

МИКРОБИОЛОГИЯ

А. С. ПОКРОВСКАЯ

ДЕЙСТВИЕ ДИФТЕРИЙНОГО ТОКСИНА НА КРОВЕНОСНУЮ СИСТЕМУ КУРИНОГО ЭМБРИОНА

(Представлено академиком К. И. Скрябиным 5 VI 1950)

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что эмбрион млекопитающих на поздних стадиях развития может более или менее полно воспроизвести инфекционное заболевание матери (¹⁻³).

Как было показано в предыдущем сообщении (⁴), при действии дифтерийного токсина на ранние стадии развития куриного эмбриона (до 48 часов инкубации) возникает распад на заднем, а затем на переднем концах, распространяющийся соответственно градиентам (⁵). Кроме общего распада эмбриона отмечались поражения зачатков отдельных органов: глаза, слухового пузырька, нервной трубы и т. д. Реакция на ранних стадиях развития не специфична, и эмбрион реагирует на действие токсина так же, как и на любые другие повреждающие агенты. Начиная с двух суток инкубации, наряду с поражением отдельных органов появляется реакция со стороны внезародышевой кровеносной системы, причем, начиная с трех суток инкубации, аномалии в развитии эмбриона почти не встречаются (наблюдался один случай), но постоянной первичной реакцией является нарушение сосудистой системы.

Изменения, наступающие в кровеносной системе после введения дифтерийного токсина в белок в дозах, равных 0,02 и 0,2 минимальной летальной дозы для морской свинки, изучались как на живых эмбрионах, так и на срезах и пленочных препаратах из желточной оболочки и аллантоиса. Токсин вводился в белок от 24 часов до 7 дней инкубации; яйца после введения токсина вскрывались через 2—3 дня. Обращает на себя внимание постоянный характер изменений кровеносной системы после воздействия дифтерийным токсином, почему эти изменения и были подробно изучены. Одновременно обращено было внимание на состояние ряда внутренних органов. Описанию этих изменений и посвящена настоящая статья.

В начальных стадиях изменений в желочных кровеносных сосудах у 3-суточных зародышей можно заметить утолщения. Эти утолщения, возникающие в результате образования стаза, могут локализоваться как в краевом сосуде (см. рис. 1), так и в мелких капиллярах сосудистого поля. Позади утолшения мелкие сосуды запустевают или принимают четковидную форму. В местах расширения сосудов образуются своеобразные тромбы, нарушающие кровообращение. На живом эмбрионе можно наблюдать, как при сокращении сердца кровь продвигается вперед по артериям, но, наталкиваясь на тромб, оттекает обратно.

Повидимому, первичные нарушения возникают в периферических мелких сосудах зародышевого диска и постепенно распространяются на более крупные.

В случаях далеко зашедшего нарушения сосудистой системы сохраняется только краевой сосуд и крупные сосуды, все же мелкие сосуды

зародышевого диска оказываются полностью запустевшими. В некоторых случаях эмбрионы оказываются окружеными со всех сторон кровью (см. рис. 2).

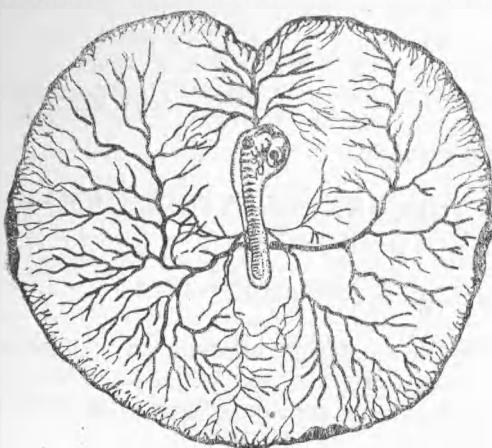


Рис. 1. Общий вид эмбриона. Заражен через 12 часов (0,02 DLM). Вскрыт через 3 дня от начала инкубации — живой. Пропорциональное недоразвитие. Стазы краевого сосуда. Зарисовка с живого

тия можно привести 8-дневного зародыша. Разрушена почти вся желточная кровеносная система, кроме 2 крупных сосудов, в которых местами нарушено кровообращение. В начальных фазах образования тромба возникает скопление кровяных клеток, обычно прилежащих к стенке сосуда, обращенной к желтку. В верхней части сосуда остается просвет, в котором видны свободные клетки крови (см. рис. 4). Эндотелий сосудов в это время выглядит нормально, и циркуляция крови еще не нарушена. Затем тромб заполняет весь просвет сосуда и в кровяных клетках проявляются признаки дегенерации. Клетки эндотелия сильно растянуты, и в мезенхиме около сосуда обнаруживаются клетки крови. Следовательно, дифтерийный токсин действует непосредственно на кровь, а изменения стенки сосуда являются вторичными.

Погибающие от нарушения кровообращения эмбрионы оказываются, как правило, несколько отставшими в развитии, но не обнаруживают никаких признаков морфологических изменений. Бросается в глаза только резкое покраснение отдельных участков кожи, расположенных над конечностями и в затылочной части головы.

При изучении препаратов было обнаружено переполнение сосудов крови. Сосуды сильно растянуты и между ними в мезенхиме лежат кровяные клетки. При более длительном действии токсина под кожей местами обнаруживается целый слой как нормальных, так и дегенерирующих эритроцитов, благодаря чему в некоторых местах на коже обнаруживаются небольшие бугорки. Эпителий и лежащий над

На поперечных срезах видно, что клетки крови располагаются в экзоцеломе, куда они попадают благодаря разрыву эндотелия сосудов. Сосуды самого эмбриона оказываются сильно растянутыми и переполненными кровью. На более поздних стадиях развития при введении токсина 5—6-дневным эмбрионам и вскрытии яиц через два дня в желточных сосудах обнаруживаются те же изменения, т. е. образование тромбов, запустение и разрушение мелких сосудов. Аналогичные изменения наблюдаются и в сосудах аллантоиса.

Как наиболее позднюю стадию изменений сосудов на поздних стадиях развития (см. рис. 3), у которого разрушенная система, к эмбриону тянутся системой, к эмбриону тянутся местами располагаются тромбы.

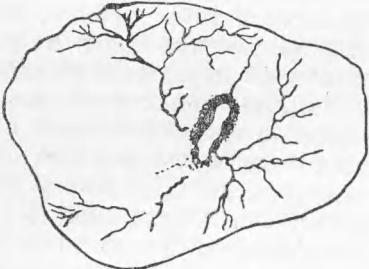


Рис. 2. Общий вид эмбриона, окруженного кровью, которая скапливается под оболочками. Обширные разрушения сосудов. Заражен через 12 часов после начала инкубации 0,2 DLM, вскрыт через 3 дня. Зарисовка с живого

ним слой клеток имеет нормальное строение. Повидимому, сосуды кожи везде подвергаются тем или иным изменениям, но обнаруживается это только там, где сеть сосудов более развита, благодаря чему описанные изменения выступают с особой отчетливостью.

При исследовании внутренних органов прежде всего обращают на себя внимание изменения, обнаруживаемые в печени, начиная с 5-го дня инкубации. В начальных стадиях эти изменения состоят в переполнении печени кровью; каких-либо дегенеративных изменений отметить не удается. При более далеко зашедших изменениях печень оказывается сильно растянутой и переполненной кровью. Иногда в центральной части печени не удается обнаружить даже стенок сосудов, так как вся центральная часть ее занята массой кровяных клеток. Среди них видны группы изолированно лежащих печеночных клеток. Как кровяные, так и печеночные клетки обнаруживают признаки дегенерации. В периферических слоях печени клетки выглядят нормально и в них встречаются митозы. Эмбрионы с подобными нарушениями в печени бывают еще живыми, но несомненно они обречены в ближайшее время на гибель.

Сходные изменения обнаруживаются и в выделительной системе, но здесь они выражены значительно слабее.

В периферических частях Вольфова тела наблюдается резкое расширение сосудов, отчего эта часть кажется переполненной кровью.

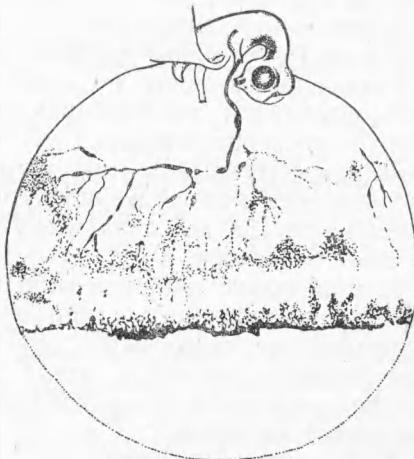


Рис. 3. Сосуды желточного поля 8-дневного эмбриона. Почти все сосуды разрушены. Краевой сосуд представлен в виде отдельных тромбов. Зародыш значительно отстал в развитии. Заражен пятью дней 0,02 DLM, вскрыт через 8 дней от начала инкубации

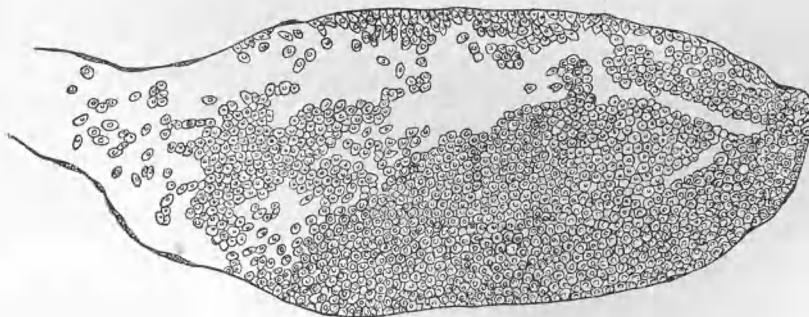


Рис. 4. Поперечный срез через тромбированный сосуд. Эмбрион заражен через 48 часов 0,2 DLM, вскрыт через 5 дней от начала инкубации

При изучении сердца иногда удается обнаружить кровяные клетки между эпикардом и миокардом, что однако не нарушает работу сердца. Развивающаяся сердечная мышца имеет нормальное строение. Переполнение кровью обнаруживается в приносящих и выносящих сосудах, особенно сильно растянут венозный синус. Каких-либо изменений в развивающихся легких обнаружить не удалось.

Описанные изменения в печени, коже и почках носят несомненно вторичный характер и зависят от общих застойных явлений, возникающих вследствие нарушения желточного кровообращения. Смерть эмбриона также наступает в результате нарушения желточного и ами-

отического кровообращения. Следовательно, высокая чувствительность кровеносной системы к дифтерийному токсину является причиной всех последующих изменений, которые должны рассматриваться как вторичные. Первичное поражение внезародышевых сосудов куриного эмбриона является причиной не только изменений ряда органов, но и гибели самого эмбриона.

Прежде чем оценить полученные данные, необходимо отметить, что эмбрион как птиц, так и человека способен дать специфический ответ на инфекционное начало. Отчетливые данные получены с птичьей оспой Гудпашур (6), который заражал эмбрионов и наблюдал в клетках тельца Гварниери. Буддинг (2), заражая 14-дневных куриных эмбрионов генерализованной оспенной вакциной, наблюдал образование оспенных везикул, превращающихся в пустулы. Аналогичные данные получены с вирусом инфлюэнзы. Сходная картина наблюдается и у человека при заболевании беременной женщины оспой. В последнее время А. Куликовская (7) описала два случая внутриутробного заболевания перитонитом кокковой этиологии.

Следовательно, эмбрион птиц и млекопитающих на поздних стадиях развития способен дать специфический ответ на инфекционное начало. Насколько же специфична описанная реакция сосудов на введение дифтерийного токсина у птиц? Как показала Эванс (8), сосудистая реакция, описанная выше, наблюдается с 10 дней инкубации и до поздних стадий развития.

А. Заварзин, Г. Ясвойн, В. Александров и Г. Стрелин (9) наблюдали резкие изменения сосудов под влиянием рентгеновских лучей. Изменения желточных сосудов наблюдали также при оспе, инфлюэнзе и т. д. Следовательно, реакцию крови, а затем и сосудов нельзя считать специфичной, так как внезародышевые сосуды являются наиболее чувствительной системой, легко повреждающейся при любых воздействиях. Однако, многие авторы (10-12) считают дифтерийный токсин сосудистым ядом, что согласуется с рядом клинических данных. Следовательно, в поражении сосудов эмбриона нужно видеть неспецифические черты, обусловленные их высокой чувствительностью, и специфические черты одновременно. В пользу наличия специфического характера описанных повреждений говорит отсутствие первичных поражений других органов и постоянный характер описанной реакции от 3 дней до конца инкубации. Во всяком случае описанные наблюдения указывают на качественно отличную реакцию эмбриона на действие дифтерийного токсина в различные периоды эмбриогенеза. Таким образом, действие дифтерийного токсина на указанных стадиях развития куриного эмбриона выражается в первичном поражении периферических сосудов, а все изменения остальных органов возникают вторично, как результат нарушения кровообращения.

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

Поступило
27 V 1950

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Н. Филатов, Лекции об острых инфекционных болезнях у детей, 1895.
² G. Budding, Journ. Exp. Med., 63, 227 (1936). ³ Н. Сиротинин, Медич. журн. ВУАН, 6, в. 2 (1936). ⁴ А. С. Покровская, ДАН, 70, № 5 (1950). ⁵ L. Нутрап, Biol. Bull., 52, 39 (1927). ⁶ S. Goodpasture, A. Woodriff and G. Budding, Science, 74 (1931). ⁷ А. Куликовская, Педиатрия, № 3 (1949).
⁸ F. Evans, Journ. Hyg., 36 (1939). ⁹ А. Заварзин, Г. Ясвойн, В. Александров и Г. Стрелин, Вестн. рентген. и радиолог., 17, 422 (1935). ¹⁰ А. Зильбер, Основы иммунитета, 1948. ¹¹ М. Скворцов, Патологическая анатомия важнейших заболеваний детского возраста, 1935. ¹² Мейер и Готлиб, Экспериментальная фармакология на основе лекарственного лечения, 1941.