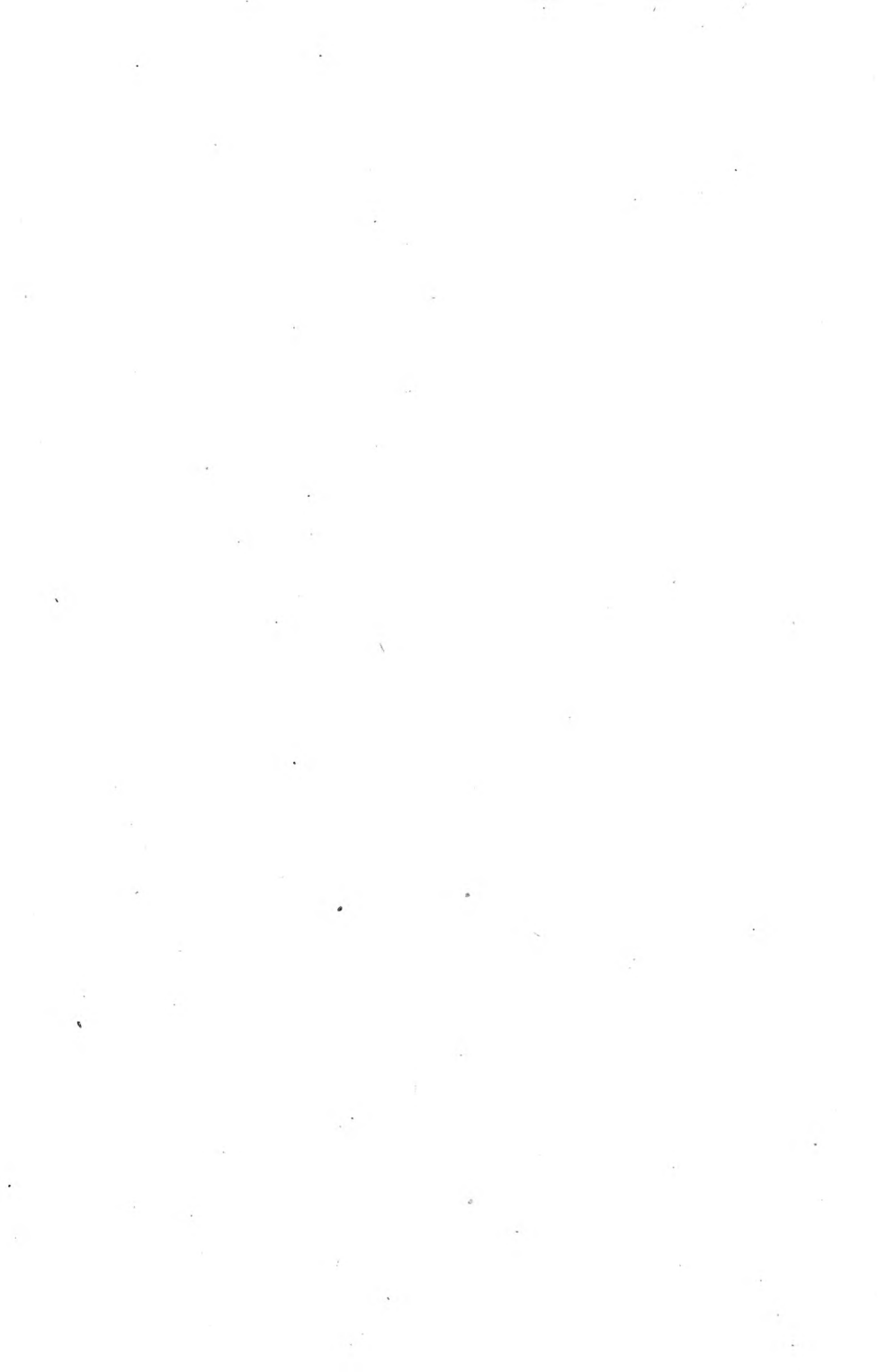


ЛАВ В. ЛОЗИНСКИ

ПРИЛОГ ИЗУЧАВАЊУ ФИЗИОЛОШКОГ
ДЕЈСТВА ЕКСТРАКТА ФИЛАТОВ-ПЛАЦЕНТЕ

(Примљено 8 фебруара 1950 год.)



ПРИЛОГ ИЗУЧАВАЊУ ФИЗИОЛОШКОГ ДЕЈСТВА
ЕКСТРАКТА ФИЛАТОВ-ПЛАЦЕНТЕ

Саопштење III.

Проблем биогеног стимулатора није више нов. У оном смислу и обиму, у коме га нам претставља *Филатов*¹), он је поникао у клиници, где је прошао кроз бројна посматрања резултата пробно-емпиријске примене ткивне терапије и тек касније је продро у експеримент обухватајући многе методе биохемијског и физиолошког испитивања. Али и после више од једне деценије истраживања, природа тог фактора је остала до данас непозната.

У принципу ради се о продуктима метаболизма коренито промењеног сублеталним условима живота једног органског система. Под утицајем тих и таквих услова долази до преформације постојећих — вероватно — ферментних система са настајањем нових система и њихових творевина (*Благовешченски*²). Те супстанце (трансформати) одликују се великом активношћу у стимулацији многих организмових процеса и по каталитичком типу дејства потсећају на ергине — у најширем смислу, ма да се *Филатов* одлучно противи да им припише ферментну природу.

Конкретно, — ако се једно (биљно или животињско) ткиво, издвојено из организма за живота или непосредно после смрти, стави у услове успореног изумирања (обично се служимо са температурама од око $+4^{\circ}\text{C}$) и задржи у тим и таквим условима дуже време (до 30 дана) — у ткиву се формирају супстанце чија се неспецифична активност обелодањује у низу стимулација различитих функција и особина

¹) Филатов: Ткивна терапија, Наркомздрав СССР Медгиз 1945.

²) Наведено по Филатову *op. cit.*

оног организма у који би те супстанции биле евентуално унесене. Служећи се клиничком терминологијом, рекло би се да у првом реду оне стимулирају одбранбене и регенеративне организмове моћи (*Кроненберг*)¹). Видећемо касније да таква генерализација допушта извесна прецизирања²).

*

* * *

Активност биогеног стимулатора изгледа није у правој сразмери са концентрацијом протидних материја у средини у којој је формиран. Низ аргумената као да потврђују ову претпоставку, према којој би се закључило да тај фактор није протидне природе нити је везан за протид:

1) Активност је маркантна и у великим разблажењима матичног раствора (*Филатов*)³).

2) Активност није смањена, а у неким случајевима чак појачана после термичког таложења беланчевина у раствору (*Филатов*)⁴).

3) Активност је марикантна и код екстраката биљних ткива који у норми садрже трагове протида — до 0,06 промила (*Скородинска*)⁵).

3) Активност је маркантна и код екстраката биљних са претходним термичким таложењем (*Кецкаровски* и *Лозински*).

Ове чињенице, као и наглашена термостабилност (*Филатов*, *Нешић*) као да заиста поричу ензиматичну природу биогеном стимулатору, уколико се у ред фермената принципијелно не могу унети супстанции отпорне према температурама термичке стерлизације дужег трајања 2 сата на 120°C (*Нешић*) и неvezане за протид.

Да ли се у појави биогеног стимулатора ради о формирању нових ензимоидних супстанца, или само о активирању већ постојећих система у потенцијалном стању, заиста је

¹) *Kronenberg*: Placental extract for keratitis. *Americ. Journal of Ophthalmology* Vol. 31, № 9, 1948.

²) *Напомена*: Радови на експерименталном изучавању дејства екстракта Филатовплаценте били су предузети у сарадњи са А. Кецкаровским и В. Кортингом, који су израдили два прва саопштења. Она су из техничких разлога остала засад у рукопису.

³) *Филатов*: *op. cit.*

⁴) *Ibid.*

⁵) В. В. *Скородинска*: Терапијски значај лишћа алое (дисертација). Зборник за 70-огодишњицу акад. В. Филатова, Одеса обл. изд. 1946. — на руском.

тешко рећи на основу постојећег материјала, али се аналогично у сваком случају намеће. У том смислу занимљива је хипотеза *Благовешћенског*¹⁾:

„Код животињске и биљне живе ћелије доспевају у услове за које нису прилагођене на основу целокупног тока свог филогенетског развитка, код њих долази до поремећаја у координацији посебних ферментативних процеса. У најједноставнијем случају, наиме код снижавања температуре, термички коефициент ван-т-Хоффа се мења неједнако за хидролитичке и синтетичке процесе с једне стране, за оксидо-редуктивне — са друге. То може да доведе до појаве у ћелији продуката секундарне промене аминокиселина, масних киселина, илцохола и шећера. Те супстанце после повратка условима нормалним за живот ћелија, или код уношења њиховог у други организам, могу да се једине са инертним беланчевинама и да их активизирају, а у случају већ активних фермената — да их дигну на виши енергетски ниво...“

„... Према нашој тачки гледишта, проблем „фактора отпора“ (биогених стимулатора) тиме је сведен на формирање у сублеталним условима супстанца, врло вероватно незасићеног типа, које активирају беланчевинске фероне фермената снижавајући енергију активније оних реакција које оне каталишу, и тиме као да подмлађују ћелије организма“.

Према овоме, а и према клиничким искуствима у можда још већој мери, изгледа да се ради о једном веома снажном фактору, са којим се рукује на приближан начин. Из радова, до којих смо могло доћи за последње две године није се могло видети да се радило са стандардизованим препаратима, нити да је одређена меродавна дозажа и тест. Једино *Кроненберг* даје проценат раствора сувог остка екстракта, справљеног по *Филатов-љевом* принципу, али без примене високе температуре, али и тиме се свакако не даје претстава о релативном потенцијалу екстракта. Методика *Нешића* за справљање »succus placentaе«, у којој екстракциона средина је само вода саме плаценте, такође не може се сматрати за стандардну, јер суви остатак разних серија справљања показивао је разну процентуалну тежинску вредност. Исти је случај и са ултрафилтрираним екстрактом *Кецкаровског* и *Лозинског*. Разумљиво је, да се у ова последња два случаја још мање може говорити о стандарду него у случају методике *Кроненберга*.

Све је то схватљиво из простог разлога што нам нису познате све, или бар маркантније особине екстракта *Филатов-*

¹⁾ Наведено по Филатову *op. cit.*

плаценте, односно биогеног стимулатора, који се у њему наводно налази. И зато нам изгледа да би најпре требало одредити те и такве особине да се искуства не би кретала, као досад, у квалитативном и, углавном, у емпиријском правцу.

Радови у којима овај прилог претставља трећи покусни део, били су предузети са сврхом да се у низу познатих и непознатих особина екстракта *Филатов*-плаценте изнађе једна (или више) довољно маркантна и специфична да би могла да послужи евентуално за касније одређивање теста. Није потребно посебно наглашавати значај таквог одређивања.

*

* *

Из клиничких искустава, нарочито оних који су објавили *Цветојевић* и *Кецкаровски*, изгледало је упадљиво дејство екстракта као стимулатора на нервни систем. Занимљивост тих искустава се појачава изјавом *Филатова* да се „засад не може ништа одређено рећи о улози нервног система у процесу реконвалесценције под утицајем лечења конзервисаним ткивима...“ И пошто се и иначе дејство екстракта, у коме се претпоставља присуство биогеног стимулатора на нервни систем није проучавано експериментално, били смо мишљења да огледи на високо организованим животињама (*Vertebrata*) треба да почну баш на том терену.

*

* *

Огледи су били извођени на Ескулентама третираним плацентраним екстрактима развог порекла, начина израде и потенцијала, и коначно сензибилизованим за светлост помоћу еозина (*Eosin Ciba, wasserlöslich, gelblich*). Упред експерименту одређена је оптимална доза еозина. Гранична доза, још неотровна за животиње у мраку, а летална за њих ако се изложе утицају сунчане светлости, износи 0,02 смм на прам тежине 4%-ног раствора еозина. Све инејекције су вршене помоћу једног Луершприца баждареног до 0,02 смм иглом за хиподермне инјекције у лимфне кесе животиње.

Животиње су узимане робустне и полно зреле, тежине од 65 до 130 грама. Пре почетка огледа су гладовале најмање 10 дана, у току огледа такође нису храњене, држане су свака понасоб у емаљираним посудама са решетком у мало воде смењиване свакодневно.

Хронолошки, оглед је протицао на следећи начин:

Прва серија од 3 животиње (са две контролне) добијала је плацентарни екстракт у току од 5 до 6 дана у дозама од 1,20 ccm и 0,40 ccm плацентарног екстракта израђеног од Кецкаровског и Лозинског и 1,20 ccm »succus placentae« — од Нешића. Пре почетка третмана све су мерене са тачношћу ± 1 грам. После означеног времена третмана екстрактом свих 5 животиња је добило одговарајуће (на грам тежине) дозе раствора еозина и стављено у мрак на 18 сати. После тог времена све животиње су имале изразиту флуоресценцију зенице и равномерно обојен абдомен. Стављене на сунце све су угинуле са јасним знацима централне клонулости, којој је претходила фаза изразите ексцитације. Непосредно пред смрт показивале би стање слично тетаничном („говорничка поза“). Ове опште примедбе, као и већи губитак у тежини и сталног раздражљиво стање животиња третираних екстрактом, вреде за све серије огледа. Услови (бројни) и резултати су дати у табели I.

Табела I.

Ред. број	Количина и врста екстракта	Време третмана	Време умирања	Губитак тежине	Примедба
1	1,20 S. P.	6 дана	18'	12 гр.	веома немиран
2	1,20 E. P.	5 "	45'	8 "	немиран
3	0,40 E. P.	5 "	око 2 ^h	5 "	
4	к о н т р о л а		око 1 ^h	4 "	
5	к о н т р о л а		40'	5 "	
S. P. — „succus placentae“ аутолизиране — Нешић					
E. P. — „extractum placentae“ „ — Кецкаровски и Лозински					

Друга серија од осам животиња била је распоређена на следећи начин:

1) Четири животиње су добијале свакодневно у току 12 односно 11 дана, succus placentae по Нешићу у дозама 0,20; 0,50; 1,30 и 1,50 ccm. Тај succus placentae је био справљен по уобичајеном Филатовљевом поступку са методиком Нешића, тј. плацента је била пре екстрације конзервисана (аутолизирана).

2) Две животиње су добијале succus placentae неаутолизиране, али справљане по истом начину екстракције, у дозама 0,40 и 1,50 ccm.

3) Две животиње контролне.

Трећа серија је уствари поновљени други оглед са 4 животиње по распореду означеном у табели III.

Табела II.

Ред. број	Количина и врста екстракта	Време третмана	Време умирања	Губитак тежине	Примедба
	SPAN				
1	0,20	12	20'	8 гр.	
2	0,50	12	11'	12 "	
3	1,30	11	одмах	14 "	
4	1,50	11	одмах	13 "	
	SPNAN				
5	0,40	10		6 "	жив
6	1,50	11		4 "	жив
7	к о н т р о л а		око 3 ^h	5 "	
8	к о н т р о л а		" 4 ^h	4 "	

SPAN: „succus placentae autolisatae“ — Нешић
 SPNAN: „succus placentae non autolisatae“ — Нешић

Табела III.

Ред. број	Количина и врста екстракта	Време третмана	Време умирања	Губитак тежине	Примедба
	SPAN				
1	0,50	9	15'	10 гр.	
2	1,50	9	одмах	15 "	
	SPNAN				
3	1,50	12		6 "	нађен мртав тек идућег дана
4	к о н т р о л а		око 3 ^h	7 "	

Према овим огледима изгледало би да се активни принцип образован у плацентарном ткиву под утицајем услова означених горе, испољава пре као синергетичар фотодинамичког дејства еозина него као стимулатор одбранбених организмових могућности против једне иоксе нервног система — што би било природно претпоставити према генерализацији особина биогеног стимулатора по *Кроненбергу*, која је изнесена у почетку овог прилога.

С друге стране, познато је да трагови беланчевинских материја укидају, или јако инхибирају фотодинамички ефект еозина. Према томе, ако се узме у обзир високи протидни процент плацентарног сока (по Нешићу), могло би се очекивати да ће се тај ефект еозина укинути, ако не због специфичног утицаја на отпорне моћи организма од стране биогеног стимулатора, а оно бар због беланчевинске компоненте сока (као што се то уосталом види из табл. II ред. бр. 5 и 6;

из табл. III, ред. бр. 3). Међутим инхибициони момент изгледа да је снажно потиснут стимулатором, који је у овим случајевима стимулирао — фотодинамичко дејство еозина. Није можда без интереса напоменути да аналогни синергетички утицај на еозинизирание животиње врши стрихнин. Та претпоставка би се уосталом појачала понашањем жаба за време третмана екстрактима: упадљива преосетљивост и реактивност, а под дејством сунчане светлости — тетаноидна симптоматика у прелеталној фази („говорничка поза”).

Рађено у Физиолошком заводу Природно-математичког факултета у Београду

ЛЕВ В. ЛОЗИНСКИ

ПРИЛОЖЕНИЕ К ИЗУЧЕНИЮ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
ЭКСТРАКТА ПЛАЦЕНТИ ПО ФИЛАТОВУ

(Резюме)

В опытах, чьи результаты приведены, в прилагаемых таблицах, изучалось действие биогенного стимулятора на нервную систему *Ranae esculentae* в фотодинамическом шоке еозина.

Эскуленты третировались длительное время (до 12-ти дней) относительно большими дозами плацентарного экстракта (*succus placentae* — по Нешичу) и затем подвергались фотодинамическому действию еозина.

Из результатов можно вывести заключение, что биогенный стимулятор стимулирует нервную систему таким образом что ускоряет время наступления смерти, и, принимая во внимание еще и постоянное повышение возбудимости и большую потерю в весе у третированных экстрактом, биогенный стимулятор аналогичен в этом и таковом своем влиянии со стрихнинном.

L. LOZINSKI

EFFECTS OF FILATOV'S EXTRACTS
ON EOSIN-SENSITIZED FROGS

(Excerpt)

According to the classical concepts of FILATOV and KRONENBERG with a pretty good deal of probability it could be expected, that treatment of eosin-sensitized frogs with placenta-extracts would inhibit or alterate the well-known phenomena of light-stroke (photoplectic insult). As a matter of fact, the bio-assays done by the author revealed, that injection of FILATOV-extracts into eosin-sensitized and the light-exposed frogs, quite opposite to the introductory assumption, with a fairly degree of certainly leads to an evident shortening of life-time. It is noteworthy, that this effect could only be established, when using FILATOV's-extracts, i. e. 8—25 days autolysed placenta extracts, and were not to be observed, when fresh-placenta extracts were employed. In the latter case, a prolonging of life-time was observable, which in the autor's opinion is due to a simple protein-protective mechanism present in fresh placenta extract.