

А. Я. АЛЫМОВ и Д. Ф. ПЛЕЦИТЫЙ

**ОБ ОДНОМ ИЗ МЕХАНИЗМОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЖИВОТНЫХ К СТОЛБНЯЧНОМУ
ТОКСИНУ**

(Представлено академиком А. Д. Сперанским 7 VII 1949)

1. В связи с успехом сывороточной и вакцинной профилактики столбняка, изучению неспецифической резистентности при этом заболевании в последнее время почти не уделяется внимания. По существу исследование этого вопроса ведется только в лабораториях акад. А. Д. Сперанского. Прежние же работы (соответствующая литература почти полностью приведена в обзорах Т. А. Грасмика (2, 3)) ограничиваются лишь учетом эффективности эмпирически найденных средств неспецифического лечения столбняка без попыток серьезного анализа физиологических механизмов их действия.

Однако далеко не удовлетворительные результаты специфической терапии столбняка заставляют считать изучение неспецифического компонента противостолбнячного иммунитета практически важной и актуальной задачей экспериментальной патологии. Несомненно, что экспериментальное исследование этого вопроса должно быть весьма плодотворным также и для выяснения общих механизмов невосприимчивости животных к инфекционным заболеваниям.

2. В серии работ, посвященных изучению возрастных особенностей реакции экспериментальных животных на заражение столбнячным токсином, нами были вскрыты основные закономерности онтогенетического становления патологического процесса при столбняке, что дало возможность по-новому оценить физиологические механизмы, определяющие развитие этого заболевания (5, 6).

Было высказано и экспериментально обосновано предположение, что сущность действия столбнячного токсина заключается в усилении состояния возбуждения тех элементов центральной нервной системы, которые в момент нанесения специфического столбнячного раздражения оказываются более возбужденными, чем другие (7, 10).

Физиологический смысл этой гипотезы состоит, как это нетрудно видеть, в применении для анализа развития заболевания столбняком закономерностей принципа доминанты, приложимость которых к патологии была установлена А. Д. Сперанским (8, 9).

Созданием необычного очага доминантного возбуждения в спинальных центрах мышц сгибателей конечности нам удалось извратить стандартный характер течения местного столбняка. Вместо развития обычной для столбняка экстензорной ригидности у животных в этих условиях большей частью наблюдалось усиление сгибательной реакции пораженной конечности. При этом, даже в тех случаях, когда животные заражались смертельным количеством столбнячного токсина, генерализации заболевания, как правило, не происходило и патологический про-

цесс в своем внешнем выражении останавливался на стадии местных явлений.

Это последнее обстоятельство и послужило поводом к настоящему исследованию, проводившемуся под руководством акад. А. Д. Сперанского.

3. Прежде всего необходимо было дать количественную характеристику наблюдавшегося феномена. С этой целью первоначально, на большем количестве животных, был вновь воспроизведен основной опыт. 20 подопытным кроликам было введено под кожу подошвенной поверхности левой задней стопы по 1,0 мл скипидара. Через 4—8 дней после этого вмешательства, когда под влиянием развившегося воспалительного процесса в стопе у животных образовывалась сгибательная установка лапы, кролики заражались смертельной дозой столбнячного токсина, который вводился под кожу этой же конечности в области наружной поверхности бедра. Одновременно с заражением подопытных кроликов были заражены 20 контрольных кроликов. У 19 из этих последних развился классический общий столбняк, закончившийся гибелью животных в срок от 5-го до 10-го дня после заражения. У одного кролика процесс ограничился развитием местного столбняка — генерализации заболевания не наступило.

Совсем иная картина наблюдалась в группе подопытных кроликов. Здесь результатом заражения животных было в большинстве случаев усиление сгибательной ригидности конечности, в которую производилась инъекция токсина. К исходу 10-го дня после заражения осталось в живых 15 кроликов и пало 5. Однако вследствие того, что у нескольких животных столбняк к этому времени начал переходить в генерализованную форму (при этом сгибательная реакция пораженной лапы сменялась на разгибательную), период наблюдения над подопытными кроликами был продлен до 20 дней. В соответствии с этим окончательный результат опыта был таков: 11 животных выжило, 9 пало.

Далее, необходимо было по возможности упростить конструкцию опыта и показать влияние положения конечности на резистентность животных к столбняку в наиболее чистой форме эксперимента, в котором подопытные животные были бы по возможности освобождены от всяких побочных раздражений. Для осуществления этой цели сгибательная установка конечности животных достигалась гипсованием ее в согнутом положении. Конечность оставалась зафиксированной в течение семи дней, после чего гипс снимался и животные заражались смертельной дозой столбнячного токсина путем введения его под кожу бедра этой же конечности, приобретшей за время нахождения в гипсе пассивную сгибательную установку. Результаты опыта оказались весьма демонстративными. Все 10 подопытных кроликов остались живы, у двух из них развился местный «разгибательный» столбняк, у 8 отмечалось усиление сгибательной ригидности соответствующей конечности. Что же касается 10 контрольных животных, то все они пали при явлениях общего столбняка в срок от 5-го до 10-го дня после заражения.

Получив эти данные, мы решили производить аналогичное вмешательство (изменение естественного положения конечности) после заражения животных. Кролики заражались смертельной дозой токсина, после чего (по прошествии 3—5 мин.) конечность, в которую было произведено заражение, фиксировалась гипсовым бинтом в положении сгибания. Одновременно у другой группы кроликов соответствующая конечность после заражения фиксировалась также при помощи гипсового бинта в разгибательном положении. Постановка этого второго опыта диктовалась необходимостью учета наблюдений Фредерика (цит. по А. А. Зубкову (4)), А. Бете (1) и других исследователей, показавших, что ненормально неподвижное положение конечности животных ведет к развитию торможения в центральной нервной системе, чем можно

было бы объяснить результаты наших опытов. Наконец, третья группа животных была представлена контрольными кроликами.

Всего в опыте было 90 кроликов (по 30 в каждой группе). За период 20-дневного наблюдения над животными из 30 кроликов первой опытной группы (конечность фиксировалась в согнутом положении) пало 6 (20%) и выжило 24 (80%). В течение этого же времени во второй опытной группе (конечность фиксировалась в разогнутом положении) пало 28 кроликов (93,3%) и в контрольной 25 (83,3%).

Эти результаты кажутся нам весьма убедительными. Они демонстрируют, сколь тонкими и подвижными являются закономерности, определяющие течение и судьбу патологического процесса. В самом деле, одно только изменение пространственного положения конечности животного оказывается достаточным для того, чтобы определить его жизнь или смерть!

Следующей нашей задачей было применение найденного метода повышения резистентности животных к столбнячному токсину в условиях уже развившегося столбняка. Для ее решения мы производили у животных фиксацию конечности в согнутом положении спустя 24 часа, 3 суток и 4 суток после заражения смертельной дозой столбнячного токсина. Опыты проводились в рамках прежних методических условий и дали следующие результаты. В первом случае (конечность фиксировалась в согнутом положении через сутки после заражения животных) пал 1, выжило 9 из 10 подопытных кроликов. Во втором, когда конечность фиксировалась спустя 3 суток после заражения животных, т. е. на высоте развития явлений местного столбняка, пало 4, выжило 6 из 10 подопытных кроликов. Наконец, в третьем случае, когда конечность, в которую производилось заражение, фиксировалась в согнутом положении через 4 суток после введения токсина, в периоде развития у большинства животных общего столбняка, не выжил ни один кролик. Смертность контрольных кроликов в этих опытах составляла 80—90%. Таким образом, применение данного метода повышения неспецифической резистентности животных к столбнячному токсину для лечения животных оказалось эффективным в периоде местного столбняка, но, как и следовало ожидать, не влияло на течение болезни и смертность животных в условиях уже развившегося общего столбняка.

Большой интерес представляло выяснение предела повышения резистентности животных, достигаемого с помощью этого вмешательства. Для этой цели был поставлен следующий опыт. Подопытные животные заражались 4 DLM столбнячного токсина, после чего конечность (левая задняя лапа), в которую производилась инъекция токсина, фиксировалась гипсовым бинтом в согнутом положении. В течение периода наблюдения пали все 10 контрольных кроликов и 3 опытных; 7 подопытных животных остались живы.

Для понимания механизма этого явления необходим был еще один контрольный опыт. Нужно было решить, не оказывает ли тормозящего влияния на развитие столбняка сгибательная реакция конечности, являющейся симметричной по отношению к той, в которую производилось заражение. Опытная и контрольная группы животных были представлены в этом опыте 10 кроликами каждая. Заражение животных в обеих группах, как и ранее, осуществлялось путем введения токсина (1 DLM) под кожу левого бедра. Тотчас после заражения правые задние лапы подопытных кроликов были фиксированы при помощи гипсового бинта в согнутом положении. Это вмешательство не сказалось на течении и исходе заболевания у опытных кроликов: смертность их была такой же, как и среди контрольных животных (в обеих группах пало по 9 кроликов).

4. Проведенные эксперименты не оставляют сомнений в том, что повышение резистентности животных к столбнячному токсину, разви-

вающееся под влиянием создания сгибательной установки конечности, в которую производится заражение,— явление нервного происхождения. Бесспорен также центральный характер этого феномена.

Таким образом, надо полагать, что в основе его лежат, очевидно, механизмы, связанные с концентрацией и распространением возбуждения в центральной нервной системе.

Общий столбняк представляет собой сложный и многозвеньевой нервный процесс. Он является последним звеном в цепи предшествующих событий и развивается обычно лишь как следствие местного столбняка, протекающего по типу разгибательной ригидности. Невозможность реализации или коренное извращение формы проявления начального этапа этого процесса ведут, естественно, к срыву последующих и конечного этапов, что находит свое внешнее выражение в торможении развития общего столбняка.

Специфическое раздражение, вызванное действием столбнячного токсина, усиливает и закрепляет спинномозговую доминанту в центрах мышц сгибателей, создавшуюся вследствие сгибательной установки конечности животного. Это препятствует переходу патологического возбуждения на мотонейроны разгибателей, и без того затрудненному существующим между нейронами сгибателей и разгибателей гетерохронизмом. Распространение же возбуждения внутри центральной нервной системы по изохронной системе мотонейронов сгибателей осуществляется, повидимому, с гораздо большим трудом, чем по аналогичной системе мотонейронов разгибателей (опыт с фиксацией конечности в разогнутом положении).

Институт общей и экспериментальной патологии
Академии медицинских наук СССР

Поступило
5 VII 1949

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ А. Бете, Усп. совр. биол., 3, № 1 (1934). ² Т. А. Грасмик, Хирургия, № 9 (1939). ³ Т. А. Грасмик, Неспецифические раздражения в процессе развития и лечения столбняка, Диссертация, М., 1946. ⁴ А. А. Зубков, Сб. раб. по физиол. I Моск. мед. ин-та под ред. М. Н. Шатерникова, М., 1939. ⁵ Д. Ф. Плещитый, ДАН, 62, № 2 и № 3 (1948). ⁶ Д. Ф. Плещитый и Р. Я. Зельманович, Бюлл. эксп. биол. и мед., № 6 (1949). ⁷ Д. Ф. Плещитый и С. И. Франкштейн, ДАН, 65, № 3 (1949). ⁸ А. Д. Сперанский, Элементы построения теории медицины, М., 1935. ⁹ А. Д. Сперанский, О некоторых взаимоотношениях современной физиологии и медицины, М., 1937. ¹⁰ С. И. Франкштейн и Д. Ф. Плещитый, ДАН, 62, № 1 (1948).