

Отдел II. Обзоры, рефераты, рецензии и пр.

Химиотерапия и фармакология¹⁾.

Проф. И. А. Смородинцев.

Химиотерапия, как и фармакология, изучает действие лекарственных веществ на организм, но пути изучения у них совершенно различны. Фармакология наблюдает, какой эффект производит тот или иной препарат на функции *здорового животного*, а химиотерапия имеет дело почти исключительно с организмом, *инфицированным* паразитами. Фармакология изучает физиологические свойства вещества, химиотерапия ставит акцент на его терапевтических свойствах.

Фармакология исследует изменения, вызываемые данным препаратом в организме *высших или низших животных*; но, как правило, она изучает действие вещества только на *один организм* или отдельные составные части его. Химиотерапия же всегда имеет дело с *двумя организмами*,—с организмом хозяина и с организмом паразита,—подвергая их *одновременно* действию испытуемого вещества.

Эта особенность химиотерапии, эта, так сказать, двойственность устремления ее внимания служит объяснением того, что в химиотерапии выдвигаются такие вопросы, которые чужды фармакологии. Если фармаколог, напр. исследует анестезирующие свойства кокаина и находит при этом нарушение функции чувствующих нервов, то он заключает отсюда, что кокаин, или, быть может, образующееся из него вещество действует на самые чувствующие нервные волокна, но он не считает нужным выдвигать предположение, что кокаин скопляется в печени и, воздействуя на ее клетки, заставляет их выделять фермент или другое подобное вещество, способное оказывать влияние на функции чувствующих нервов. Фармаколог всегда допускает непосредственное влияние лекарства на ткани, напр. на нервные волокна, а химиотерапевт, замечаящий исчезновение трипанозом из крови, сталкивается с дилеммой, действует ли изучаемое вещество прямо на паразитов или через посредство печени и других тканей хозяина, вырабатывающих иммунные или иные защитительные вещества для борьбы с возбудителями болезни. Фармаколог думает о непосредственном токсическом влиянии лекарства на паразитов, а химиотерапевт подходит к этому вопросу с точки зрения учения об иммунитете, о стимулировании защитительных сил организма под влиянием введенного вещества. Ведь мы знаем, что очень часто организм хозяина без всякого лечения обнаруживает способность защищаться против паразитов при помощи преципитинов, лизинов и проч., или путем захвата и уничтожения их в известных органах.

Важнейшая задача химиотерапии сводится к экспериментальному разрешению вопроса, действует ли данное вещество паразитотропно или иммунным путем.

На первый взгляд химиотерапевту просто ответить на этот вопрос: стоит только выделить трипанозомы из инфицированного организма и посмотреть под микроскопом, влияет ли испытуемое вещество на двигательные способности паразитов. Допустим, что движения паразитов не прекращаются; отсюда мы еще не имеем права сделать вывода о непрямом влиянии вещества. Если препарат в течение часов и дней вызывает исчезновение паразитов из крови зараженного животного, то нельзя ожидать, чтобы он в течение нескольких минут обязательно прекратил движения их. Вполне достаточно для терапевтического эффекта, если средство обнаружит способность задерживать размножение паразитов, путем воздействия на их ядерный аппарат; двигательная функция паразитов при этом может остаться незатронутой. Повреждение двигательного аппарата можно сравнить с действием кураре, а повреждение ядерного—с разрушением половых желез при помощи кастрации или лучей Рентгена. В доказательство повреждения ядерного аппарата у паразитов приводят такой опыт: держат паразитов *in vitro* в растворе лекарственного вещества, отделяют путем центрифугирования и прививают здоровому

¹⁾ Доложено на конференции Московского тропического института 11 марта 1929 года.

животному: паразиты часто сохраняют свойство оживленно двигаться, но утрачивают способность размножаться и погибают.

Подобные опыты, однако, нельзя считать бесспорным доказательством повреждения именно ядерного аппарата. Можно также предполагать нарушение какой-нибудь важной функции обмена веществ, при котором паразиты могут жить в течение часов или даже дней, но уже не в состоянии оправиться от отравления. Ослабление вирулентности паразитов в данном случае можно сравнить, напр., с подострым отравлением млекопитающих сулемой, от которого они погибают через много дней (обыкновенно после длительного хронического нефрита).

Подобного рода нарушение жизненных функций паразитов играет важную роль в так наз. комбинированном лечении. Если трипанозом подвергнуть сначала влиянию трипанрот, а потом мышьяковистой кислоты¹⁾, или «205» и сурьмяного препарата²⁾, то они гораздо сильнее страдают, чем в том случае, когда применяют эти препараты по отдельности.

По степени глубины влияния отличают четыре стадии бактериотропного действия химиотерапевтических агентов по возрастающей интенсивности: 1) задержка движения, 2) задержка воспроизведения, 3) задержка дыхания и 4) задержка споруляции³⁾. Паразитотоксное влияние химиотерапевтических препаратов доказано еще Ehrlich'ом. Если мышам, зараженным трипанозомами, ввести дозу мышьяковистого препарата, недостаточную для исцеления и лишь ослабляющую инфекцию, и сделать прививку этими трипанозомами другим мышам, то в заключение можно получить такую расу паразитов, которые окажутся нечувствительными к данному As-препарату. Получаем мышьяко-упорную расу, которая, однако, не застрахована от действия других препаратов, напр., трипанблау, или трипаросана⁴⁾. Сторонник иммунного влияния химиотерапевтических средств скажет, что паразиты приобрели резистентность не против As-препарата, а против тех антител или защитных сил, которые развиваются в организме хозяина под влиянием вводимых лечебных препаратов. Эти соображения опровергаются опытом: резистентные к As трипанозомы *in vitro* переносят такие концентрации препарата, при которых непривыкшие паразиты в несколько секунд делаются неподвижными и погибают. Отсюда ясно, что препарат действует прямо на паразита: непривыкшие к нему паразиты уничтожаются, ставшие резистентными *in vivo*, противостоят ему и *in vitro*. Антитела, какие мог бы выработать хозяин, не в состоянии в данном случае оказать влияния. Эта прямое доказательство паразитотоксного трипанцидного действия препарата.

Бактерицидные химиотерапевтические препараты отличаются от обыкновенных дезинфицирующих средств (напр. сулема) тем, что животные белки не только не ослабляют их действия, но часто даже усиливают его, вследствие повышения степени дисперсности, напр., производных акридинового ряда⁵⁾.

Отравление паразита следует признать за первичное влияние химиотерапевтического средства, а образование антител в теле хозяина—за вторичное действие того же препарата, потому что повышенное образование антител не является существенным моментом в механизме химиотерапевтического воздействия лекарств. Наиболее ценными с точки зрения химиотерапии являются вещества, относительно безвредные для хозяина и ядовитые для паразита⁶⁾.

Рассмотрим несколько примеров. Хинин при малярии действует не иммунным путем, а паразитотропным. Хотя хинин *in vitro* не убивает паразитов малярии даже в концентрации 1:500 в течение 3 часов, *in vivo* он препятствует заражению в течение 15—30 минут, будучи введен в концентрации 1:5.000 по отношению к общему объему крови. При промежутке времени в 1/2—6 часов от момента введения хинина до прививки, последняя оказывается действительной, только инкубация удлиняется до 25 дней. Если этот промежуток превысит 6 час. до 24 час., то заражение происходит с обычным инкубационным периодом⁷⁾. Заразительность

¹⁾ Laveran, C. r. 140.

²⁾ J. Morgenroth и R. Freund, Klin. Ws. 3, 53, 1924; Berg, Deut. Thierärz. Ws. 1925, № 24.

³⁾ W. Churschman, Stain. techn. 1, 27, 1926.

⁴⁾ П. А. Смородинцев. Acta medica 12, 66, Харьков, 1926.

⁵⁾ П. А. Смородинцев. Успехи биол. хим. 3, 67, 1926.

⁶⁾ W. Roehl, D. med. Ws 52, 2017 (1926).

⁷⁾ Г. Эпштейн и Б. Рубинштейн. Arch. Sch. Tr. 29, 76 (1925).

крови, содержащей плазмодии, несмотря на обработку ее хинином, приводили в доказательство непрямого действия хинина на возбудителей малярии. Однако опыт настаивания хинина с кровью малярика не говорит против прямого действия препарата на паразитов. Процесс адсорбции обратим: циркулируя в крови, паразиты отмываются от хинина подробно тому, как напр., кокаин вымывается кровью из нервных окончаний. В одном случае прогрессивный паралитик подвергался предварительной, профилактической хинизации в течение целого месяца и малярия все таки привилась. Если месячная хинизация (перед прививкой) не предохраняет от заражения спустя 3 часа после последнего приема алкалоида, то, наоборот, 1 гр. хинина *после заражения* в корне уничтожает инфекцию. Этот факт указывает на прямой токсический эффект хинина на плазмодий и говорит против иммунного действия хинина.

Между тем как под «прямым влиянием» разумеют непосредственное соединение лекарства с клеткой паразита в смысле Р. Ehrlich'a, «непрямое действие» определяют различно. Некоторые полагают, что на плазмодий действует не сам хинин, а ядовитые продукты его превращения, образующиеся в человеческом организме. Однако, все попытки открыть в моче и кале какие-либо продукты превращения хинина оказывались безуспешными, с другой стороны, многочисленные и разнообразные производные *хинина* не обнаружили целительного эффекта при малярии—эти факты свидетельствуют в пользу прямого действия неизменной молекулы хинина.

Другие авторы¹⁾ допускают, что хинин «активирует» иммунные способности организма, усиливает производство естественных антител, защитных тел. Если бы это предположение было справедливо, то подобным образом, кроме хинина, должны были бы действовать и другие средства, но таковых до сего дня не удалось найти.

Напротив, уже небольшие изменения в строении молекулы хинина (в СНОН-группе) лишают его антималярийных свойств. Отсюда следует, что указанная группа является специфически гаптофорной²⁾.

Далее, предположение об иммунном действии опровергается тем фактом, что антитела, как правило, всегда образуются только против того вещества, по отношению к которому производится иммунизация.

Антитела должны были бы образоваться уже после первой дачи хинина и должны бы действовать долгое время без хинина, между тем практика показывает что для излечения малярии иной раз надо месяцами вводить хинин.

При опытах *in vitro*, которые выставлялись против теории прямого действия хинина, не учитывалась концентрация ионов водорода, которая весьма существенно влияет на активность хинина. Кроме того, эти опыты продолжались 12—24 часа, а организм подвергается воздействию хинина в течение многих недель и месяцев. Указанные факты говорят против теории иммунного действия хинина, но это не значит, что иммунные процессы вообще не принимают участия в самопроизвольном излечении малярии.

Возможно, что в этом деле первую роль играют не собственно иммунные тела, а вещества ферментативной природы.

Далее, ряд авторов (Nocht³⁾, Morgenroth⁴⁾, Halberkann⁵⁾ и др.) указывают, что 35—48% введенного хинина адсорбируются эритроцитами и оттуда он переходит на паразитов. Этот процесс, по аналогии с переходом амбоцептора, Morgenroth назвал трансгрессией. На основании этих данных он построил теорию о механизме действия хинина при малярии. Сначала происходит эктоглобулярная стерилизация плазмы или непосредственно, или путем трансгрессии. Параллельно идет и эндоглобулярная стерилизация. Наряду с этим возможно также не прямое действие: скапливаясь в эритроцитах, хинин служит причиной отрицательного химиотаксиса, препятствующего паразитам проникать в шарики—отсюда репульсивное влияние хинина—*репульсивная теория* для объяснения химиотерапевтического эффекта хинина при малярии.

¹⁾ P. Mühlens, Arch. Sch. Tr. 24, 173 (1920); P. Mühlens и W. Kirschbaum, Zs. f. Hygiene 94, 1 (1921); Arch. Sch. Tr. 28, 131 (1924).

²⁾ G. Giemsa, Arch. Sch. Tr. Beih. 30, 63 (1926).

³⁾ B. Nocht, Verh. kolon. Kongr. 1905, стр. 218.

⁴⁾ I. Morgenroth, D. med. Ws. 44, 961, 988 (1918).

⁵⁾ I. Halberkann, Biochem. Z. 95, 24 (1919).

Giemsa и Schumann¹⁾ решительно отрицают адсорбцию хинина эритроцитами: хинин, действительно, исчезает из циркулирующей крови, но в эритроцитах его совершенно нет, а в сыворотке остаются только следы, так что редульсивная теория Morgenroth'a не имеет под собой почвы. Хинин поглощается из крови не эритроцитами, а эндотелием капилляров²⁾ преимущественно внутренних органов, а не периферических сосудов — в печени, селезенке, почках, легких, мозгу: проходя по капиллярам, паразиты отбирают у эндотелия хинин, который содержится там не в виде хлористой или сернокислой соли, а в форме карбоната с большей поверхностной активностью, более доступной для захвата хинофильными клетками. Plehn отмечает, что его теория не вяжется с наблюдениями Giemsa и Prowazek'a³⁾, согласно которым коллидии при равных количествах хинина лучше всего развиваются в эмульсии из тех органов, которые способны больше всего связывать хинин. На это надо указать, что 1) коллидии не плазмодии, 2) клетки *in vitro* вообще иначе относятся к хинину, чем *in vivo* и 3) ввиду прекращения циркуляции паразиты перестают приходить в соприкосновение с капиллярами. Успешность метода лечения малярии по Nöschky фракционированной стерилизацией организма малыми дозами хинина (5 раз в сутки) вместо однократной большей легче понять и объяснить с точки зрения теории фиксации хинина капиллярами. Можно думать, что хинин, захваченный эндотелием, независимо от количества, через некоторое время постепенно переходит в такие места, где он разрушается. Когда хинин вводится дробными дозами, то у него имеется больше шансов воздействовать на паразитов; при дробных дозах относительно меньше хинина разрушается⁴⁾ без осуществления им его прямого назначения. Что касается самого способа воздействия хинина на паразитов, то его приписывают присущему ему свойству *радиоактивности*⁵⁾. Хинин специфически влияет на плазмодии малярии благодаря своей способности флюоресцировать. Циркулируя в крови, хинин буквально бомбардирует паразитов своими излучениями, напоминающими emanацию радия⁶⁾.

В отличие от этого действие „Bayer 205“ приходится отнести к непрямому, своего рода иммунному типу: *in vitro* это вещество почти не влияет на некоторые виды трипанозом, *in vivo* же оно проявляет колоссальную трипаноцидную силу, которая месяцами сохраняется в крови животного после впрыскивания этого препарата.

В некоторых случаях в организм вводится уже, так сказать, готовое трипаноцидное средство, но чаще оно постепенно приобретает целебные свойства под влиянием воздействия на него тканей организма и медленно *in vivo* переходит из неактивного в бактерицидное вещество, каждый раз при разных условиях. Сальварсац, напр., и препараты золота выгоднее вводить в менее концентрированных растворах, потому что *окисление улучшает* их активность, а препараты трехвалентной сурьмы предпочтительнее давать в более концентрированных растворах, потому что *окисление понижает* их целительный эффект⁷⁾.

После более или менее продолжительного настаивания при 37° растворов различных препаратов висмута в физиологическом хлористом натрии с равным объемом экстрактов из печени, селезенки, мозга и др. органов образуется осадок, одаренный сильными бактерицидными свойствами. Этот препарат назван бисмоксислом. Он обладает целебным и профилактическим действием при трипанозомозах и является терапевтическим агентом первого ранга при экспериментальном сифилисе у животных и сифилисе человека⁸⁾.

Существует мнение, что ретикулоэндотелиальная система играет важную роль в усилении целительных способностей многих химиотерапевтических препаратов. После повреждения ретикулоэндотелиальной системы у мышей, удаления селезенки, инфекция *resurgens* протекает более бурно и с повышенной смерт-

1) G. Giemsa и H. Schumann, Arch. Sch. Tr. 11, Beih. 3, 1907.

2) A. Plehn. Arch. Sch. Tr. 13 Beih. 6, 145 (1909).

3) G. Giemsa и S. Prowazek. Arch. Sch. Tr. 12, Beih. 5, 88, 1908.

4) G. Giemsa, Münch. med. Ws. 74, 574 (1927); отд. отт.

5) И. А. Смородинойцев. Русск. журн. троп. мед. 5, 583 (1927).

6) Le Dantec. Journ. de méd. Bordeaux, 1924.

7) H. Króó и Y. Mano, D. med. Ws. 53, 603 (1927).

8) S. Nicolaou, Recherches biochimiques sur le mécanisme d'action du bismuth dans les spirilleuses et les trypanosomoses. Thèse de Paris, 1925.

ностью, чем у нормальных мышей. Введение серебряного неосальварсана (1:350:600) в тех дозах, которые обычно вызывают стерилизацию, при повреждении ретикулоэндотелиальной системы ухудшает положение. Точно также и „205“, антимоган, триафлавин и др. препараты у мышей с блокированной ретикуло-эндотелиальной системой слабее действуют на трипанозом. Повидимому, подобное вмешательство ослабляет способность ретикулоэндотелиальной системы переводить неактивные *in vitro* агенты в бактерицидные *in vivo*¹⁾.

Весьма возможно, что удаление селезенки, прямое или функциональное, влечет за собой заметное уменьшение профилактического и терапевтического действия лекарственных веществ. Это зависит от антиинфекционной способности самого органа, а не от того, что в ней накапливаются лекарственные вещества и затем постепенно пускаются в оборот²⁾. Другие авторы решительно отрицают, что ретикулоэндотелиальная система играет какую-нибудь особенную или даже решающую роль в действии химиотерапевтических агентов³⁾.

Нормальная сыворотка человека также обнаруживает трипаноцидные способности при введении мышам, зараженным трипанозомами. Это ее специфическое свойство. Его нельзя приписать простому раздражению (протеинотерапия), потому что впрыскивание белков, желчи, мочевины, а также сыворотки кролика, морской свинки, барана и др. животных остается недействительным. При нагревании до 62° трипаноцидные свойства человеческой сыворотки уничтожаются и не восстанавливаются от прибавления свежей сыворотки морской свинки. При сифилисе трипаноцидные свойства, повидимому, усиливаются. В отличие от германина, человеческая сыворотка не обладает способностью вполне уничтожить возбудителей⁴⁾ и стерилизовать организм мышей.

Трипаноцидные свойства нормальной сыворотки зависят от состояния печени. При здоровой печени они резко выражены, чем при заболевании этого органа⁵⁾.

На основании вышеизложенного не трудно прийти к заключению, что задача химиотерапии гораздо сложнее, чем фармакологии. Фармаколог довольствуется констатированием определенного эффекта изучаемого вещества на тот или другой орган или систему органов, а химиотерапевт должен разрешить проблему о механизме действия его, прямом, непрямом или комбинированном, и терапевтической ценности препарата.

Расовая патология и медицинская география.

Проф. М. М. Гран.

По поводу нового „Общества изучения расовой патологии и географического распространения болезней“.

22-го марта в Москве в помещении ЦЕКБУ состоялось учредительное собрание нового «Общества изучения расовой патологии и географического распространения болезней».

Председательствовал на собрании проф. Д. Д. Плетнев; в программе учредительного собрания стояли два доклада: 1) проф. Н. К. Кольцова «Задачи Общества»—идеологическое обоснование задач нового Общества; 2) проф. В. В. Бунака «Что такое раса?»—первый вступительный научный доклад. Собрание привлекло большую аудиторию с широким участием профессуры, причем в аудитории объединились два фронта: клиницисты и, мы сказали бы, социальные биологи. Мы отметили бы, судя по первым двум докладчикам с крупными именами, что новое Общество рождается из недр двух Обществ—евгенического и антропологического, как развитие и некоторое дочернее ответвление, и посвящено конкретной, актуальной и специальной задаче проблеме „расовой патологии и медицинской

¹⁾ C. W. Jungeblut, Zs. f. Hygiene 107, 357 (1927); A. Feldt и A. Schott, *ibidem*, 453.

²⁾ И. Л. Кричевский. Zs. Immun. 53, 506, 1927.

³⁾ H. Schlossberger, Cbl. f. Bakter. Orig. 110, 210, 1929; отд. отт.

⁴⁾ P. Adams, Zs. Immun. 58, 459, 1928.

⁵⁾ F. Munster, Klin. Ws. 4, 1927, 1925.