

В. Л. ЛЕВИН

**НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ СТРИХНИНА
НА ИЗОЛИРОВАННЫЕ ТКАНИ И ЦЕЛЫЕ ОРГАНИЗМЫ САМЦОВ
И САМОК ГРЫЗУНОВ**

(Представлено академиком К. М. Быковым 28 II 1951)

В последние годы работами П. Г. Светлова и других авторов (12-19, 1, 3-5, 9) установлено, что в животном и растительном мире особи мужского пола обладают большей неспецифической чувствительностью к разнообразным внешним факторам. Большая стойкость самок возникла, как видно, на самых ранних ступенях формирования половых различий, являясь важным свойством в обеспечении сохранения и развития вида. Разнице в чувствительности целых организмов соответствует и разница в чувствительности их тканей (14-17, 3, 5). Предполагается, что в основе этого лежит разница в обмене веществ в клетках самцов и самок.

В сообщении (5) было высказано предположение, что обнаружение агентов, к которым более чувствительны не самцы, а самки (или их ткани), поможет ближе подойти к существу исследуемого вопроса. Из работы А. М. Русанова (11) известно, что самки грызунов при инъекциях стрихнина погибают раньше, чем самцы. Поэтому представлялось интересным исследовать действие стрихнина на ткани самцов и самок *in vitro*.

По описанной ранее (5) методике исследовалась чувствительность клеток десцеметова эпителия самцов и самок крыс и мышей различного возраста. После воздействия растворами стрихнина кусочки роговицы (опыт) прокрашивались в растворе витального красителя нейтральный красный и сравнивались под микроскопом с кусочками той же роговицы, прокрашенными в тех же условиях, не подвергавшимися воздействию стрихнина (контроль). Способ отложения красителя клетками служил критерием их физиологического состояния (8).

Если стрихнин ввести в тело крысы в количестве, составляющем около 0,0003% ее живого веса, то животное погибает в судорогах через 20—25 мин. После 15—20 мин. пребывания роговицы взрослых крыс * в 0,2% растворе стрихнина *in vitro* удается наблюдать в клетках десцеметова эпителия лишь первые отклонения от картины нормального гранулообразования. В большинстве описанных в литературе случаев клетки после альтерации какими-либо агентами обнаруживают уменьшение гранулообразования и усиление диффузной окраски, что является одним из показателей нарастания состояния паранекроза (8).

* Десцеметов эпителий мышцы несколько более чувствителен к стрихнину. Десцеметов эпителий молодых животных менее чувствителен к стрихнину *in vitro*, чем у взрослых.

После воздействия вышеуказанными дозами стрихнина, являющимися для клеток десцеметова эпителия физиологически слабыми, припороговыми дозами, наблюдается не ослабление, а усиление гранулообразования. После более интенсивного воздействия усиление весьма значительно по сравнению с клетками контрольных кусочков (см. рис. 1). Диффузной окраски при этом нет. После еще более интенсивного воздействия (например, 60 мин. в 0,3% растворе) гранулообразование происходит уже не столь обильно, хотя и обильнее, чем в контроле. Образуются и более мелкие гранулы и более крупные («кляксы») на

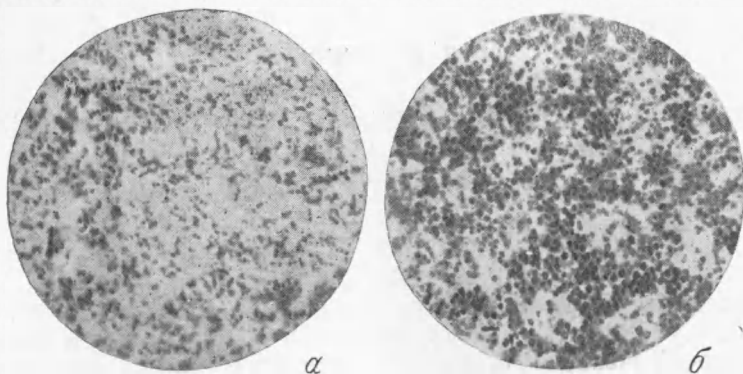


Рис. 1. *а* — картина обычного гранулообразования в клетках десцеметова эпителия крысы. Нейтральный красный 0,02%, 30 мин. *б* — окраска в тех же условиях после 40 мин. пребывания в 0,2% растворе стрихнина. Микрофотография. $\times 600$

фоне нарастающей диффузной окраски. По мере усиления альтерации стрихнином возникают все более резкие паранекротические картины. В наших опытах 1,0% раствор стрихнина за 90 мин. приводил к необратимому повреждению, к смерти, клеток десцеметова эпителия.

Таким образом, при воздействии стрихнином четко заметны две фазы реакции ткани. После воздействия *in vitro* малыми дозами стрихнина клетки десцеметова эпителия воспринимают нейтральный красный гораздо скорее, чем контрольные, и образуют гранулы в большем количестве. По мере возрастания интенсивности воздействия гранулообразование достигает максимума, после которого начинают возникать типичные паранекротические картины.

В последнее время в литературе все чаще встречаются указания на факт усиления гранулообразования в клетках во время альтерации или после нее (^{2, 4, 6, 7, 10, 20, 21}). Это явление имеет место только при физиологически слабых воздействиях; оно предшествует ослаблению гранулообразования и наступлению обычных паранекротических картин. При воздействии стрихнина на клетки десцеметова эпителия *in vitro* фаза усиления гранулообразования проявляется особенно ярко. При этом возникает какое-то особое функциональное состояние ткани, отличающееся большей интенсивностью тех элементарных физиологических процессов в клетке, которые обеспечивают тот или другой уровень гранулообразования. А. Д. Троицкая (²⁰) описывает усиленное гранулообразование в клетках кожи кролика после воздействий химическими веществами и, параллельно с этим, повышенную резистентность этих клеток к неспецифическим раздражителям. Поэтому можно предполагать, что и в наших опытах физиологически слабые дозы стрихнина переводят ткань на какой-то новый физиологический уровень, характеризующийся не только большей интенсивностью

процессов, обеспечивающих гранулообразование, но и большей резистентностью ткани. Этим и можно объяснить столь «пологое» действие стрихнина, такой большой диапазон интенсивностей воздействия от первого ответа клетки до наступления необратимых изменений.

Большие концентрации стрихнина вызывают вторую фазу паранекротических изменений, характеризующуюся подавлением функции гранулообразования.

В каждом опыте одновременно и совместно участвовали кусочки роговицы самца и кусочки роговицы самки, т. е. опыты были парными. Животные были одного помета и выращивались в одинаковых условиях. Если пара кусочков роговицы до окраски находилась только в физиологическом растворе, то картины гранулообразования в клетках десцеметова эпителия самцов и самок ничем не отличались друг от друга. После же воздействия стрихнином *in vitro* пары образуют гранулы по-разному. Если стрихнин вызывает первую фазу реакции ткани, то в 83% опытов с мышами и в 88% опытов с крысами клетки десцеметова эпителия самца содержали в себе больше гранул и гранулы эти были несколько крупнее, чем в клетках самки. Если же стрихнин вызывает вторую фазу реакции, то в 90% опытов с мышами и в 80% опытов с крысами клетки десцеметова эпителия самца обнаруживали более глубокие картины паранекроза.

Подбирая различные концентрации и время экспозиции в растворе стрихнина, можно убедиться, что усиленное гранулообразование и более глубокие картины паранекроза обнаруживаются в десцеметовом эпителии одного и того же партнера. В большинстве случаев более глубокое отклонение от контрольной картины наблюдалось в клетках самца.

Таким образом, говоря о большей чувствительности тканей самцов, следует иметь в виду не только большую их «повреждаемость» при больших дозах воздействия, но и более быструю их реакцию в ответ на минимальные степени альтерации по сравнению с тканями самок.

Результаты парных опытов (независимо от того, на одной или на обеих фазах наблюдалось отклонение) сведены в табл. 1.

Таблица 1

	Число опытов	Нет разницы	Более глубокое отклонение от нормы наблюдалось				m	D $P_{\text{♂}} - 50\% \pm 3m$
			в клетках самцов		в клетках самок			
			число опыт.	$P_{\text{♂}}$ в %	число опыт.	$P_{\text{♀}}$ в %		
Мыши	19	2	14	82,3	3	17,7	9,2	$32,3 \pm 27,6$
Крысы	30	4	22	84,6	4	15,4	7,1	$34,6 \pm 21,3$

Клетки десцеметова эпителия самцов *in vitro* по отношению к стрихнину, так же как и по отношению к другим факторам, оказались более чувствительны, чем клетки этой ткани самок.

Как понять наличие большей чувствительности самок к инъекции стрихнина (^{11, 22}) * и большей чувствительности к стрихнину тканей самцов?

Стойкость живой системы (т. е. организма, ткани) определяется не только высотой порога этой системы, но и возможностями репара-

* Собственные опыты по инъекции стрихнина мышам не дали достоверной разницы в чувствительности обоих полов.

ции отклонений, возникающих при действии неблагоприятных внешних факторов, и скоростью такой репарации.

У низших организмов большая стойкость самок связана прежде всего с большей стойкостью их тканей. У высших организмов, кроме этого сохраняющегося свойства, стойкость организма в отношении неблагоприятных внешних факторов будет определяться его нервной системой. Но стойкость организма будет обеспечиваться не инертностью, а быстротой реагирования, высокой чувствительностью его нервной системы.

Стрихнин является ядом, специфичным для нервной системы позвоночных животных. Это значит, что в силу обменных, физико-химических и морфологических особенностей элементов нервной системы последняя реагирует на очень небольшие дозы стрихнина. Для других органов и тканей этого организма такие дозы стрихнина лежат ниже порога. Однако при каких-то значительных дозах стрихнин может непосредственно действовать и на эти органы и ткани. В последнем случае мы будем говорить о неспецифическом действии стрихнина на ткань. При инъекции стрихнин вызывает быструю смерть в дозе порядка нескольких десятитысячных процента веса тела мыши. Реакцию же клеток десцеметова эпителия *in vitro* можно заметить лишь при употреблении концентраций в тысячи раз больших. В целом организме стрихнин как специфический агент, действуя на нервную систему, выявляет большую чувствительность нервной системы (а следовательно, и всего организма) самок. Действуя же *in vitro* на клетки десцеметова эпителия, стрихнин, как и любой другой неспецифический агент, выявляет большую чувствительность „соматических“ тканей самцов.

На основании вышеизложенных опытов и литературных данных возможно высказать предположение, что у самок высших животных имеются, по крайней мере, два физиологических механизма, направленных на обеспечение большей стойкости их в борьбе с неблагоприятными внешними условиями: высокая реактивность их нервной системы и большая стойкость «соматических» тканей.

У циклопов (¹⁷) нервная система не обладает повышенной специфической чувствительностью к стрихнину и он, действуя как неспецифический фактор, выявляет большую чувствительность мужских особей, так же как ряд других агентов у большого числа видов животного и растительного мира.

Поступило
6 III 1951

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Е. А. Вальштрем, ДАН, 69, № 5 (1949). ² В. И. Григорьева, ДАН, 74, № 4 (1950). ³ Г. П. Короткова и И. В. Шиффер, ДАН, 71, № 2 (1950). ⁴ М. А. Котляревская и В. Б. Болдырев, Сборн. Морфология автономн. нервн. системы, 1939, стр. 79. ⁵ В. Л. Левин, ДАН, 66, № 4 (1949). ⁶ П. В. Макаров, Арх. анат., гист. и эмбр., 15, № 4 (1936). ⁷ Р. С. Мучник, Уч. зап. Укр. ин-та глазных болезней, 1, 59 (1949). ⁸ Д. Н. Насонов и В. Я. Александров, Реакция живого вещества на внешние воздействия, М.—Л., 1940. ⁹ В. Н. Наугольных, ДАН, 57, № 4 (1949). ¹⁰ С. Н. Романов, Журн. общ. биол., 10, № 2 (1940). ¹¹ А. М. Русанов, Журн. фармакол. и токсикол., 12, в. 4 (1949). ¹² П. Г. Светлов, ДАН, 41, № 8 (1943). ¹³ П. Г. Светлов, ДАН, 41, № 9 (1943). ¹⁴ П. Г. Светлов, ДАН, 48, № 5 (1945). ¹⁵ П. Г. Светлов и О. В. Чекановская, ДАН, 46, № 7 (1945). ¹⁶ П. Г. Светлов и О. В. Чекановская, Изв. АН СССР, сер. биол., № 2 (1949). ¹⁷ П. Г. Светлов и М. В. Иванова, ДАН, 68, № 6 (1949). ¹⁸ П. Г. Светлов и М. Г. Светлова, ДАН, 70, № 4 (1950). ¹⁹ П. Г. Светлов и М. Г. Светлова, ДАН, 70, № 5 (1950). ²⁰ А. Д. Троицкая, Экспер. и клин. исслед. Ленингр. кожно-венерол. ин-та, 7 (1949). ²¹ Б. П. Ушаков, Уч. зап. ЛГУ, биол. сер., 99, в. 16 (1949). ²² С. F. Poe, I. F. Suchy and N. F. Witte, Journ. Pharm. and Exp. Therap., 58 (1936).