

ЭМБРИОЛОГИЯ

А. С. ПОКРОВСКАЯ

**ДЕЙСТВИЕ ДИФТЕРИЙНОГО ТОКСИНА НА РАННИЕ СТАДИИ  
РАЗВИТИЯ КУРИНОГО ЭМБРИОНА**

(Представлено академиком Л. А. Орбели 15 XII 1949)

Изучение влияния инфекционного заболевания материнского организма на развитие плода у млекопитающих наталкивается на ряд трудностей, связанных с особенностями плацентарного развития. Многочисленные наблюдения как клинические, так и экспериментальные показали, что эмбрион на поздних стадиях развития может более или менее полно воспроизвести заболевание матери (<sup>1</sup>, <sup>2</sup> и др.). Реакция эмбриона при действии инфекционного начала на ранних стадиях развития остается недостаточно изученной, хотя связь между некоторыми уродствами новорожденных и болезнью матери подчеркивается многими авторами.

С целью восполнить этот пробел и были поставлены опыты по действию дифтерийного токсина на развитие куриного эмбриона. Выбор объекта диктовался возможностью через белок непосредственно воздействовать дифтерийным токсином на эмбрион и легкостью обнаружения возникающих изменений. Изучено действие ряда повреждающих агентов на развитие птиц (<sup>3</sup>), яды (<sup>4</sup>), ультрафиолетовые лучи (<sup>5</sup>), рентгеновские лучи, что дает возможность сравнить действие дифтерийного токсина с рядом других повреждающих агентов и тем самым установить специфические черты в его действии на ранние стадии развития птиц. В качестве объекта использовались яйца кур породы леггорн.

Методика опытов состояла в следующем: чистый токсин, без консерванта, полученный из Ленинградского института вакцин и сывороток, разводился рингеровским раствором и затем вводился в белок через прокол скорлупы около острого конца яйца. Токсин вводился всегда в количестве 0,1 см<sup>3</sup>, так как контрольные опыты показали, что введение такого количества рингеровского раствора не отражается на развитии эмбриона. Для данной серии опытов были использованы две дозы, равные 0,02 и 0,2 минимальной летальной дозы для морской свинки. Эти дозы являются летальными для эмбриона курицы, но именно благодаря этому они позволили отчетливо выявить морфологические изменения, возникающие в эмбрионе под действием токсина. Яйца заражались за несколько дней до инкубации, перед закладкой в инкубатор и через 12—24 часа после начала инкубации. Через 2 суток после начала инкубации или заражения яйца вскрывались. Эмбрионы изучались в живом виде, на тотальных препаратах и поперечных срезах. При действии указанных доз дифтерийного токсина всегда обнаруживается отчетливая морфологическая реакция зародыша, которая может носить двойкий характер: 1) торможение и остановка развития, 2) распад эмбриона.

Мы располагаем материал, с одной стороны, по стадиям развития, с другой стороны, по степени распада.

На стадии уже хорошо развитой первичной полоски можно отметить, что внезародышевые части продвинулись в развитии значительно дальше, чем эмбрион. Размер диска соответствует 24—26 час., тогда как зародыш соответствует 12—18 час. инкубации. Этот факт указывает на то, что внезародышевые части продолжают развиваться, когда зародыш уже остановился в развитии. Распад эмбриона на этой стадии развития начинается от переднего конца первичной полоски, в области гензеновского узелка и прогрессирует к заднему концу. Вслед за распадом первичной полоски начинается распад головного отростка, который начинается от переднего конца и распространяется назад. В случаях далеко зашедшего распада на месте зародыша остается только группа беспорядочно лежащих клеток, внезародышевые же части развиты хорошо, видны кровяные островки. На стадии развития 7—10 сомитов также отмечается торможение, более резко выраженное в зародышевых частях по сравнению с внезародышевыми. Встречаются зародыши с общей, пропорциональной задержкой, имеющие вид нормальных, но к 72 час. инкубации достигающие только стадии 10—11 сомитов (рис. 1).



Рис. 1. Трехсуточный зародыш после введения токсина (0,2 DML за 4 дня до инкубации)

Кроме того, встречаются все стадии распада. Распад начинается в области гензеновского узелка, откуда распространяется назад на первичную полоску и вперед, на нервные валики и сомиты. Благодаря нарушениям в области заднего края нервных валиков зачастую образуется *Spina bifida* (рис. 2). Вслед за первичной полоской начинается распад переднего конца, охватывающий передний мозговой пузырь; поэтому весь головной отдел кажется несколько укороченным.

У эмбрионов с далеко зашедшим распадом от головы сохраняются только два небольших мозговых пузырька, природу которых определить невозможно; сзади остаются неясные контуры нервных валиков. У таких эмбрионов от зародыша остается только средняя часть, по уровню соответствующая местоположению сердца (рис. 3).

При воздействии на зародышей с 10—12 сомитами обнаруживаются те же изменения, т. е. общее торможение, распад заднего, а затем переднего конца. Здесь еще резче наблюдается двойной градиент распада. Кроме общей реакции, отмечаются нарушения в развитии отдельных органов, наиболее часто обнаруживаемые в нервной системе; они выражаются, кроме образования *Spina bifida*, в неправильном замыкании нервных валиков.

На стадии 27 сомитов на поперечных разрезах обнаружены участки нервной трубки с сильно разросшейся дорзальной стороной и образованием нескольких центральных каналов, из которых один основной и несколько мелких дополнительных. В некоторых случаях на заднем конце тела центральный канал вовсе отсутствует. В головном отделе наблюдаются нарушения в развитии глаз, обычно одного из них — уменьшенный глазной бокал, отсутствие линзы. Наблюдается также недоразвитие слуховых пузырьков. Во внезародышевых частях можно констатировать отсутствие аллантаиса, недоразвитие амниона и серозной оболочки на заднем конце.

Но наиболее отчетливые поражения наблюдаются в кровеносных сосудах желточного диска, выражающиеся в геморрагиях и стазе. Со-

суды оказываются местами сильно растянутыми, местами запустевшими, происходят разрывы и кровяные элементы обнаруживаются в мезенхиме. Эти изменения постепенно распространяются и на сосуды эмбриона, в которых также обнаруживаются стазы и поэтому нарушается кровообращение. Иногда вследствие разрыва сосудов кровь заполняет экзoцелом, и такой зародыш при вскрытии оказывается весь окруженным кровью.

Таким образом, в описанных опытах обнаруживается общее действие дифтерийного токсина, выражающееся в торможении развития. Дифференциальная чувствительность наблюдается между передним и задним концом самого эмбриона и эмбрионом и внезародышевыми частями, что совпадает с данными работ (4, 5). Обнаруженный распад и его распространение подчиняются общей закономерности физиологических градиентов (6). Градиент распада у эмбрионов курицы изучен Гайман (3) и Гинричс (4): ими констатировано наличие двойного, т. е. вторичного задне-переднего и первичного передне-заднего градиентов распада, что также было обнаружено в наших опытах при действии дифтерийного токсина. Кроме того, ими же отмечается повышенная чувствительность отдельных органов (зачатка глаза и уха, нервных валиков)

в моменты их закладки и наиболее интенсивного развития. Эти же наблюдения совпадают с данными по окраске эмбрионов курицы янус-грюн (7).

Следовательно, дифтерийный токсин действует на ранние стадии развития птиц как любой другой повреждающий агент, не обнаруживая каких-либо специфических черт. Реакция зародыша и степень повреждения тех или иных частей в данном случае зависят не от действующего фактора, а от интенсивности морфогенетических процессов в той или иной области. Этот вывод подтверждается действием дифтерийного токсина на неразвивающиеся яйца. Все яйца, зараженные токсином, за 3—4 дня до инкубации при помещении их в инкубатор начинают развиваться и только после этого обнаруживают ту или иную степень распада. Следовательно, неразвивающийся эмбрион не чувствителен или мало чувствителен к дифтерийному токсину. Такую же стадию повышенной чувствительности проходит в своем развитии каждый формирующийся орган.

Из числа всех литературных данных по действию инфекции матери на эмбрион у млекопитающих, полученные данные лучше всего сопоставляются с наблюдениями над заболеванием краснухой беременных женщин. При этом совершенно неопасно для беременной матери вирусном заболевании отмечается большое число детей, рождающихся с теми или иными аномалиями (поражение глаза, уха, сердца и т. д.).

Ряд авторов (8—10) на основании многочисленных наблюдений приходит к выводу, что вирус краснухи хорошо проходит через плаценту и поражает у эмбриона те органы, которые обладают наиболее высокой чувствительностью, т. е. органы, находящиеся в периоде формирования. Все описанные случаи появления аномалий относятся к заболеванию матери до 4 мес. беременности. Позже, т. е. когда формирование всех



Рис. 2. Эмбрион стадии 12 сомитов с распадом переднего и заднего конца



Рис. 3. Крайняя степень распада зародыша 10—12 сомитов

органов закончилось, вирус краснухи для эмбриона оказывается безвредным. Большинство авторов, изучавших краснуху, обнаружив различные повреждения на разных стадиях развития плода, приходит к выводу, что характер поражений определяется стадией развития плода.

При сравнении действия дифтерийного токсина на развитие курицы с данными по влиянию вируса краснухи на развитие у человека получается довольно полная аналогия. И в том, и в другом случае эмбрион на ранних стадиях развития не способен дать какой-либо специфической реакции. На действие любого повреждающего агента он реагирует однозначно, так как при этом поражаются те органы или части тела, которые находятся в начальных стадиях своего формирования и благодаря этому обнаруживают наиболее высокую чувствительность к внешним воздействиям.

Ленинградский государственный педиатрический  
медицинский институт и  
Институт экспериментальной медицины  
Академии медицинских наук СССР

Поступило  
9 XII 1949

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Н. Шустров, Заражение плода инфекционными болезнями, 1919. <sup>2</sup> А. Куликовская, Педиатрия, № 3 (1949). <sup>3</sup> L. Нуман, Biol. Bull., 52 (1927).  
<sup>4</sup> M. Hinrichs, Journ. Exp. Zool., 47 (1927). <sup>5</sup> А. Заварзин, Г. Ясвойц, В. Александров и Г. Стрелин, Вестн. рентгенолог. и радиол., 17 (1935).  
<sup>6</sup> C. Child, Patterns and Problems of Development, 1941. <sup>7</sup> O. Rulon, Protoplasma, 24, No. 3 (1935). <sup>8</sup> C. Swan, Med. Journ. Austral., 2, No. 26 (1946). <sup>9</sup> A. Reese, Am. Journ. Ophthalm., 27 (1944). <sup>10</sup> R. Simpson, Lancet (1944).