдущими 10 наблюдениями. Еще большее увеличение количества глутатиона (54,5 мг%) дал опыт № 12, в котором на 18-й день папилломатозные разрастания достигли довольно значительного развития.

Последние два исследования № 13 и 14, произведенные на 19-й и 20-й день со времени прекращения смазывания, дали еще большие количества глутатиона (до 60 мг и больше), что находилось, очевидно, в связи с усиленным разрастанием папилломатозных образований.

Таким образом, наши данные с несомненностью показывают, что в противоположность первому периоду, характеризующемуся исчезновением глутатиона, второй период, проявляющийся наступлением клеточной пролиферации, сопровождается увеличением количества редуцированного глутатиона, как показатель усиления окислительно-восстановительных процессов.

Выводы. 1. В развитии бластоматозных образований, полученных у кролика с помощью каменноугольного дегтя, можно различить три стадии: 1) дискератотическую, 2) папилломатозную и 3) раковую.

2. В развитии злокачественного образования удается подметить ряд особенностей в серном обмене мальпигиева слоя.

3. В дискератотической стадии количество редуцированного глутатиона в коже резко падает.

4. В начале папилломатозной стадии, когда намечаются явления пролиферации, содержание глутатиона в эпидермисе начинает возрастать и доходит до цифр, превосходящих содержание его в нормальной коже.

5. Исчезновение глутатиона в момент ороговения и его явное возрастание в периоде пролиферации указывает определенно, что глутатион, содержащий серу, играет роль фактора размножения в нормальном и бластоматозном росте эпителия.