



Гипотеза

Кандидат биологических наук

Б.В. Рубцов

Раствор № 549

В истории отечественной медицины имеются достижения, которые не получили признания, несмотря на их значимость, а по прошествии десятилетий об их существовании и вовсе забыли. Одной из причин такой забывчивости — внеплановость, индивидуальность этих разработок, а в таком качестве они не могли стать в СССР достоянием широкой научной общественности.

Однако появление Интернета продемонстрировало, что «рукописи не горят». Сведения о подобных достижениях, сохранившиеся в воспоминаниях людей, рукописных материалах и диссертациях, в единичных экземплярах истлевающих на полках библиотек, стали общедоступными. Одна из таких работ — труд врача и ученого Александра Святославовича Самохоцкого.

Этапы работы

Не буду повторять то, что сказано в предыдущей статье Л. Стрельниковой. Моя задача — подробнее рассказать о сути научной работы Самохоцкого.

После окончания медицинского института он стал хирургом. В годы Первой мировой войны служил в госпиталях, где получил большой опыт лечения гнойных ран и послеоперационных осложнений. В те годы арсенал доступных антисептических средств был невелик — сульфаниламиды и антибиотики еще не были открыты, и для профилактики и лечения гнойных ран использовали в основном йод, карболку и спирт. Их применение не давало должного эффекта, соответственно смертность была крайне высокой.

Самохоцкий еще на фронте задумался о поиске альтернативных способов лечения гнойных ран и послеоперационных осложнений. Он обратил внимание на старинный способ лечения ран с помощью дубильных растительных веществ (танинов). При обработке ран танинами на поверхности поврежденных тканей образуется пленка из коагулированных белков, которая защищает рану от проникновения бактерий и подавляет их размножение.

После окончания Первой мировой и Гражданской войн, в 1923 году, в Одесском медицинском институте Александр Святославович начал инициативные экспериментальные исследования и практическое применение танинов разных растений для лечения ран. Результаты были удовлетворительные только в случае поверхностных повреждений. Лечение же глубоких ран и воспалительных процессов требовало глубоких инъекций растворов танинов. Однако они сопровождались развитием болевого шока и не оказывали заметного лечебного действия.

Неудача не остановила Самохоцкого, а дала пищу для осмысления результатов и поиска других веществ, обладающих дубящими свойствами. Теория действия дубящих веществ на животные ткани к тому времени уже имела. Ее использовали для разработки технологий дубления кожи в кожевенной промышленности. Из этой литературы Александр Святославович почерпнул, что кроме дубления с использованием растительных дубящих веществ, называемого «красным дублением», есть технология, при которой в качестве дубящих веществ используют хромокалиевые квасцы — «хромовое дубление».

Соответственно следующий этап работы был посвящен изучению действия хромокалиевых квасцов и других дубящих минеральных веществ на заживление ран. В результате многолетней работы Самохоцкий создал многокомпонентный базовый раствор, на основе которого можно было делать разные варианты, вводя дополнительные добавки. Выбор тех или иных компонентов Самохоцкому диктовали его теоретические представления о механизме развития деструктивной



Антисептики

В народной медицине в течение нескольких столетий для антисептики использовали мирру, ладан, ромашку, полынь, алоэ, шиповник, самогон, мед, серу, керосин и др. Однако лишь в середине XIX века начались целенаправленные поиски и создание антисептиков, в первую очередь — для хирургии. Сегодня известно огромное количество антисептиков, которые разделены на 17 групп.

ГРУППА ГАЛОИДОВ (йод, йодиол, йодонат и йодопирон, повидон-йодин, раствор Люголя, хлорамин Б)

СОЛИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ (сулема, оксицианид ртути, нитрат серебра, протаргол, колларгол, оксид цинка)

СПИРТЫ (в том числе этиловый спирт)

АЛЬДЕГИДЫ (формалин, лизол)

ФЕНОЛЫ (карболовая кислота, тройной раствор)

КРАСИТЕЛИ (бриллиантовый зелёный, метиленовый синий)

КИСЛОТЫ (борная, салициловая)

ЩЕЛОЧИ (нашатырный спирт)

ОКИСЛИТЕЛИ (перекись водорода, перманганат калия)

ДЕТЕРГЕНТЫ (хлоргексидина биглюконат, церигель, дегмин, дегмицид)

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА (фурацилин, лифузол, фурадонин, фурагин, фуразолидон).

ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА (нитроксолин, энтеросептол, интестопан).

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА (диоксидин).

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОИМИДАЗОЛА (метронадозол)

ДЕГТИ, СМОЛЫ (дёготь берёзовый, ихтиол, нафталин)

АНТИСЕПТИКИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (хлорофиллипт, бализ, календула)

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ (бисептол, этазол)

воспалительной реакции и способах ее подавления. В целом работа была закончена к 1935 году.

Кандидатскую диссертацию Александр Святославович защитил только в 1946-м году, когда ему было уже 56 лет. Она имела удивительное по широте научного охвата название: «Определение лечебных закономерностей». Защита диссертации сопровождалась бурными аплодисментами аудитории и получила лестные отзывы оппонентов. Поэтому вызывает недоумение, что полученные результаты не были востребованы практической медициной, а в дальнейшем были преданы забвению.

Эта работа, по-видимому, — единственный подробный источник информации о достижениях Александра Святославовича.

Содержание работы

Знакомясь с диссертацией Самохоцкого, поражаешься объему проделанной работы. Так, разработка оптимального состава лечебных растворов хорошо иллюстрируется их порядковыми номерами: растворы № 476, № 510 и, наконец, финальный раствор № 549.

Объем биологических экспериментов также обширен. Лечебное действие растворов и их отдельных компонентов оценивалось на различных моделях не инфицированных и инфицированных ран. Эксперименты проводились на крысах, кроликах и собаках. В микробиологических экспериментах были исследованы бактерицидные и бактериостатические свойства лечебных растворов.

Наиболее значимая часть работы связана с успешным клиническим применением препарата: описаны многочисленные случаи лечения гангренов, незаживающих трофических язв, применения после операций по иссечению грыжи, удалению аппендицита, устранению кишечной непроходимости.

Препарат успешно применяли для лечения различных инфекционно-воспалительных процессов (сепсиса, тяжелых случаев дизентерии и кишечного лямблиоза), а также для лечения онкологических заболеваний, астмы, эпилепсии и кровоточащей раны у больного гемофилией.

Опыт применения препарата не исчерпывается описанными в работе случаями. По словам Самохоцкого: «Приведенные истории болезней охватывают только незначительную часть наблюдений этого периода. В действительности в этот срок случаев спонтанной гангрены было около 120. Заболевания желудочно-кишечного тракта, септические процессы, хронические головные боли, невриты, невралгии и ряд других болезней также были объектами наблюдений. Наблюдения велись с 1933 г. по 1938 г. и охватили свыше 450 случаев».

Как видно из приведенных примеров, пациентами Александра Святославовича обычно становились безнадёжные, а также находящиеся в критическом состоя-

нии больные, лечение которых стандартными методами не принесло успеха. У тех, кого лечили раствором № 549, быстро улучшалось самочувствие: уменьшались боли, снижалась интенсивность воспалительных реакций, активировались процессы восстановления тканей. И все завершалось стремительным выздоровлением. Об эффективности данного препарата можно судить по выписке из протокола заседания конференции хирургических клиник Одессы в 1937 году: «В обеих клиниках данные методы применялись в большинстве случаев после безрезультатного лечения и дали положительные результаты. Некоторые больные из этого цикла наблюдений были в совершенно безнадежном состоянии...»

Обращает на себя внимание то, что причину возникновения патологического процесса Александр Святославович никогда не анализировал и не учитывал. Способ лечения позиционировался как чисто патогенетический, вне зависимости от этиологического фактора. Но мы при оценке этих результатов должны учитывать, что наиболее частыми причинами возникновения этих заболеваний становятся инфицированные травмы, тромбозы, рожистые воспаления, облитерирующие эндартерииты, тяжелые формы диабета, разнообразные инфекционные поражения органов. Надо полагать, что все эти случаи встречались в клинической практике Самохоцкого, однако, в независимости от причины возникновения заболевания, везде был достигнут отличный терапевтический результат.

Особого внимания заслуживает серия операций, проведенных с умышленным пренебрежением правилами асептики и антисептики и последующим применением раствора № 549. Следует помнить, что в те годы неукоснительно соблюдались строжайшие меры асептики и антисептики, ведь антибиотиков не было. Но уверенность Самохоцкого в эффективности препарата была столь высока, что позволила провести эти операции под наблюдением специальной медицинской комиссии.

Вот как сам автор описывал условия проведения этих операций: «...операции проводились в общей операционной. Руки не мылись и не обрабатывались стерилизующими растворами. Операционные инструменты, тампоны и перевязочные материалы не стерилизовались. Операционное поле ничем не обрабатывалось и простынями не закрывалось. В качестве шовного материала использовались обычные катушечные белые нитки № 40 и № 10. При случайном падении инструментов на пол они использовались дальше без обработки». Во время операции раствор № 549 применяли местно, а после операции его вводили внутривенно в объеме 2–4 мл в течение 5–6 дней.

Чрезвычайно интересны случаи лечения онкологических больных, правда — единичные: рака легкого, рака нижней трети пищевода и лимфогранулематоза. Эта работа была начата незадолго до войны, что не дало возможности автору наблюдать отдаленные ре-

зультаты его терапии. Однако даже промежуточные результаты лечения злокачественных опухолей можно назвать удивительными или даже — фантастическими. У всех трех больных наблюдалась регрессия опухолей, и они были выписаны из клиники.

Гипотеза Самохоцкого о механизме лечебного действия его препарата

На определенном этапе работы было сделано важное наблюдение; оказалось, что наружное применение раствора № 549 оказывало не только местный лечебный эффект, но также вызывало заживление травм на участках тела, удаленных от основного места применения раствора. Стало понятно, что раствор № 549 способен оказывать дистанционное, генерализованное воздействие на организм. Поэтому Самохоцкий исследовал системное действие препарата при его внутривенном введении. Полученные результаты превзошли ожидания. Оказалось, что препарат, введенный внутривенно, работал даже лучше, чем при местном применении.

Дистанционный механизм лечебного действия раствора требовал своего объяснения. Самым простым было предположить, что раствор обладает сильными антисептическими свойствами, что и было проверено на культурах возбудителей брюшного тифа, паратифа А и В, стафилококка, стрептококка, кишечной палочки. Однако оказалось, что ни бактерицидным, ни бактериостатическим действием препарат не обладает. Более того, сам раствор № 549 оказался нестерильным, однако его внутривенное введение экспериментальным животным и пациентам никогда не вызывало инфекционных процессов.

Таким образом, в эксперименте и при практическом применении раствора № 549 были продемонстрированы четыре его свойства: а) мощное лечебное действие; б) универсальность лечебного действия, выражающегося в его независимости от этиологического фактора, вызвавшего заболевание; в) дистанционное (системное) действие препарата; г) отсутствие у препарата антисептических свойств.

Наблюдения за динамикой лечебного действия раствора № 549 привели Александра Святославовича к выводу о том, что его препарат не только подавляет воспалительные реакции и тем самым препятствует гибели поврежденной ткани, но также стимулирует ее восстановление.

Сочетание всех полученных фактов позволило Самохоцкому заключить, что его препарат воздействует не на инфекционный фактор, вызвавший заболевание, а на физиологический механизм течения болезни, то есть на ее патогенез.

Уровень развития биологических наук в те годы, в частности — иммунологии, не позволял сформулировать хорошо обоснованную гипотезу о молекулярном механизме действия препарата. Александр Святос-



Антибиотики: долгий путь открытия

Древний Египет, Китай и Индия. Плесневелый хлеб прикладывали к ранам и гноям. Но, разумеется, о содержании антибиотика в зеленой плесени не знали.

1873 год. Русский врач А.Г. Полотебнов опубликовал труд «Патологическое значение зелёной плесени» о ее действии на гнойные раны и язвы.

1895 год. Итальянский врач Винченцо Тиберио опубликовал работу об антибактериальной силе вытяжки из плесени.

1896 год. Итальянский врач и микробиолог Бартоломео Госо выделил из плесени на испорченной кукурузе первый антибиотик — микофеноловую кислоту, активную против возбудителя сибирской язвы.

1897 год. Французский военный врач Эрнест Дюшен обнаружил, что плесень рода *Penicillium* разрушает палочку брюшного тифа.

1904 год. Русский ученый М.Г. Тартаковский сообщил, что вещество, выделяемое зелёной плесенью, подавляет возбудителя куриной холеры.

1913 год. Американские ученые Карл Альсберг и Отис Фишер Блек выделили из *Penicillium puberulum* субстанцию с противомикробными свойствами (это была пеницилловая кислота).

1928 год. Александр Флеминг выделил пенициллин. Однако вещество оказалось очень нестойким и разрушалось даже при кратковременном хранении.

1938 год. Говард Флори и Эрнст Чейни из Оксфордского университета решили проблему устойчивости, получив соль пенициллиновой кислоты. Производство этого лекарства началось в 1943 году.

1942 год. Микробиолог Зинаида Ермольева получила первый советский антибактериальный препарат под названием «Крустоцин».

лавович сделал попытку связать действие своего препарата с его способностью химически связывать молекулы белков, то есть уплотнять ткани в патологическом очаге (в терминах тех лет — адстрингирующее действие). Однако такая логика разбивалась о факт дистанционного действия препарата. В отличие от действия препарата при его местном применении невозможно было объяснить, как химически высокоактивные соединения, введенные в кровь, которая представляет собой концентрированный раствор белков, достигают патологических очагов. Очевидно, что «дубящие» компоненты раствора № 549 провзаимодействуют с белками крови раньше, чем достигнут места назначения. Невозможность объяснить лечебный эффект препарата его прямым действием на патологический очаг побудила Самохоцкого искать другие механизмы.

В первой половине XX века в медицине была широко распространена теория «нервизма», которая объясняла многие физиологические процессы рефлекторным влиянием нервной системы на жизнедеятельность органов и тканей. В соответствии с этой теорией Александр Святославович полагал, что компоненты его препарата действуют на гипотетические рецепторы, находящиеся в стенках кровеносных сосудов. В результате такого взаимодействия формируется рефлекторный управляющий ответ нервной системы, изменяющий физиологическое состояние организма таким образом, что в патологических очагах развивается противовоспалительная реакция и активируются восстановительные процессы.

Самохоцкий затратил много усилий, чтобы обосновать свою гипотезу. Он показал, что у больных разнообразными инфекционно-воспалительными заболеваниями изменен окислительно-восстановительный потенциал и нарушен баланс ионов натрия и калия в крови, то есть величины этих параметров выходят за пределы их физиологических норм. Применение лечебных растворов с повышенным содержанием тех ионов, которые вышли за пределы физиологической нормы, нормализовало ионный баланс. Одновременно улучшалось состояние больного.

Критический анализ этих результатов вызывает сомнение в правильности их интерпретации. Нормализацию ионного баланса можно рассматривать не как первый этап механизма действия раствора № 549, а как один из результатов его лечебного действия, реализуемого другими путями. Соответственно и механизм лечебного действия препарата необходимо объяснить с других позиций.

Иммунологическая гипотеза механизма действия раствора № 549

С позиций современной биологической науки предположения Самохоцкого, постулирующие главенствующую роль нервной системы в механизме действия его препарата, не выглядят убедительными. Сегодня

известно, что нервная, эндокринная и иммунная системы управляют физиологическими процессами организма, тесно взаимодействуя, даже появился термин: нейроиммуноэндокринная регуляция. Несмотря на эту взаимосвязь, иммунная система имеет высокую степень автономности и способна сама распознавать иммунотропные стимулы и формировать на них адекватный ответ. Соответственно появляется возможность сформулировать иммунологическую гипотезу, которая объяснит, как действует препарат.

Известно, что любой инфекционно-воспалительный процесс сопровождается появлением в воспалительном очаге ,окружающей его тканевой жидкости, а затем и в крови чужеродных или собственных, патологически измененных белков, полисахаридов и т. п. — так называемых антигенов. Завершение инфекции, воспаления или другого патологического процесса прямо зависит от силы реакции иммунной системы на эти антигены. Если антигены имеют низкую иммуногенность, то есть вызывают слабую иммунную реакцию против себя, то воспалительный процесс переходит в хроническую форму.

Известно, что способность антигенов вызывать иммунный ответ прямо пропорциональна размерам их молекулы. Антигены, имеющие молекулярную массу меньше 10 000 дальтон, обладают слабой иммуногенностью или не обладают ею вовсе. Если такие антигены химически соединить с крупной молекулой, то их иммуногенность многократно возрастает. Такое свойство антигенов широко используется при изготовлении вакцин, в состав которых кроме антигена часто входят органические или минеральные компоненты, сорбирующие на себе молекулы антигенов или связывающие их между собой. Тем самым достигается высокая иммуногенность и соответственно высокая протективная активность вакцин.

В состав раствора № 549 Самохоцкий включил хромовые и алюминиевые квасцы, которые обладают способностью сшивать между собой белковые молекулы, взаимодействуя своими гидроксильными группами с amino- и карбоксильными группами белков. Логично предположить, что при введении такого раствора в кровь больного присутствующие в ней антигены будут связываться между собой либо с белками крови. В первом случае молекулярная масса антигенов должнакратно возрасти, а во втором случае они станут выполнять роль антигенных детерминант крупных белковых молекул. И в том, и в другом случае их иммуногенность должна заметно возрасти.

Если увеличится иммуногенность антигенов, то неизбежно усилится иммунный ответ против них. Такой механизм напоминает классический процесс иммунизации какой-либо вакциной. Отличие состоит в том, что в случае обычной вакцины больному вводят специально приготовленный специфический антиген, а при применении препарата Самохоцкого высокоиммуногенный антиген формируется непосредственно в крови боль-

ного из присутствующих там слабых антигенов. Такой способ «иммунизации» позволяет усилить иммунные реакции организма именно против тех чужеродных или собственных патологически измененных антигенов, которые присутствуют в организме больного.

Таким образом, предлагаемый механизм лечебного действия препарата Самохоцкого можно назвать внутренней (эндогенной) вакцинацией, а сам препарат — «эндогенной аутовакциной», то есть вакциной, которая формирует иммунный ответ организма против патологических антигенов, присутствующих в данный момент в организме больного. Соответственно раствор № 549 можно рассматривать как универсальный противоинфекционный и противовоспалительный препарат.

Заключение

Сегодня медики с тревогой наблюдают, как микроорганизмы приобретают устойчивость ко многим лекарствам. Это связано с широким и не всегда оправданным применением антибиотиков и других противобактериальных средств. В результате растет число людей, страдающих разнообразными хроническими заболеваниями. Такие больные, чтобы облегчить страдания, начинают применять разнообразные противовоспалительные препараты, в том числе — гормональные, из-за чего у них снижается реактивность иммунитета и соответственно — уровень иммунной защиты. Порочный круг замыкается.

Наилучший выход из создавшейся ситуации — специфическая активация иммунного ответа против тех или иных инфекционных агентов. В наше время это достигается созданием противобактериальных и противовирусных вакцин. Этот процесс трудоемкий и дорогой, а применение вакцин иногда сопровождается их вредным побочным действием. Кроме того, поскольку число возбудителей заболеваний исчисляется десятками, то и число вакцин должно соответствовать их числу, но это по понятным причинам — невозможно.

С точки зрения автора статьи, решить эту проблему можно, создав универсальный препарат, усиливающий иммунные реакции организма против поразивших его инфекционных агентов. Реальная возможность создания такого препарата продемонстрирована достижениями Александра Святославовича Самохоцкого, разработавшего «Раствор № 549», который может послужить основой для новых современных универсальных противоинфекционных препаратов.



Зеленый раствор

Самохоцкий обрабатывал воспаленные раны больных зеленоватым раствором из пузырька, который неизменно носил с собой в кармане халата. Почему цвет раствора зеленый?

Любой химик подскажет, что зеленый раствор наверняка содержит соединения трехвалентного хрома. И будет прав. Действительно, Самохоцкий при разработке своих растворов для лечения воспалений использовал теорию и практику хромового дубления кож. Для хромового дубления применяют основной сульфат хрома (III) $\text{Cr}(\text{OH})\text{SO}_4$, который получают из бихромата калия — ярко-оранжевого кристаллического вещества, которое видели студенты в кабинете Самохоцкого. Именно основной сульфат хрома эффективно связывает белковые молекулы между собой, что и должно происходить при дублении. И, согласно гипотезе Б. Рубцова, происходит в крови при внутривенном введении растворов Самохоцкого.

В свой стандартный раствор Самохоцкий также добавлял алюмокалиевые квасцы, которые используют для дубления — «для смягчения». Этот сульфат алюминия-калия, точнее его кристаллогидрат $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ — не новичок в медицине. Его используют для лечения трофических язв и гнойных ран, добавляют в дезодоранты для уничтожения микробов в поту, из него делают антисептическую жидкость Бурова.