

Из лаборатории Акушерско - Гинекологической клиники Казанского Гос. Института для усов. врачей. (Зав. проф. А. И. Тимофеев).

К вопросу о функциональном состоянии ретикуло-эндотелиальной системы при беременности.

Врача-экстерна А. А. Бадюла.

Метод прижизненной окраски, впервые примененный Goldmannом, дал возможность обнаружить в организме целую группу клеток, обладающих способностью внутриклеточного накапливания электро-отрицательных коллоидов. Дальнейшее изучение этих клеток, как известно, привело к созданию учения о т. наз. ретикуло-эндотелиальной системе. В течение последних лет многочисленными исследованиями была изучена не только морфология этой системы, но было доказано и огромное функциональное значение ее для течения биологических процессов в организме.

Самой характерной особенностью клеток RES, с функциональной точки зрения, является способность их к накапливанию корпускулярных субстанций. Аничков и его школа подробно изучили ход процессов накапливания красящих веществ. Он различает первую, быстро протекающую фазу, во время которой зернистое накапливание происходит не только в клетках эндотелия кровеносных сосудов, но значительная часть коллоидного вещества переходит через стенки сосудов в соединительную ткань, которая при этом имбибуируется диффузно. После этого первого распределения начинается вторичное, медленно протекающее прохождение коллоидных веществ из соединительной ткани и сосудистых стенок, которое идет в двух направлениях: одна часть красящего вещества осаждается в зернистой форме гистиоцитарными клетками соединительной ткани, другая же часть попадает обратно в кровяной ток и через печень и почки удаляется из организма. С этим взглядом на распределение красок в организме соглашается и Schittenhelm.

Дальнейшее изучение вопроса о функции RES привело к установлению понятия т. наз. блокады RES. Lepehne, Eppinger, Bieling и Isaacs считают такую блокаду возможной. Совершенно противоположных взглядов придерживаются Siegmund, Seifert, Boerner-Patzelt, Gaza, Петров и Кущинский, которые показали, что сильная нагрузка ретикуло-эндотелиальной системы коллоидными частицами влечет за собой не только понижение способности к дальнейшему накапливанию, но, наоборот, увеличение поверхности, получающееся после этого, создает более благоприятные условия для последующего восприятия других элементов. По мнению Seifert'a ретикулярный эндотелий обладает очень значительной емкостью, ограничить которую может только токсическое повреждение отдельных клеток. Paschakis считает возможным выпаде-

ние функций RES вследствие отравления. Louros и Scheuer своими опытами с Trypanblau установили, что отравление RES наступает до поглощения ею краски, т. е. в тот момент, когда эти вещества еще находятся не в клетках, а циркулируют в крови. Поглощенные ретикуло-эндотелиальной системой вещества эти могут обезвреживаться, но это обезвреживание наступает в том случае, если клетки RES не были парализованы до поглощения. При этом играют роль предрасположение и конституция.

В вопросе о блокировании RES Aschhoff допускает возможность паралича отдельных клеток, но не всей системы в целом. Вenda добавляет, что паралич, или выключение одной функции RES, не бывает непременно связан с парализованием других функций.

В связи с разногласиями о возможности блокады RES, различны также мнения авторов и о возможности функционального испытания RES при помощи изучения ее способности к отложению известных красящих веществ. Некоторые авторы полагают, что излишнее накапливание может произвести раздражение клеток и повысить их функции (Pfeiffer, Standenath, Кущинский). Möllendorff, считающий, что краска отдастся не в важных в функциональном отношении частях клеток, а вдалеке от них, подчеркивает, что значительное отложение красящих веществ может повести к отмиранию клеток вследствие перегрузки их. По его мнению, нельзя сказать, когда наступает повреждение клетки от действия красящих веществ. О повреждении этом можно лишь судить по диффузной окраске всей клетки или части таковой, причем трудно проследить все переходы от несомненно живых клеток до клеток, у которых неправильные изменения свойств указывают на отмирание. В этом, по мнению Möllendorffa, заключается трудность определить, что собственно следует считать „прижизненным“.

Louros и Scheuer также думают, что способность RES поглощать корпуксуллярные элементы никоим образом не доказывает функционального ее состояния. По их мнению в случаях тяжелой, даже смертельной инфекции, может быть хорошее поглощение. Таким образом общая функция RES и способность поглощения — не одно и то же.

Совершенно противоположных взглядов придерживаются Saxl, Donath, Adler и Reimann: на вопрос, можно ли на основании прижизненного накапливания красящего вещества судить о функциональной способности RES, они отвечают утвердительно. Adler и Reimann исследовали при различных заболеваниях (пневмониях, интоксикациях, циррозах печени) способность всасывания RES и нашли ее, как и нужно было ожидать, заметно пониженной. Виленский, проверяя функцию защитного аппарата, нашел задержку выделения краски из крови в зависимости от тяжести случая. В случаях Adler'a, Reimann'a и Виленского ослабленная болезнестворными возбудителями и их токсинами RES могла поглощать только незначительные количества красящих веществ.

Имея в виду ту крайне важную защитную роль, которую играет, по современным взглядам, ретикуло-эндотелиальная система в процессах иммунизации при инфекционных заболеваниях, естественно было думать, что эта система не должна оставаться без участия и при столь резко отражающемся на состоянии организма женщины процессе, каковым

является беременность Lundwall, напр., прямо проводит параллель между организмом, отягощенным какой-либо интоксикацией, и беременностью,— и в том, и в другом случае организм находится в состоянии постоянной защитной борьбы. У беременных борьба эта начинается, по выражению Benda, с момента имплантации оплодотворенного яйца, когда чужеродный белок проникает в организм матери, и достигает максимума, когда в круге материнского кровообращения все больше накапливается дифферентных веществ в связи с прогрессирующими процессами беременности, т. е. во второй половине ее. Чтобы не понести большого ущерба в этой борьбе, организм матери при беременности имеет целый ряд защитных приспособлений. Хотя наши знания о природе последних и о механизме действия их далеко еще не полны, накапливается все больше данных, говорящих в пользу того, что RES при этом играет такую же важную роль, как и при процессах иммунизации. Так, опыты Vauegeisen'a на животных указывают, что ретикуло-эндотелиальная ткань у беременных испытывает известные изменения, касающиеся как ядра, так и протоплазмы клеток. Тонкие цитологические исследования Steve равным образом обнаружили при беременности заметные изменения в клетках эндотелия, которые, по мнению Möllendorff'a, тоже должны считаться входящими в состав RES. Интересные наблюдения Kaufmann'a, подтвержденные неопубликованными еще данными Spiegler'a из клиники Seitz'a, показали, что при беременности усилены защитные способности местного ретикуло-эндотелиального аппарата. Определенные морфологические изменения в ретикуло-эндотелиальной системе у беременных нашли также Domagk и Unruh.

Если удается уже морфологически подметить в RES такие изменения, которые указывают на состояние ее раздражения, то тем с большим правом можно думать о видоизмененной функции этой ткани, направленной к повышенному выделению из организма дифферентных веществ. Поскольку, однако, признавать возможным определение функциональной способности RES в смысле Saxl'я, Donath'a, Adler'a и Reimann'a, исследований у беременных в этом направлении сделано еще очень мало. Имеющиеся работы Benda и Lundwall'я указывают, что функция это видоизменена,—что, по Lundwall'ю, выражается у здоровых беременных повышенной способностью RES к захватыванию Kongoroth'a.

Полагая, что накопление фактического материала по вопросу о состоянии RES в связи с беременностью является очень важным, мы поставили ряд опытов на собаках с целью изучить способность RES к накапливанию краски в условиях нормальной беременности, а также при некоторых патологических состояниях, относительно которых можно было думать, что они должны были бы ослаблять функциональное состояние системы. Имея в виду ту роль, которую играет жидккая ткань организма—кровь—в деле борьбы с инфекцией, естественно было ожидать, что потери крови должны усилить восприимчивость организма к инфекции. И действительно, прямыми опытами ряда авторов (Chaveau, Bodet, Tavel, Gärtner, Reichel) это доказано по отношению к различным инфекциям у животных. Ослабляющее влияние обильных кровопотерь *sub partu* на сопротивляемость к инфекции родильниц доказывается повседневным опытом и в особенности подчеркнуто Küstner'ом, Bondi, Siegener'ом и в новейшее время Volkmann'ом. В наших опытах мы и останови-

лись на изучении способности поглощения краски у беременных животных, подвергнутых ослабляющему действию больших кровопотерь. В своих опытах мы пользовались введением краски Kongoroth, неизменяемость которой в крови, ее полная безопасность и отсутствие какой-либо реакции при интравенозном введении 1% раствора были доказаны рядом авторов (Lepenhne, Seyderhelm, Lampe, Adler и Reimann).

Свои исследования мы производили по способу Adler'a и Reimanna, видоизмененному Lundwall'ем. Вкратце метод наш состоял в следующем: у животного натощак бралось 15 куб. см. крови из v. femoralis, и тотчас же заранее приготовленным шприцем медленно вводился в эту же вену подогретый стерильный 1% раствор Kongoroth'a из расчета 0,75 куб. см. на кило веса животного; через 4 минуты после ин'екции красящее вещество равномерно распределяется в крови и достигает наибольшей концентрации (Bittner, Reith), затем в течение первого часа содержание краски в крови замедленно понижается. Таким образом концентрация Kongoroth'a, циркулирующего в крови через 60 мин. после ин'екции, может служить (Adler, Reimann, Standenath) показателем скорости и интенсивности накапливания коллоида ретикуло-эндотелиальной системой исследуемого животного. Исходя из этих соображений, мы брали кровь исследуемых животных через 4 мин. и через 60 мин. после ин'екции. Во избежание гемолиза, взятая кровь цитрировалась 5% раствором лимоннокислого натра, быстро центрифугировалась, и затем концентрация красящего вещества в полученной плазме определялась колориметром Auteuriel-Königsberger'a. Пустой клин этого колориметра мы наполняли плазмой (взятой от животного до введения краски), к которой прибавлялось одинаковое количество заранее приготовленного штандартного раствора Kongoroth. Эти штандартные растворы употреблялись в разведении 1:10,000 или 1:20,000 — в зависимости от приблизительного содержания краски в исследуемой плазме. В ванночку колориметра наливали 1 куб. см. исследуемой плазмы и прибавляли к ней столько же физиологического раствора NaCl. Сравнение цвета ванночки и клина колориметра производилось при дневном освещении. Концентрация краски в исследуемой плазме определялась по обычному способу колориметрических измерений.

В целях изучения фактора обескровливания мы, после определения способности данного животного накапливать краску в своей RES, выпускали у него такое количество крови, которое соответствовало $\frac{1}{3}$ или $\frac{1}{2}$ общего количества плазмы. С целью проследить, как отразится в дальнейшем такая потеря крови на способности накапливания RES, мы на 4-й день после кровопускания снова определяли способность RES накапливать введенный конгорот.

Прежде, чем перейти к анализу полученных нами результатов, мы должны указать что общее количество плазмы вычислялось на основании исследований Seyderhelm'a и Lampe, по мнению которых количество это в среднем равняется 45 куб. см. на 1 килограмм веса тела. Чистый вес циркулирующего в крови красящего вещества в миллиграммах мы определяли путем умножения общего количества плазмы на степень разведения красящего вещества в ней. Вторичное прохождение краски или разведение ее в плазме животных через 60 минут после ин'екции

мы выражали в % по отношению к концентрации красящего вещества через 4 минуты, которое принималось нами за единицу.

Опыты с обескровливанием мы провели над 18 собаками. Из них 2 было контрольных, 9—небеременных и 7—беременных. Из числа небеременных собак у 4 мы брали $\frac{1}{3}$ общего количества плазмы, у 5—половину; из числа беременных собак $\frac{1}{3}$ общего количества плазмы бралась у 4, а у 3—только $\frac{1}{5}$ часть плазмы.

Рассматривая результаты, полученные у небеременных и беременных животных в их нормальном физиологическом состоянии, до обескровливания, и сопоставляя цифры, показывающие разведения краски в крови беременных и небеременных животных, мы могли подметить, что через 4 минуты после ин'екции конгортата в крови небеременных его циркулирует значительно меньше, чем у беременных в это же время. В среднем у небеременных животных через 4 минуты мы имели разведение 1:19,983, что соответствовало общему количеству краски в 19,2 млгр., тогда как у беременных это разведение равнялось 1:13,917, что дает 44,2 млгр. красящего вещества.

Совершенно обратные отношения мы получили у тех же собак через 60 минут после ин'екции: у небеременных концентрация краски к этому времени в среднем равнялась 1:51,891, у беременных же таковая была 1:74,857. Разница в накапливании беременными и небеременными собаками более сильно выражается особенно при сравнении коэффициентов вторичного прохождения у тех и других. Среднее арифметическое коэффициентов вторичного прохождения краски у небеременных собак оказалось равным 38,5%; у беременных же та же величина выразилась цифрой 19,5%. Таким образом из сравнения коэффициентов видно, что накапливание конгортата ретикуло-эндотелиальной системою у беременных совершается в 2 раза сильнее, чем у небеременных.

Теперь посмотрим, как реагируют небеременные собаки на выпускание $\frac{1}{3}$ общего количества плазмы. Еще в давние времена, когда широко пользовались кровопусканием, как методом терапии, было известно, что незначительные кровопотери стимулируют организм, но только сравнительно недавно этот факт получил научное обоснование. Оказывается, потеря части крови ведет к отмиранию плохо питающихся, ослабленных клеток, и образующиеся при этом продукты белкового распада вызывают неспецифическую реакцию со стороны организма. В литературе имеются указания на то, что введение белка вызывает ясно выраженную реакцию именно со стороны мезенхимной ткани. Siegmund экспериментально доказал наличие активной реакции со стороны клеток RES в ответ на введение белка; это же подтвердил и Herzog. Keining считает уместным называть неспецифическую терапию термином „mesenchymale Reiztherapie“. Являясь наиболее раздражимыми и обладая из всех клеток организма наибольшей реактивной способностью, клетки ретикуло-эндотелиальной системы прежде всего и обнаруживают интенсивную компенсаторную реакцию в виде усиления накапливания в ответ на кровопотери.

Результаты наших опытов этой группы видны из таблицы № 1, где нами представлены арифметические средние концентраций краски в крови через 4 мин. и 60 мин. после ин'екции и средние коэффициентов вторичного прохождения краски.

ТАБЛИЦА № 1.
Небеременные собаки.

ВРЕМЯ	Концентрация красящего вещества		Коэффициент вторичного прохожд.
	Через 4 мин.	Через 60 мин.	
До кровопускания . . .	1:25,732	1:58,333	45,5%
После взятия $\frac{1}{3}$ общ. кол. крови	1:17,967	1:91,250	19,6%

Данные эти показывают, что умеренные кровопотери, не превышающие $\frac{1}{3}$ общего количества плазмы, действуют активирующее на способность накапливания RES небеременных животных.

У второй группы опытных собак, №№ 7, 8, 9, 10 и 11, мы брали $\frac{1}{2}$ общего количества плазмы. Несколько часов после такой кровопотери животные не реагировали на еду, проявляли неуверенность походки, пассивность движений и наклонность к сну. К вечеру явления эти проходили, и в поведении собак особых уклонений от нормы не замечалось. Исследуя у них функциональную способность RES через 3 дня на 4-ый мы находили ее во всех случаях заметно пониженней, как это видно из таблицы № 2.

ТАБЛИЦА № 2.
Небеременные собаки.

ВРЕМЯ	Концентрация красящего вещества		Коэффициент вторичного прохожд. в %
	Через 4 мин.	Через 60 мин.	
До кровопускания . . .	1:15,384	1:46,737	33,7%
После взятия $\frac{1}{2}$ общ. кол. крови	1:15,556	1:34,072	43,2%

На основании данных этой таблицы приходится прийти к выводу, что большие потери крови у небеременных животных приводят к ослаблению функции накапливания RES.

Иначе реагировали у нас на кровопотери собаки беременные, — после потери уже $\frac{1}{3}$ всего количества плазмы они не только не обнаруживали усиления накапливания, но, наоборот, это последнее оказывалось значительно ослабленным. Нижеприводимые средние цифры таблицы № 3 хорошо иллюстрируют сказанное:

ТАБЛИЦА № 3.
Беременные собаки.

ВРЕМЯ	Концентрация красящего вещества		Коэффициент вторичного прохожд. в %
	Через 4 мин.	Через 60 мин.	
До кровопускания . . .	1:15,263	1:88,500	18,5%
После взятия $\frac{1}{3}$ общ. кол. крови	1:11,541	1:32,633	37,7%

В данной группе опытов коэффициент вторичного прохождения с цифры 18,5% поднялся до 37,7%; следовательно, накапливающая способность RES после кровопотери понизилась в 2 раза.

У 3 беременных собак, как уже упоминалось выше, мы взяли лишь $\frac{1}{5}$ часть общего количества плазмы и по истечении 3 дней, при исследовании функции накапливания RES, нашли ее у двух собак также пониженней, а у одной почти без изменений.

Контрольные собаки, у которых мы через 3 дня после первого испытания способности к накапливанию краски снова ставили такой же опыт, никакой разницы в полученных результатах не обнаружили.

Мы не ставили целью своих исследований решение вопроса, можно ли на основании поглощения краски говорить об общей функции RES. Мы сочли бы себя удовлетворенными, если бы нам удалось внести некоторый фактический материал, который в дальнейшем мог бы быть использован для разрешения этого трудного и важного вопроса. Полученные нами результаты все же как будто говорят в пользу того, что способность накапливания есть выявление известной функциональной способности RES. Действительно, при современных наших представлениях о „перестройке“ организма в связи с процессами беременности факт некоторого усиления функциональной способности RES оказывается вполне понятным и находится в соответствии с данными других авторов. Несколько неожиданное усиление способности к накапливанию краски RES животных после небольших кровопотерь, в сопоставлении с понижением этой же функции после кровопотерь у беременных животных, является в то же время очень ценным результатом, ибо в общей цепи рассуждений представляют звено, придающее ей еще большую стройность и правдоподобность.

ЛИТЕРАТУРА.

- 1) Adler und Reimann. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med., Bd. 47, Hf. 5/6, 1925. — 2) R. Benda. Das reticulo-endotheliale System in der Schwangerschaft. 1927.—3) Bauereisen. Verh. d. Deut. Gesel. f. Gyn., 1913.—4) Виленский. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. LIV, Hf. 1/2, 1927.—5) Голубчин. Неспецифическая и протеиновая терапия.—6) Domagk. Kl. W., 4 Jahrg., № 21.—7) Hautmann. Цит. по Seitz' в Halban-Seitz's Biol. u. Path. d. Weibes, Bd. VII, T. 1.—8) Herzog. Цит. по Малкину, дисс., Казань, 1926.—9) Н. Кузнецкий. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 44, Hf. 5/6, 1925.—10) K. Lundwall. Zentrbl. f. Gyn., № 45, 1926.—11) N. Louros und H. Scheuer. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 52, Hf. 3/4, 1926.—12) З. И. Малкин. Неспецифическая терапия. Дисс., Казань, 1926.—13) Möllendorff. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 80, 1924.—14) H. E. Echeyer. Ztbl. f. Gyn., № 4, 1927.—15) A. Schittenhelm. Handb. d. Krankheiten des Blutes, Bd. II.—16) Volkmann. Deut. med. Woch., 1927, № 9.
-