

ФИЗИОЛОГИЯ

Д. Ф. ПЛЕЦИТЫЙ

**ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ БЕЛЫХ МЫШЕЙ
НА СТОЛБНЯЧНЫЙ ТОКСИН**

(Представлено академиком А. Д. Сперанским 17 VII 1948)

Изучая на протяжении ряда лет, по предложению акад. А. Д. Сперанского, закономерности изменений инфекционного процесса и иммунитета в онтогенезе, мы исследовали возрастные особенности течения экспериментального столбняка.

Литература по этому вопросу очень бедна и ограничивается лишь несколькими разноречивыми указаниями. Первое принадлежит Берингу (6); определяя DLM столбнячного токсина (на 1 кг веса) для молодых и взрослых кроликов, он установил, что молодые животные более чувствительны к токсину, чем взрослые. Нокар и Леклэнш (цит. по Г. П. Сахарову (5)), напротив, не отмечают разницы в чувствительности к столбнячному яду молодых и взрослых животных. И. А. Аршавский (1), экспериментировавший на кроликах, кошках и крысах, обнаружил, что животные в первые дни после рождения неспособны к воспроизведению так называемого местного столбняка и при заражении пороговой дозой токсина отвечают обобщенной реакцией типа mass action. Однако автор не приводит указаний относительно степени чувствительности к столбнячному токсину животных различного возраста.

Работы цитированных авторов не дают, таким образом, возможности сделать какие-либо определенные выводы по интересующему нас вопросу.

Наши опыты проводились на мышах 1-дневного, 5-дневного, 10-дневного и более старшего возраста. Контрольными животными служили взрослые мыши средним весом 17—20 г. В качестве материала для заражения использовался сухой столбнячный токсин серии № 2, полученный нами из ЦИЭМ. Предварительно установленная DLM этого токсина для взрослых мышей была равна 0,00045 мг. Токсин разводился в физиологическом растворе и инъецировался животным в объеме 0,1 мл. Введение токсина всегда производилось в одно и то же место — под кожу правой задней лапы, несколько выше скакательного сустава. Опытные и контрольные мыши заражались одновременно. Наблюдение над зараженными животными велось в течение различного времени — от 10 до 21 дня. Опыты ставились на протяжении года, по мере рождения животных и достижения ими необходимого по условиям опыта возраста. Каждый раз заражалось примерно одинаковое число подопытных и контрольных животных. Однако вследствие того, что некоторое, порой значительное число мышей раннего возраста постоянно уничтожалось самками (эти мыши исключались из опыта), общее число животных в опытных группах было несколько меньшим, чем в контрольных. Всего в работе было использовано более 1000 животных.

В первой серии опытов изучалась реакция на столбнячный токсин новорожденных животных. В опытной группе было 105 мышей. Всем им в день рождения было введено под кожу по 0,00045 мг столбнячного токсина (1 DLM взрослой мыши). В течение периода наблюдения (21 день) погибло 54 мыши, что составляет 51,4%. Ни в одном случае, как у павших, так и у выживших животных, мы не могли отметить никаких признаков местного или общего столбняка.

В то же время почти у всех контрольных взрослых животных, которые были заражены таким же количеством токсина, развился классический столбняк, закончившийся гибелью 116 из 124 мышей (92,5%).

Для выяснения причин значительной смертности подопытных мышей был поставлен специальный контрольный эксперимент, заключающийся в учете «естественной» гибели мышей на протяжении 3 недель со дня рождения.

В созданной для этой цели второй контрольной группе было 87 животных. Вместо токсина им производилась подкожная инъекция в день рождения 0,1 мл физиологического раствора. В течение 21 дня из животных этой группы пало 43 мыши (49,4%). При сравнении выживаемости животных в этой группе и среди подопытных мышей видно почти полное совпадение обеих цифр (48,6 и 50,6%).

Таким образом, высокий процент смертности подопытных мышей не может быть объяснен действием столбнячного токсина, а является результатом «естественной» гибели животных, возможно, связанной с наносимой травмой (укол и введение жидкости) и развивающейся инфекцией.

Для большей ясности приведем сравнительную таблицу заболеваемости и смертности мышей в опытной и обеих контрольных группах (табл. 1).

Таблица 1

	Число животных	Доза токсина в мг	Заболело столбняком в %	В том числе генерализованным столбняком в %	% смертности
Подопытные новорожденные	105	0,00045	0	0	51,4
Контрольные новорожденные	87	—	—	—	49,4
Контрольные взрослые	124	0,00045	96,3	83,9	93,5

Дальнейшей задачей, естественно вытекавшей из установленного факта, было исследование предела резистентности новорожденных мышей к действию столбнячного токсина.

Для этого была поставлена следующая серия опытов: 76 новорожденным мышам было введено в день рождения по 0,0009 мг столбнячного токсина, что соответствует 2 DLM взрослой мыши. Все без исключения зараженные мыши пали в течение 4 дней после заражения. Как и в первой серии, смерти опытных мышей не предшествовало развитие клинических проявлений столбняка. При увеличении количества вводимого новорожденным мышам токсина до 20 и даже 100 и 200 DLM смерть их наступала еще скорее, но симптомов столбняка у животных все же не наблюдалось.

Из 100 контрольных животных (взрослые мыши), зараженных также 2 DLM столбнячного токсина, в течение срока наблюдения (10 дней) пало 95, в том числе в первые 5 дней — 83.

В следующей серии опытов исследовались особенности течения экспериментального столбняка у мышей при заражении их в 5-дневном возрасте. Из 99 животных, которые в этом возрасте были заражены

1 DLM столбнячного токсина, у 90 развилась типичная картина заболевания столбняком. В течение периода наблюдения (21 день) пало 72 мыши (71,7%), в том числе при типичных клинических проявлениях болезни 39. У 25 животных, перенесших заболевание столбняком, смерть наступила в различное время после полного клинического выздоровления. Наконец, 8 мышей пало вообще без развития признаков заболевания столбняком. Считая только павших животных, у 38 мышей был отмечен общий и сегментарный столбняк, а у 26 местный.

Из 100 взрослых контрольных мышей, зараженных таким же количеством токсина, погибло 94, из них 80 при явлениях генерализованного столбняка.

В этой серии был также поставлен специальный контрольный опыт определения естественной гибели мышей. Из 96 мышей 5-дневного возраста, которым вместо токсина был введен физиологический раствор, погибло, не достигнув возраста 26 дней, 41 мышь.

Как видно, смертность мышей в этой группе почти точно равнялась смертности подопытных мышей за вычетом животных, павших при явлениях генерализованного столбняка. Сравнительные результаты данной серии опытов представлены в табл. 2.

Таблица 2

	Число животных	Доза токсина в мг	Заболело столбняком в %	В том числе генерализованным столбняком в %	% смертности
Подопытные 5-дневного возраста	99	0,00045	90	39	71,7
Контрольные 5-дневного возраста	96	—	—	—	42,7
Контрольные взрослые	100	0,00045	97	80	94,0

Далее изучалось течение экспериментального столбняка у мышей 10-дневного возраста. Все 100 подопытных мышей, зараженных в этом возрасте столбнячным токсином в количестве 1 DLM, заболели столбняком. В течение 10 дней при явлениях генерализованного столбняка пало 93 мыши.

В контрольной группе (взрослые мыши), также представленной 100 животными, зараженными 1 DLM токсина, заболело 95 мышей и пало за этот же период (10 дней) 78.

Как видно, в этой серии у подопытных мышей заболевание протекало несколько интенсивнее, чем у контрольных. Показателем этого являлся более высокий процент смертности (особенно в первые дни) у мышей 10-дневного возраста по сравнению со взрослыми. Видимо, количество вводимого животным токсина в этом периоде их развития уже превышало пороговую величину.

Действительно, специальный опыт определения DLM токсина для мышей 10-дневного возраста показал, что она в 3—4 раза меньше дозы, убивающей взрослое животное. Эта разница в общем соответствует весовым различиям между мышами 10-дневного возраста и взрослыми.

Заражение столбнячным токсином мышей более старшего возраста (20—30-дневного) ничего принципиально нового к ранее установленным фактам не прибавило. У мышей этого возраста заболевание протскает очень схоже с течением болезни у взрослых животных.

Анализ развития иммунитета к столбняку у новорожденных животных, зараженных столбнячным токсином, показал, что введение им столбнячного токсина не повышает их резистентности к повторному заражению этим же токсином.

Оставшиеся в живых после заражения 1 DLM токсина 50 новорожденных мышей по достижении ими 21-дневного возраста были вновь заражены 1 DLM столбнячного токсина. У всех без исключения животных развился генерализованный столбняк, закончившийся их гибелью.

Таким образом, наши опыты показали, что новорожденные мыши вследствие недоразвития нервных приборов, при помощи которых осуществляется сложная реакция заболевания столбняком, неспособны к воспроизведению специфической картины болезни и легко переносят количества столбнячного токсина, смертельные для взрослых. Их относительная резистентность к столбнячному токсину в 10—15 раз выше, чем у взрослых мышей. Они неспособны также к восприятию столбнячного токсина как специфического антигенного раздражителя, вследствие чего введение им столбнячного токсина не создает иммунитета к столбняку.

В период между 5—10 днями жизни нервная система мышей приобретает, в интересующем нас отношении, организацию, свойственную взрослым животным. Мыши этого возраста по своему отношению к столбнячному токсину уже мало отличаются от взрослых животных. Остаточные эмбриональные особенности неспецифической тканевой резистентности в этом возрасте также ликвидируются и уступают место иным — опосредованным механизмам защиты.

Установленные нами возрастные особенности реакции животных на столбнячный токсин соответствуют основным закономерностям, найденным при наблюдении онтогенетических изменений нервной деятельности в физиологии.

Они соответствуют также изменениям, которые претерпевает патологический процесс в ходе индивидуального развития животных и при других инфекционных заболеваниях: дизентерии (², ³), оспе, дифтерии, брюшном тифе (⁴) и др. Это дает право оценивать возрастные особенности и этих заболеваний с точки зрения становления нервных функций в онтогенезе.

Институт общей и экспериментальной патологии
Академии медицинских наук СССР

Поступило
9 VII 1948

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ И. А. Аршавский, Тезисы конф. по нервн. троф. ВИЭМ и биол. отд. АН СССР, М., 1941. ² И. А. Аршавский и Е. В. Морачевская, Арх. биол. наук, 61, 2 (1941). ³ Е. С. Кливанская-Кроль, Педиатрия, 2 (1940). ⁴ Н. В. Колпиков, Сб. научн. тр. Крым. мединст., 2, 1945. ⁵ Г. П. Сахаров, О значении возраста в борьбе организма с инфекцией, СПб, 1908. ⁶ E. Behring, в кн. W. Kolle, R. Kraus u. P. Uhlenhuth, Hndb. d. pathog. Mikroorg., 4, T. 2, 1928.

