

Д. Ф. ПЛЕЦИТЫЙ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ СТОЛБНЯК У КРОЛИКОВ И МОРСКИХ СВИНОК В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ОНТОГЕНЕЗА

(Представлено академиком А. Д. Сперанским 9 VII 1948)

В опубликованном ранее сообщении⁽²⁾ были подведены результаты наших наблюдений над течением экспериментального столбняка у мышей в различные периоды их постнатального развития. Нами было установлено, что новорожденные мыши не способны к воспроизведению специфической картины заболевания, вызываемого столбнячным токсином, и безболезненно переносят смертельные для взрослых животных количества этого яда. С возрастом, в периоде между 5—10 днями жизни, в связи с дифференциацией нервной системы, у мышей формируется способность отвечать типичной реакцией на заражение столбнячным токсином, и одновременно снижается противостолбнячная резистентность. Мыши 10-дневного возраста по своему отношению к столбнячному токсину в существенных чертах уже не отличаются от взрослых животных.

Эти наблюдения дали нам право сделать вывод, что характер ответа животного на заражение столбнячным токсином определяется прежде всего возрастом животного, т. е. является функцией развития его нервной системы. Для обоснования этой точки зрения представлялось необходимым провести наблюдения над другими животными, отличающимися от мышей особенностями индивидуального развития в постнатальном периоде.

Соответствующие опыты были поставлены нами на кроликах и морских свинок. Кролики, как известно, подобно мышам, рождаются недоразвитыми. Однако их развитие после рождения происходит относительно быстрее, чем у мышей. Что же касается морских свинок, то и морфологическая и функциональная организация их к моменту рождения почти полностью соответствует организации взрослых животных.

В первой серии наших опытов исследовались особенности течения экспериментального столбняка у кроликов в различные периоды их постнатального развития. Опыты ставились на животных 1-, 5-, 10- и 15-дневного возрастов. Для заражения животных применялся сухой столбнячный токсин серии № 2 ЦИЭМ, смертельная доза которого для взрослого кролика (при подкожном заражении) была равна 30 мышиным DLM на 1 кг веса животного. Определение DLM токсина для кроликов раннего возраста производилось, исходя из этой цифры. Таким образом, величина DLM для новорожденного кролика, весящего в среднем 50—80 г, должна была быть равной 1,5—2 мышиным DLM. Кролики заражались путем подкожной инъекции токсина. Токсин, разведенный в физиологическом растворе, вводился под кожу

правой задней лапы животного в области голени. Одновременно с заражением каждой партии молодых кроликов (одного помета) заразился один взрослый кролик, служивший контролем на неизменность действия токсина. Наблюдения над животными велись на протяжении 3 недель.

Первоначально изучалась реакция на столбнячный токсин новорожденных кроликов (однодневного возраста). В этой группе было 26 животных. Все они спустя 6—18 час. после рождения были заражены 1 DLM столбнячного токсина соответственно их весу. Все животные оказались полностью нечувствительными к этой дозе токсина. Ни в одном случае не было отмечено признаков общего или местного столбняка.

В течение периода наблюдения пало 5 кроликов (2 на второй день после заражения и 3 на третий день), что в общем соответствует цифрам „естественной“ гибели молодняка. Павшие кролики не обнаруживали никаких признаков заболевания столбняком. В то же время у 6 контрольных взрослых кроликов, зараженных также 1 DLM токсина (исчисленной для каждого кролика в отдельности, соответственно его весу), развился генерализованный столбняк, закончившийся гибелью всех животных в течение 10 дней после заражения.

Иная картина наблюдалась при заражении новорожденных кроликов дозой токсина, удвоенной по сравнению с первым опытом. В этом случае все 20 зараженных кроликов пали на протяжении 7 дней после введения токсина. Наибольшая смертность отмечалась на третий день после заражения — в этот день пало 9 кроликов. Однако смерти животных предшествовало лишь весьма незначительное и своеобразное развитие явления столбняка.

Начиная со следующего после заражения дня, у животных отмечалось легкое ослабление подвижности правой задней лапы, в которую вводился токсин. Распространения процесса на другие конечности и мышечные группы туловища не наблюдалось. У животных нельзя было также отметить повышения возбудимости центральной нервной системы, выражающейся, как известно, при столбняке в развитии общих судорог под влиянием даже незначительных внешних раздражений. Четыре взрослых контрольных кролика, зараженных 2 DLM токсина, пали при типичных явлениях общего столбняка в период времени между пятым и седьмым днем после введения токсина.

Далее мы изучали течение столбняка у кроликов 5-дневного возраста. Опыт был поставлен на 22 животных. У 20 кроликов после введения 1 DLM токсина, исчисленной соответственно весу животных (средний вес кролика этого возраста равен 75—100 г), развился более или менее выраженный местный столбняк. Два кролика не заболели. В течение периода наблюдения (21 день) пало 7 кроликов, в том числе на следующий день после заражения — 1, на 3-й день — 2, на 7-й день — 2 и на 17-й день — 2. Из этих 7 кроликов один пал без признаков развития столбняка (смерть животного, как показал вскрытие и бактериологическое исследование, наступила в результате развития септицемии), 2 — по ликвидации явлений местного столбняка и 4 — при явлениях выраженного местного столбняка.

Первые признаки заболевания развивались у животных со 2-го — 3-го дня после введения токсина. Во всех случаях процесс ограничивался поражением правой задней лапы животных и не получал дальнейшего распространения.

В характере местного столбняка обращала на себя внимание следующая особенность. У большинства животных столбняк первоначально развивался в необычной форме, а именно — в форме сгибательной ригидности лапы, в которую был введен токсин. В дальнейшем у части животных сгибательная ригидность переходила в разгибатель-

ную (типичную для столбняка), а у другой части (у 6 кроликов) столбняк оставался „сгибательным“ в течение длительного времени. Местный столбняк сохранялся у 8 кроликов в течение 10 дней, у 2 — в течение 18 дней и у 5 — более 21 дня. Все контрольные взрослые кролики (5 животных), как и в предыдущих случаях, пали при явлениях общего столбняка в течение 10 дней после заражения 1 DLM токсина.

Следующий опыт был проведен на кроликах 10-дневного возраста. Здесь столбняк развился у всех 25 зараженных кроликов, причем у 4 животных были отмечены приступы общего столбняка, возникавшие под влиянием различных тактильных и звуковых раздражений. Так же как и в предыдущем опыте, у значительного числа животных (12 кроликов) местный столбняк протекал в форме сгибательной ригидности пораженной лапы. У 8 кроликов на 14—17-й день после заражения наблюдался переход столбняка на контрлатеральную конечность, что приводило к развитию так называемого „сегментарного“ столбняка. В течение периода наблюдения пало 9 кроликов, в том числе на 3-й день после заражения — 1 кролик, на 6-й день — 1, на 9-й день — 1, на 14-й день — 2, на 16-й — 2 и на 20-й день — 2. В числе павших было 4 кролика, у которых развился „сегментарный“ столбняк. Явления местного столбняка у подавляющего большинства оставшихся в живых кроликов сохранялись до конца периода наблюдения. 5 взрослых контрольных кроликов, так же как и в предыдущем опыте, пали при явлениях общего столбняка в течение 10 дней после заражения 1 DLM токсина.

Последним экспериментом этой серии был опыт заражения кроликов 15-дневного возраста. У 18 из 20 кроликов, зараженных 1 DLM столбнячного токсина, развился типичный общий столбняк, закончившийся гибелью всех животных в срок от 3-го до 9-го дня после заражения. В такой же срок пали и 4 взрослых контрольных кролика, зараженных также 1 DLM токсина (исчисленной соответственно весу).

Приведем в заключение сводную таблицу результатов всех изложенных выше опытов (табл. 1).

Таблица 1

| Кролики | Число кроликов | Доза токсина (в мышьяных DLM на 1 кг веса) | Заболело столбняком | В том числе общим и сегментарным | Пало | % смертности |
|---------------------------------------|----------------|--|---------------------|----------------------------------|------|--------------|
| Новорожденные | 26 | 30 | 0 | 0 | 5 | 19,2 |
| Пятидневного возраста . . | 22 | 30 | 19 | 0 | 7 | 31,8 |
| Десятидневного возраста . | 25 | 30 | 25 | 12 | 9 | 36,0 |
| Пятнадцатидневного возраста | 20 | 30 | 20 | 18 | 18 | 90,0 |
| Контрольные взрослые . . | 23 | 30 | 23 | 23 | 23 | 100,0 |

Оценивая результаты экспериментов этой серии, можно сказать, что они полностью подтвердили ту закономерность, которая была выявлена нами ранее в опытах на мышах.

Во второй серии опытов изучались возрастные особенности реакции на столбнячный токсин морских свинок. В этой серии был поставлен всего один эксперимент на новорожденных животных. Как и в опытах на кроликах, новорожденные и взрослые животные заражались одним и тем же количеством токсина на единицу веса. Предварительно определенная смертельная доза токсина для взрослой мор-

ской свинки, весом в 300 г, оказалась равной 2,5 мышинным DLM. Значение DLM для новорожденных свинок определялось, исходя из веса каждого животного (средний вес новорожденной морской свинки составляет 70—90 г). В опыте было 15 новорожденных морских свинок и 10 взрослых.

Все новорожденные морские свинки, зараженные 1 DLM столбнячного токсина (исчисленной соответственно их весу), пали при явлениях общего столбняка в срок от 2-го до 5-го дня после введения токсина. В этот же срок пали и все контрольные взрослые свинки, также зараженные 1 DLM токсина.

Таким образом, морские свинки оказались способными к восприятию столбнячного токсина как специфического раздражителя с первого же дня жизни. Вследствие этого изучение их отношения к столбнячному токсину в старшем возрасте не представлялось необходимым.

Результаты нашей работы, как нам кажется, дают нам право сделать следующие выводы. Реакция животных на столбнячный токсин определяется степенью развития их нервной системы. Животные, рождающиеся недоразвитыми (мыши, кролики), не способны отвечать специфической реакцией на заражение столбнячным токсином. Вследствие этого они отличаются высокой резистентностью по отношению к этому микробному яду. Их гибель при заражении значительными количествами токсина связана, очевидно, с неспецифическим действием этого вещества, так как специфическая реакция в этих случаях, как правило, не наблюдается. В дальнейшем, по мере развития нервной системы, у этих животных появляется способность к воспроизведению специфической картины заболевания, а в связи с этим снижается и противостолбнячная резистентность. У этих животных первоначально развиваются явления лишь местного столбняка, но со временем появляется способность к воспроизведению и той сложной цепной формы нервного процесса, которая получила наименование общего столбняка. Это, между прочим, говорит против гипотезы, разделяемой еще до сих пор некоторыми авторами, согласно которой общий столбняк объясняется диффузным распространением токсина по центральной нервной системе и является, таким образом, простой суммой местных столбняков.

Животные, рождающиеся с вполне дифференцированной нервной системой (например, морские свинки), по своему отношению к столбнячному токсину уже с первых дней жизни не отличаются от взрослых.

В заключение отметим, что наш фактический материал находится в соответствии с опытными данными, полученными при экспериментальном изучении столбняка в сравнительно-патологическом аспекте¹. Изменения в характере патологического процесса и иммунитета, наблюдаемые при изучении столбняка в онтогенезе, таким образом, как бы рекапитулируют соответствующие изменения, происходившие в филогенезе.

Институт общей и экспериментальной патологии
Академии медицинских наук СССР

Поступило
9 VII 1948

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ И. И. Мечников, Невосприимчивость в инфекционных заболеваниях, М., 1947. ² Д. Ф. Плечитый, ДАН, 62, № 2 (1948).