С. А. АКОПЯН

УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ КАРТИНЫ ГЕТЕРОГЕМОТРАНСФУЗИОННОГО ШОКА

Выяснение истинного механизма действия перелитой крови представляет теоретический и практический интерес. Однако, на основании накопленного до сих пор материала, по гемотрансфузионному шоку нельзя составить еще ясного представления. До сих пор нет еще отчетливых данных о месте приложения гетерокрови, между тем при изучении реакции на любой раздражитель этот вопрос всегда приобретает особую важность.

Анализ накопленного литературного материала показывает, что значительная часть труда исследователей шла на описание эффекта от переливания гетерокрови, на изучение при нем функции различных органов, в частности сердечно-сосудистой системы и дыхания, а также некоторых сторон обмена веществ.

Наши данные, а также некоторые исследования других авторов, говорят о том, что при гемотрансфузионном шоке поражаются функции коры головного мозга [8]. Эти данные, несомненно, подтверждают участие коры головного мозга в реакциях организма при переливании гетерокрови.

Однако самым точным и простым приемом, могущим дать более или менее исчерпывающее представление о месте приложения раздражителя, является метод условных рефлексов. Известно, что если на испытуемый раздражитель удастся выработать условнорефлекторную реакцию, то без колебания можно допустить, что данный раздражитель осуществляет свое действие с участием нервного механизма.

Наша задача сводилась к тому, чтобы выяснить возможность получения условнорефлекторным путем эффект от действия гетерокрови. Известно, что на различные раздражители, фармакологические вещества и яды получены условнорефлекторные реакции. В этой связи заслуживают особого внимания опыты В. А. Крылова [1, 2], который задался целью получить условнорефлекторным путем морфийную реакцию. Автор вводил собакам под кожу морфий в сопровождении условного раздражителя. После нескольких повторений ему удалось получить картину морфийного отравления. Затем он образовал дифференцировку к условному морфийному рефлексу на обстановку опыта. В дальнейшем Н. А. Подкопаеву [3] удалось получить условнорефлекторную картину апоморфийного отравления (тошноту и рвоту). Е. И. Бабский и Р. О. Лейтес [4] описали возможность образования

условного рефлекса на отравление бензином. Н. И. Красногорский [5] получил условнорефлекторный судорожный припадок на раздражение электрическим током. А. О. Долин [6] описывает случай получения условнорефлекторного эпилептоморфного припадков в ответ на условное введение камфоры.

Для решения наших задач—получения условнорефлекторного гемотрансфузионного шока—мы воспользовались методикой опыта, примененной В. А. Крыловым, а затем и А. О. Долиным.

Методические замечания. Как уже говорилось, для расширения нашего представления о механизме действия перелитой гетерокрови мы испытали возможность получения гетерогемотрансфузионного (шокового) эффекта условнорефлекторным путем. С этой целью, в качестве безусловного раздражителя применялась кроличья кровь, как наиболее шокогенная для собаки. В качестве показателей гетерогемотрансфузионного эффекта были взяты: кровяное давление, сахар, щелочные резервы, бром, морфология крови и условнорефлекторная деятельность

Кроме собак, подобные опыты были поставлены на кроликах [8], а также проводилось наблюдение над людьми* в условиях клиники [9].

Опыты на собаках. Опыты велись на трех собаках.

Первый опыт был поставлен на собаке Джульбарс, имевшей систему условных пищевых рефлексов и отнесенной к уравновешенному, сильному типу нервной деятельности. Попытки выработать условнорефлекторный гемотрансфузионный шок на этой собаке были начаты после нормализации условнорефлекторной деятельности, нарушенной однократным безусловным трансфузионным шоком.

Собаке в одной обстановке экспериментатором в подкожную вену задней правой голени впрыскивалась кроличья кровь в количестве 3 мл на кг веса, в другой обстановке—в левую вену голени другим экспериментатором вводилась одноименная кровь. Инъекция гетерокрови сопровождалась специальным условным раздражителем, громким свистом в продолжение одной минуты, а инъекция одноименной крови—бульканьем перед мордой животного также в течение одной минуты.

Введение крови производилось с тщательным соблюдением образа всех деталей этого акта. Опыт повторялся несколько раз с промежутками в 5 дней. До инъекции и после нее через 10 минут измерялось кровяное давление на выведенной под кожу сонной артерии по методу Короткова, а также из краевой вены уха бралась кровь для исследования на сахар и лейкоцитов.

В течение 45 дней, через каждые 5 дней, процедура инъекции гетерокрови повторялась. Однако не при всех введениях гетерокрови получалась одинаковая картина шока. Создалось впечатление, что

* Эта часть работы опубликована в трудах Института переливания крови в 1954 г.

с каждым безусловным введением гетерокрови шокогенный эффект становился все меньше и меньше, как-будто животное постепенно привыкало к гетерокрови.

После 9 таких подкреплений, в которых безусловный раздражитель (инъекция гетерокрови) сочетался с комплексом условных раздражителей, производился „пустой укол“, без введения кроличьей крови. Укол сопровождался всеми комплексами условных раздражителей (та же комната, тот же станок, тот же экспериментатор и специальный раздражитель—свисток. Однако никаких признаков шока мы не отмечали (сахар крови, количество лейкоцитов, кровяное давление, поведение животного—осталось без изменения). Таким образом, при вышеуказанной постановке опыта условный рефлекс не был выработан.

Мы решили продолжать дальнейшую выработку условного рефлекса подкреплением. Применение дополнительных еще 5 сеансов с увеличенной дозой переливания гетерокрови (4 мл) остались также безрезультатными. Перед нами встал вопрос о необходимости повышения чувствительности животного к перелитой крови.

Из работ Самцова Б. А. [10], Петрова И. Р. и Богомоловой Л. Р. [11], Розановой Н. С. [12] и Марчука П. Д. [13] известно, что чувствительность животных к человеческой гемолизированной даже к изогенной цельной крови повышается при предварительной сенсibilизации их нормальной лошадиной сывороткой.

С целью повышения чувствительности у Джульбарса, мы его сенсibilизировали двукратным введением под кожу живота нормальной лошадиной сыворотки из расчета 0,5 мл на 1 кг веса. Интервал между инъекциями—5 дней. После инъекции лошадиной сыворотки также была продолжена выработка условнорефлекторного шока. В период подготовки животного (по истечении 2 недель) к анафилактическому шоку достаточно было ввести внутривенно всего 1 мл крови на кг веса, чтобы вызвать резко выраженные и долго продолжавшиеся нарушения кровообращения, рвоту и состояние резкого угнетения. Собака отказывалась от еды, температура тела повышалась до 39,8%, артериальное давление снизилось до 65 мм, повысилось содержание сахара в крови.

Спустя 3 недели после сенсibilизации животного и 19 сочетаний инъекций гетерокрови с условным раздражителем, был повторен опыт с применением одного только условного раздражителя, без инъекции гетерокрови. В первом случае, через 4 дня после последнего сочетания, получилось довольно выраженное шоковое состояние: расслабление мышц, рвотное движение, понижение кровяного давления на 20 мм (с 120 мм упало до 100 мм), учащение дыхания. Пища принималась не с прежней жадностью, появились признаки угнетения, имело место повышение сахара крови на 15 мг% (до опыта—95 мг%, после „пустого укола“—110 мг%). Следует отметить, что лейкоцитарная реакция при условнорефлекторном шоке отличалась от таковой Известия XI, № 12—6

при безусловнорефлекторном. А именно, если при безусловнорефлекторном шоке (накануне условнорефлекторного) наблюдалось явление уменьшения количества лейкоцитов, то при условнорефлекторном—было отмечено обратное явление, то есть рост количества лейкоцитов на 12%. Различный характер лейкоцитарной реакции (лейкопения при безусловно рефлекторном гемотрансфузионном шоке и лейкоцитоз при условнорефлекторном) наблюдался и в других аналогичных опытах. Объясняется это, очевидно, степенью выраженности шокового состояния. Условнорефлекторный шок по сравнению с безусловнорефлекторным, как правило, был выражен значительно слабее (возможны и другие причины: проявление защитной роли коры мозга при условнорефлекторном шоке и т. д.).

Второй опыт поставлен через 4 дня без предварительного подкрепления безусловным раздражителем. Картина шокоподобного состояния хотя и была налицо, однако была менее отчетливой. Через 4 дня было сделано одно подкрепление.

В дальнейшем снова два раза удалось наблюдать появление условнорефлекторного шокового состояния. Третий „пустой“ укол, произведенный через 15 дней после последнего подкрепления, дал менее выраженный эффект. Следовательно, в течение 15—20 дней (3—4 повторения без подкрепления) после последнего подкрепления произошло угашение условного рефлекса.

Опыт на Джульбарсе показывает, что условнорефлекторное шоковое состояние на уравновешенной сильной собаке удастся получить лишь после предварительной сенсibilизации ее.

О результатах переливания крови во второй обстановке, где условные раздражители сопровождалась инъекцией изогенной крови, данные будут приведены в другом сообщении.

Второй опыт был поставлен на собаке Джек, принадлежащей к слабому тормозному типу нервной деятельности.

Порядок выработки условного рефлекса у нее был таким же, как и у предыдущей собаки Джульбарс.

У Джека шоковое состояние развивалось от инъекции кроличьей крови в дозе 1,0 мл на 1 кг веса. Джек по сравнению с Джульбарсом оказался более чувствительным к гетерогенной крови.

После 9 подкреплений, в которых безусловный раздражитель (инъекция гетерокрови) сочетался с комплексом условных раздражителей, производился „пустой укол“ без введения гетерокрови. Как и в предыдущем случае, укол сопровождался всеми комплексами условных раздражителей. После „пустого укола“ у Джека получилось довольно выраженное шоковое состояние: расслабление мышц, рвотные толчки, одышка, повышение содержания лейкоцитов и сахара в крови.

Через 5 дней сделано одно подкрепление—введение 1 мл кроличьей крови на 1 кг веса животного.

Следует указать, что по мере упрочения условного рефлекса последующие введения гетерокрови давали более выраженную картину гемотрансфузионного шока.

Условнорефлекторное шоковое состояние у Джека удалось воспроизвести более чем 5 раз после последнего подкрепления, то есть в продолжение одного месяца. При 6 „пустом уколе“ шоковое состояние не получилось, то есть наступило полное угашение условного рефлекса.

На основании данных, полученных на двух собаках, можно прийти к предварительному заключению, что у собаки слабого тормозного типа (Джек) в отличие от собаки сильного типа (Джильбарс) условнорефлекторный шок получается без предварительной сенсibilизации. У тормозной собаки не наблюдается привыкания (адаптация) к переливанию гетерокрови, наоборот, по мере закрепления условного рефлекса, шоковый эффект от инъекции гетерокрови становится более ярким. Угашение условного шокового эффекта у тормозной собаки продолжается почти в 2 раза дольше, чем у сильной, уравновешенной собаки.

У третьей собаки Шарик наша попытка выработать условнорефлекторное шоковое состояние не увенчалась успехом. После сенсibilизации от инъекции гетерокрови собака погибла.

Таким образом, наши опыты говорят о возможности получения условнорефлекторного гемотрансфузионного шока у собак.

Опыты на кроликах. При работе на кроликах мы придерживались методики, предложенной А. О. Долиным и В. Н. Крыловым [7], примененной ими при изучении роли коры головного мозга в иммунных реакциях организма.

В опыт было взято 15 кроликов.

Безусловным раздражителем в этих опытах служила гетерогенная кровь. Условным раздражителем являлся комплекс достаточно сильных проприоцептивных и кожных раздражителей, связанных с иммобилизацией животного и укладыванием его в темный ящик.

Опыты ставились в процедурной комнате. У всех кроликов из краевой вены уха бралась кровь для биохимических (сахар) и гематологических (лейкоциты) исследований. Через полчаса после взятия крови включалось действие условного раздражителя, производилось тугое бинтование передних лап и укладывание животного в темный ящик. Вначале — через полчаса, затем — через 1, 1½, 2 и, наконец, через 3 часа после начала действия условного раздражителя производилась инъекция гетерокрови в краевую вену уха в одно и то же место из расчета 2 мл на 1 кг веса. Таким образом, длительность действия условного раздражителя доводилась до 6 часов.

Опыты в такой форме повторялись через каждые 3 дня на протяжении 55 дней. В течение этого времени всего было произведено 1 сочетаний условного раздражителя с безусловным. Через 10 мин. после каждой инъекции у кроликов бралась кровь на анализ.

Следует указать, что глубина и продолжительность постраницузионного шока у различных кроликов была неодинакова. Кролики № 210, 320 и 411 вовсе не впадали в шоковое состояние и переливание указанной дозы гетерокрови переносилось без каких-либо видимых изменений. У этих кроликов и в составе крови отклонений не было отмечено.

При 12 сочетании вместо гетерокрови в тех же условиях опыта мы вводили свежую кроличью кровь.

Из 15 кроликов у 5 (201, 305, 325, 404, и 405) отмечалось шоковое состояние, правда, значительно слабее, чем при безусловно-рефлекторном шоке.

Переливание такой же дозы совместимой крови 10 контрольным кроликам проходило вполне нормально, без каких-либо реакций или осложнений.

У указанных 5 опытных кроликов после условнорефлекторного шока отмечался аналогичный сдвиг в биохимическом и морфологическом составе крови (гипергликемия и невыраженная лейкопения, за исключением кролика 305, у которого после условнорефлекторного шока отмечался лейкоцитоз).

У остальных опытных кроликов, у которых условный рефлекс не образовался, продолжалось дальнейшее подкрепление. После 4 дополнительных сочетаний условнорефлекторное шоковое состояние наступило еще у 3 кроликов. У остальных 7 наши попытки остались безрезультатными.

Таким образом, из 15 кроликов у 8 удалось получить более или менее выраженное условнорефлекторное шоковое состояние (учащение дыхания, одышка, пучеглазие, беспокойство, увеличение или уменьшение количества сахара и лейкоцитов). У кролика № 210 были даже тонические судороги, самопроизвольное мочеиспускание и дефекация. Шоковое состояние продолжалось у отдельных кроликов от 5 до 12 минут.

Итак, наши опыты подтверждают возможность получения условнорефлекторного гемотрансфузионного шокового состояния.

После установления возможности образования условнорефлекторного гемотрансфузионного шокового состояния у животных мы (С. А. Акопян, А. С. Погосян, и Э. Р. Пашинян [8]), на базе стационара Института переливания крови, решили эти данные проверить на людях. Мы ставили задачу в связи с гетерогемотерапией язвенных больных получить у них условнорефлекторное шоковое состояние и одновременно проследить деятельность сердечно-сосудистой системы и изменения состава крови при этом.

Больные с хронической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки лечились гетерогенной (бараньей) кровью, которая переливалась внутривенно в дозе 1—3 мл.

Для выработки условнорефлекторного шокового состояния гетерокровь переливалась в затемненной комнате (при искусственном

освещении), всегда в локтевую вену, одним и тем же персоналом, в утренние часы, через каждые три дня. Инъекция крови сопровождается словесным внушением больному о производимой процедуре („внимание, переливаю баранью кровь“). После сочетаний инъекции крови с соответствующей обстановкой (комплекс окружающей среды, персонал, словесное внушение „переливаю гетерокровь“, установка электродов для электрокардиографии, укол кровеносного сосуда и пр.) у больного удалось выработать условнорефлекторное гемотрансфузионное шоковое состояние (головные боли, повышение температуры, поясничные боли, общее недомогание, рвотные движения, изменение электрокардиограммы, а также биохимия и морфология крови и т. д.). Дальнейшие наблюдения показали, что угашение условнорефлекторного шока наступает после 2—3 воспроизведений условного рефлекса без подкрепления.

Эти наблюдения показывают, как велика роль коры мозга также в процессах развития гетерогемотрансфузионного шокового состояния, и что условнорефлекторное шоковое состояние можно получить не только у животных, но и у людей в условиях клиники—для целей шокотерапии.

В заключение следует указать, что нам удалось условнорефлекторным путем не только образовать, но и подавлять развитие состояния шока при инъекции шокогенной дозы гетерокрови, что является предметом второго сообщения.

В ы в о д ы

1. В эксперименте (на собаках и кроликах) методом условных рефлексов на базе раздражителя гетерокрови удалось получить симптомы шока.

Условнорефлекторное шоковое состояние у уравновешенных собак получается лишь после предварительной их сенсibilизации. Подобные же шоковые симптомы условнорефлекторным механизмом возможно вызвать и в клинике у больных с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки при гетерогемотерапии.

2. Условный раздражитель не всегда воспроизводит весь комплекс реакций, вызываемых безусловным раздражителем (гетерокровью).

Во время условнорефлекторного воспроизведения картины гемотрансфузионного шока особенно наглядно проявляются компенсаторные механизмы (увеличение числа лейкоцитов, усиление тканевого обмена, повышение активности ферментов и др. вегетативных функций организма), что, по-видимому, свидетельствует о преимущественно защитной роли корковых механизмов.

ՈՒՍԱԿՈՐՑԱՆ

ՀՆՏԵՐՈՂԵՄՈՏՐԱՆԱՅՈՒՋԻՈՆ ՇՈՒՄՆԵՄԱՆ ՎԻՃԱԿԻ ՍՏԱՅՈՒՄԸ
ՊԱՅՄԱՆԱՌԵՖԼԵԿՏՈՐ ՃՄՆԱՊԱՐՀՈՎ

Ա մ փ ո փ ու մ

Մեր և այլ հեղինակների մի շարք հետազոտություններից պարզվել է, որ հեմոտրանսֆուզիոն շոկի ժամանակ խախտվում են նաև ուղեղի կեղևի ֆունկցիաները: Այդ տվյալները խոսում են հոգուտ այն բանի, որ ուղեղի կեղևը նույնպես մասնակցություն է ունենում շոկի զարգացման պրոցեսում: Հայտնի է, որ այս կամ այն գրգռիչի ազդման մեխանիզմի մասին ամենաճիշտ պատկերացումը տալիս է պայմանական անֆլեքսների մեթոդը:

Եթե փորձարկվող գրգռիչի վրա հնարավոր է լինում մշակել պայմանական անֆլեկտոր օնակցիա, ապա ստանց աստանվելու կարելի է ենթադրել որ տվյալ գրգռիչը իր ազդեցությունն իրականացնում է ուղեղի և հատկապես նրա կեղևի մասնակցությամբ: Ճապարների ու շների վրա կատարած փորձերը, ինչպես նաև մարդկանց նկատմամբ ունեցած դիտողությունները մեզ հիմք են տալիս անելու հետևյալ եզրակացությունները.

1. Հետևորարյան՝ որպես գրգռիչի բազայի վրա ստացվում է պայմանառեֆլեկտոր շոկանման վիճակ:

Հավասարակշռված, օժեղ ներվային տիպին պատկանող շների վրա պայմանառեֆլեկտոր շոկային վիճակ հնարավոր է ստանալ միայն նրանց նախապես սենսիբիլիզացնելուց հետո:

Պայմանական անֆլեկտոր շոկային սիմպտոմներ հնարավոր է ստանալ նաև ստամոքսա-աղիքային խոցերով հիվանդների վրա, նրանց հետևորհեմոթերապիայի ժամանակ:

2. Պայմանական գրգռիչը միշտ չէ, որ լրիվ կերպով է վերարտադրում անպայման անֆլեկտոր շոկային օնակցիայի սիմպտոմների ամբողջ կոմպլեքսը:

Պայմանառեֆլեկտոր շոկի ժամանակ հատկապես ցայտուն կերպով գրսերվում են օրգանիզմի կոմպլեքսատոր մեխանիզմները (լեյկոցիտների թվի մեծացում, հյուսվածքային փոխանակության ուժեղացում, ֆերմենտների ակտիվության բարձրացում և այլն), որը, ըստ երևույթին, վկայում է ուղեղի կեղևի գերազանցապես պաշտպանական դերի գրսերման մասին:

Ուժեղ կերպով արտահայտված ոչ պայմանական հեմոտրանսֆուզիոն շոկի ժամանակ թվարկված վեգետատիվ ֆունկցիաները, ընդհակառակը, խիստ ընկճվում են:

ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов В. А., О возможности образования условного рефлекса на раздражитель через кровь (автоматический раздражитель), ст., посвящ. 75-летию И. П. Павлова, стр. 391—401, 1925.
2. Крылов В. А., Дальнейшие материалы по изучению условных рефлексов на химические раздражители. Русск. физ. ж. СССР, т. 12, в. 1, стр. 33—36, 1930.
3. Подкопаяев Н. А., Выработка условного рефлекса на автоматический раздражитель. Труды физиол. лабор. И. П. Павлова, т. 1, в. 2—3, стр. 195, 1926.

4. Бабский Е. И. и Лейтес Р. О., О возможности образования условного рефлекса на отравление бензином. Русск. физиол. журн. 1931, с. 14, в. 2—3, стр. 223—231, 1931.
5. Красногорский Н. И., 15 международный конгресс физиологов, 1935.
6. Долин А. О., Экспериментальная эпилепсия—безусловный и условный эпилептоформный припадок токсического происхождения. Архив биол. наук, т. 54, стр. 32—38, 1939.
7. Долин А. О. и Крылов В. Н., Роль коры головного мозга в иммунных реакциях организма, журн. Выш. нерин. деят., т. 2, в. 4, стр. 547—560, 1925.
8. Акопян С. А., О роли высшей нервной деятельности в реакциях организма на кровопускание и переливание крови. Научная сессия по вопросам высшей нервной деятельности, тезисы докладов. Ереван, 1953.
9. Акопян С. А., Погосян А. С., Пашицян Э. Р., Электрокардиографические исследования при анемиях и условнорефлекторном гемотрансфузионном шоковом состоянии. В трудах Ин-та гематол. и перел. крови, труды, т. 6, Ереван, стр. 75—88, 1954.
10. Самцов В. А., О некоторых моментах, определяющих чувствительность животного к введению несовместимой крови. Дисс. докт., Уфа, 1944.
11. Петров И. Р. и Богомолова Л. Г., О значении сенсibilизации организма в развитии осложнений при переливании крови. Хирургия, 6, стр. 40, 1938.
12. Розанова Н. С., Переливание крови в условиях сенсibilизации. Совр. пробл. гемат. и перелив. крови, вып. 24—25, М., АНН, 1948.
13. Марчук П., Измерение реактивности организма при переливании крови. Медич. журнал, т. 8, в. 1, стр. 117, 1938.