

Про роль вірусу грипу в розвитку захворювань нервової системи

О. Ф. Макаренко, М. Н. Пастернак, Г. Д. Динабург, Г. В. Мельниченко

Відділ неврології і нейрофізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР, Київ

Питання про етіологічний зв'язок багатьох захворювань нервової системи з грипозною інфекцією привертало увагу дослідників уже задовго до відкриття грипозного вірусу. Та лише після його відкриття в 1933 р. і встановлення його гемаглютинуючих властивостей в 1941 р. грипозний вірус став доступним для лабораторного вивчення. Був знайдений метод його прямого виділення та ідентифікації і розроблені імунологічні методи — виявлення грипозного антигену в гострому періоді захворювання з метою ранньої діагностики грипу і виявлення антитіл з метою його ретроспективної діагностики.

Якщо до створення цих методик основним критерієм у діагностиці грипозної природи захворювань нервової системи могли служити тільки анамnestичні та епідеміологічні дані, то наявність точних лабораторних методів дослідження дозволяє тепер об'єктивно вирішувати питання про етіологічний зв'язок цих захворювань з грипозною інфекцією.

Прийнято вважати, що грипозний вірус відзначається різко вираженою вибірністю до дихальних шляхів. Проте дедалі нагромаджується все більше даних, які свідчать про можливість його екстрареспіраторної локалізації.

Л. Я. Закстельська в 1952 р. і В. В. Ритова в 1957—1959 рр. виділили вірус із сечі. Менон у 1958 р. повідомив про виділення ним двох штамів вірусу із спинномозкової рідини людей, що померли від грипу. Ритова встановила наявність грипозного вірусу в спинномозковій рідині у дітей з вираженою неврологічною симптоматикою. М. Л. Зінков у 1961 р. повідомив про виділення вірусу із спинномозкової рідини у чотирьох хворих. Грипозний вірус був знайдений у цих хворих в гострому періоді захворювання і через два-три тижні після перенесеного захворювання.

Можливість локалізації і розмноження грипозного вірусу в мозку підтверджується також і експериментальними даними.

Н. Г. Шахназаров і П. П. Сахаров при інтрацеребральному зараженні мишей грипозним вірусом типу А спостерігали загибель тварин з типовим грипозним ураженням легень.

Стюарт-Харріс показав здатність грипозного вірусу викликати менингоенцефаліт за умови попередньої його адаптації до курячого ембріона.

Ф. Бернет при трі на хоріоалантоїсі кур них штамів, які мак Френсис зазначає, щ попередньої їх адапта Численні патолог пу, закономірно відзн межується дихальним стемі.

Слід відзначити, і геневої патології і вк ми, шлунково-кишков торам підставу виділи

Загальновідомо, і проводиться розладам го болю, запаморочен ної слабості, пітливос вегетативно-вісцеральн в'язані з токсичною ді пояснити токсикозом н ни в діяльності нерво нозологічних форм — менінгітів, мієлітів тош

Роль вторинної ба стовується бактеріолог

Питання про пато сі не розв'язане. Деяк захворювань алергічно міт, Петте і Бауер, Ф дермекер).

Проте постійність русу в спинномозковій ніші періоди захворюв ження нервової систем характер.

Щоб з'ясувати можли системі, головний мозок тв був нами досліджений в се нації, а також був піддани

Описані нижче досліди з легень мишей.

Штами вірусів підтрих акції аглютинації коливавс

Тваринам контрольної під легким ефірним наркоз ження за ними провадились рини були вбиті.

Патологічні зміни не були виявлені. Реак негативною.

Миші, інфіковані с пу, гинули через 40—60 стерігались повна конс ловного мозку та його о

Інтраназальне зара

Ф. Бернет при тривалому пасируванні штамів «W. S.» і «Мельбурн» на хоріоалантоїсі курячих ембріонів спостерігав появу високовірулентних штамів, які мають здатність викликати геморагічний енцефаліт. Френсис зазначає, що нейротропність цих штамів проявляється і без попередньої їх адаптації до курячого ембріона.

Численні патологоанатоми при розтині людей, які померли від грипу, закономірно відзначають, що патологічний процес при грипі не обмежується дихальними шляхами, а поширюється на інші органи і системи.

Слід відзначити, що і клінічна картина грипу виходить за межі легеневої патології і вказує на нерідке ураження серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, нервової системи, що дало старим авторам підставу виділити кишкову, нервову й інші форми грипу.

Загальновідомо, що грипозна інфекція уже в гострому періоді супроводиться розладами в діяльності нервової системи у вигляді головного болю, запаморочення, дзвону, шуму у вухах, порушення сну, загальної слабості, пітливості, болю в ділянці серця та інших вегетативних і вегетативно-вісцеральних розладів. Якщо ці симптоми можуть бути пов'язані з токсичною дією вірусу грипу на нервову систему, то не можна пояснити токсикозом нерідко спостережувані при грипі патологічні зміни в діяльності нервової системи, які проявляються у вигляді певних нозологічних форм — менінгоенцефалітів, часто геморагічних, серозних менінгітів, мієлітів тощо.

Роль вторинної бактеріальної інфекції в цих спостереженнях спростовується бактеріологічними і морфологічними дослідженнями.

Питання про патогенез захворювань нервової системи при грипі досі не розв'язане. Деякі автори відносять їх до числа параінфекційних захворювань алергічної природи (Галлеворден, Мак Ардл, Богерт і Лерміт, Петте і Бауер, Фонсін і Бретон), інші — до енцефалопатій (Радермекер).

Проте постійність неврологічних розладів при грипі і виявлення вірусу в спинномозковій рідині у людей як в гострому періоді, так і в пізніші періоди захворювання дозволяють висловити припущення, що ураження нервової системи при грипі у певних умовах мають специфічний характер.

Щоб з'ясувати можливість локалізації грипозного вірусу в центральній нервовій системі, головний мозок тварин, що загинули після зараження їх грипозним вірусом, був нами досліджений в серійних пасажах на білих мишах і тхорах в реакції аглютинації, а також був підданий морфологічному вивченню.

Описані нижче досліді були проведені з вірусом грипу типу А (PR8) і В (Lee) з легень мишей.

Штами вірусів підтримували пасируванням через мишей. Титр обох штамів в реакції аглютинації коливався в межах розведення 1:640 — 1:1280.

Тваринами контрольної групи, яка складалася з 30 мишей і двох тхорів, вводили під легким ефірним наркозом через ніс суспензії з мозку здорових мишей. Спостереження за ними провадилися протягом десяти днів. Після закінчення цього строку тварини були вбиті.

Патологічні зміни в легенях і інших органах у контрольних тварин не були виявлені. Реакція аглютинації із суспензіями з їх органів була негативною.

Миші, інфіковані суспензією з легень мишей, які загинули від грипу, гинули через 40—60 годин після зараження. При розтині у них спостерігались повна консолідація легень, гіперемія і часто набряклість головного мозку та його оболонок.

Інтраназальне зараження мишей суспензією з тканини головного

мозку тих самих тварин призводило до їх загибелі через п'ять—вісім днів. При розтині у них спостерігались характерні для грипу зміни в легенях у вигляді їх повної консолидації, гіперемія і часто набряк мозку та його оболонок, іноді значна гіперплазія селезінки. Миші, заражені суспензією з мозкової тканини, як правило, гинули при явищах більш вираженої кахексії, ніж при зараженні їх суспензіями з легеневої тканини, що, можливо, пов'язано з більшою тривалістю перебігу у них патологічного процесу.

При мікроскопічному дослідженні легень у тварин обох груп у випадках, коли вторинної інфекції не було, спостерігалась виражена інтерстиціальна реакція з гіперплазією ендотелію та інфільтрацією тканини перегорожок гістіоцитами із зкупченням у просвітах альвеол невеликої кількості білкового ексудату, що містить лімфоцити і легеневі макрофаги. Бронхіальний епітелій був у всіх випадках гіперплазований, іноді із значними явищами метаплазії і десквамації. У випадках з наявністю вторинної інфекції, яка виявлялась на гістологічних препаратах у вигляді зкупчень мікробів в тканині, можна було бачити виражені лейкоцитарні інфільтрати з розплавленням тканини.

У більшості мишей, що загинули після зараження суспензією з легеневої тканини, при мікроскопічному дослідженні мозку відзначалось розширення судин оболонок мозку і тільки в окремих випадках спостерігались розширення судин стовбурових відділів мозку і невелика гіперплазія олігодендроцитів в цих відділах. У деяких тварин спостерігалась лімфогістіоцитарна інфільтрація оболонок.

У мишей, що загинули після зараження суспензією з мозкової тканини, в мозку були виявлені зміни різної інтенсивності — від описаних вище у тварин першої групи до більш виражених, які проявляються в лімфоцитарній реакції оболонок (рис. 1), яка нерідко проникає в тканину мозку, стазах у судинах з альтеративними змінами їх стінок — розрідженні аргірофільної речовини і деколорації еластики. В мозку цих тварин спостерігались розростання епендимних шлуночків (рис. 2), іноді гіперплазія олігодендроцитів в довгастому мозку, діенцефальних і субталамічних ділянках, нейронофагія і дегенерація нервових клітин типу нерізкого дифузного хроматолізу в цих зонах. В окремих випадках виявлялись гліозні вузлики в субталамічній ділянці.

В частині випадків патологічних змін у мозку й оболонках не було. У мишей, що загинули після зараження вірусом грипу типу В із легень, так і із мозку, чіткіше виражені проліферативні зміни мезенхіми й альтеративного характеру зміни паренхіми, ніж у мишей, заражених вірусом грипу типу А. В деяких випадках спостерігались периваскулярні крововиливи в субепендимарній ділянці. Привертає увагу те, що С. Н. Давиденков із співавторами описав виражену неврологічну симптоматику, спричинену грипозним вірусом типу В.

У мишей обох груп реакція гемаглютинації з легеневою тканиною коливалась у межах однакових розведень від 1 : 640 до 1 : 1280. З мозковою суспензією реакція гемаглютинації була негативною, що могло вказувати на відсутність вірусу в мозку. Але відомо, що реакція гемаглютинації в її класичній постановці, в зв'язку з її недостатньою чутливістю, не є досконалою. Праці А. А. Смородинцева, М. І. Соколова й інших дослідників над удосконаленням цієї реакції не дали бажаних результатів. Зважаючи на те, що в основі цієї реакції лежить адсорбція гемаглютинуючої часточки вірусу на еритроцитах, ми вважаємо доцільним для підвищення її чутливості посилити адсорбційну здатність еритроцитів.



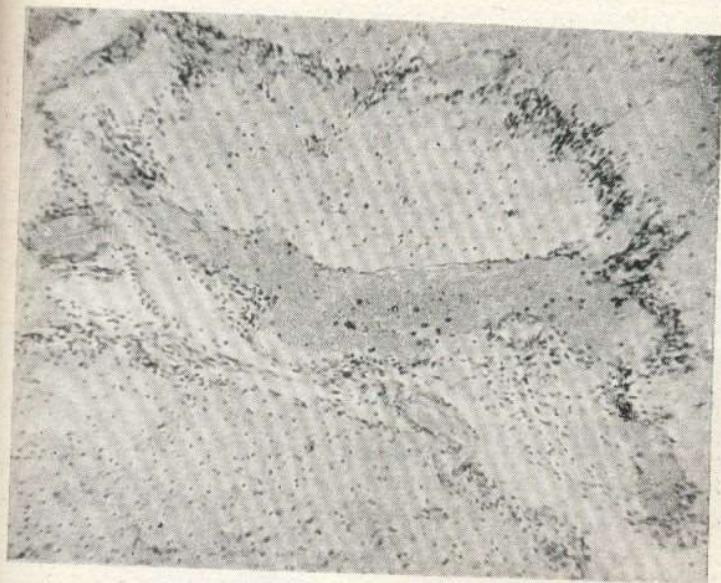


Рис. 1. Миша, заражена суспензією з мозкової тканини тварини, хворої на грип типу А. Лімфоцитарна інфільтрація оболонок основи мозку. Стаз у судинах. Пофарбування гематоксилін-еозином. Мікрофото. Збільшення 10×12.5 .

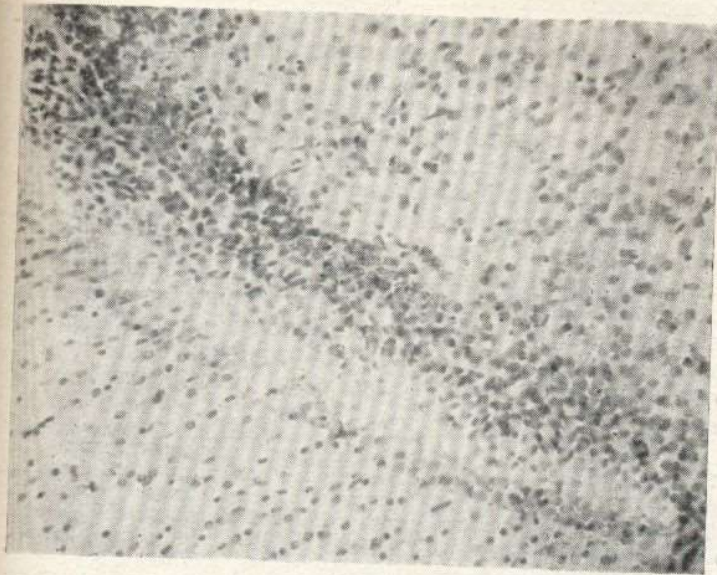


Рис. 2. Миша, заражена суспензією з мозкової тканини тварини, хворої на грип типу А. Розростання епендими в шлуночках мозку. Гіперплазія олігодендроглії.

Пофарбування гематоксилін-еозином. Мікрофото. Збільшення 20×12.5 .

Бойден показав, що танін полегшує адсорбцію білків еритроцитами. Виходячи з того, що тепер встановлена білкова природа гемаглютиніну грипозного вірусу, ми для полегшення його адсорбції обробляли еритроцити слабким розчином таніну. Танінізовані еритроцити потім додавали до різних розведень досліджуваного вірусу. Слід підкреслити, що реакцію необхідно проводити в строго стандартних умовах: усі скляні посудини і прилади мають бути хімічно чистими, всі розчини треба виготовляти на бідистильованій воді. Для розведення еритроцитів і досліджуваних суспензій органів слід застосовувати розчин, який містить білок, виготовлений на сольовому розчині з рН 7,2. Такий розчин потрібний для відвернення гемолізу еритроцитів і усунення їх здатності до неспецифічної аглютинації, оскільки після обробки таніном еритроцити стають дуже крихкими. Білковий розчин потрібний також для доброго осадження еритроцитів, бо у фізіологічному розчині оброблені таніном еритроцити осаджуються погано, що утруднює облік перебігу реакції. Слід додати, що в білковому середовищі титр специфічних аглютининів вищий, ніж у сольовому.

Виходячи з цих передумов, ми використали в цій реакції такі інгредієнти:

1. Буферний розчин з рН 7,2. Для його виготовлення розчин двоамішеного фосфорнокислого натрію (Na_2HPO_4) змішують з розчином одноамішеного фосфорнокислого калію (KH_2PO_4) у співвідношеннях, що дають потрібний показник рН. До 70 мл М/15 розчину Na_2HPO_4 приливають 30 мл М/15 розчину KH_2PO_4 . До суміші буферів додають 100 мл 2%-ного розчину кухонної солі (NaCl).

2. 1%-ний розчин нормальної кролячої сироватки, попередньо прогрітої при 60° протягом 20 хв., виготовлений на буферному розчині [1]. Можна користуватись 1%-ним розчином бичачого альбуміну або розчином асцитичної рідини. Виготовляти розчин треба в день дослідів.

3. Рідину Олсєвера з рН 6,1 в 100 мл води розчиняють 2,05 г глюкози, 0,8 г лимоннокислого натрію, 0,055 г лимонної кислоти, 0,42 г хлористого натрію.

4. Основний 1%-ний водний розчин таніну зберігають при 4°C. В день дослідів з нього виготовляють на буферному розчині [1] робочий розчин у розведенні 1:40 000.

5. Асептично взятую кров морської свинки або кролика змішують з двома об'ємами рідини Олсєвера. Зберігають при 4°C не більше від одного тижня. В день дослідів еритроцити загальноприйнятим методом осаджують і промивають, з промитого осадку на буферному розчині [1] виготовляють 3%-ну суспензію.

Один об'єм 3%-ної суспензії еритроцитів (5 мл) змішують з одним об'ємом (5 мл) робочого розчину таніну [4]. Після 15-хвилинного інкубування при 37° суміш центрифугують. Осад еритроцитів один раз промивають у буферному розчині [1].

Центрифугувати еритроцити, оброблені таніном, слід не довше як протягом двох хвилин при 1000 обертах на хвилину. До промитого осадку еритроцитів приливають 1%-ний розчин кролячої сироватки [2] до початкового об'єму (5 мл), зберігаючи таким способом концентрацію їх суспензії (3%).

Застосовувані суспензії органів розводять 1%-ною кролячою сироваткою з коефіцієнтом 2 в об'ємі 0,5 мл в десяти пробірках від 1:10 до 1:5120. В кожну пробірку додають по три краплі еритроцитів. Облік реакцій проводять через 30–40 хв. Гемаглютинацію оцінюють за виглядом осадку еритроцитів на дні пробірки. Реакція супроводиться контролем еритроцитів і вірусу. Феномен гальмування в цій реакції спостерігається із сироваткою, специфічною щодо даного вірусу.

В запропонованій нами модифікації реакція гемаглютинації стала позитивною у мишей, заражених не тільки суспензіями з легеневої тканини, а й суспензіями з мозкової тканини.

Реакція гемаглютинації в цій модифікації була нами також застосована у тхорів.

Відомо, що тхори мають високу сприйнятливості до грипозного вірусу, причому спричинювані у них ураження найбільш схожі з картиною грипу у людини. Тому зрозуміло, що можливість виявлення грипозного вірусу в мозку тхорів становить дуже великий інтерес. Для вивчення цього питання тхорів заражали вірусом грипу типу А (PR8), адаптованих до організму мишей.

Для ілюстрації наводимо протоколи кількох дослідів: 12.XI чотири

тхори під легким ефірним наркозом, мишей, що загинули від цих мишей і два —

Тхори, яким була введена інфекція, лишилися живими, лише з незначенням пензлею, захворіли. На третій день температура до 41°, тхори відмовлялися від їжі. У одного з них загинув 19.XI. У інших зміни в легенях, гіперемія печатків із слизовою оболонкою, кількість клітин циліндрів.

Другий тхір загинув 28.XI. При розтині консолідація легень, різка набуття та його оболонках. У легенях пласти циліндричних суспензій з легень і мозку — на тхорах і мишах.

Миші, заражені 21.XI, загинули 28.XI. При розтині легень. Реакція гемаглютинації починаючи з другого пасажу реакції гемаглютинації більше. Починаючи з двох мишей, заражених 21.XI, загинули 1.XII. При розтині легень і різка гіперемія мозку органів уже в першому тхорі.

Тхір, заражений 21.XI, у нього з'явилися виділення з носа припинились. Кожна зараження тхір повністю, його було відзначено р

змінени.

Тхір, заражений 21.XI, рів і загинув 29.XI. Розтин мозку і збільшення бронхів були виявлені при розтині бачити групи нейтрофілів.

Тхір, заражений 30.7.XII. Захворювання у тхорів зовсім відмовлялась від їжі, температура із 41,5° знизилась до 38,5°, різку гіперемію мозку. У відпечатках із кількості клітин циліндрів.

Миші, заражені 8.XI, загинули 13.XII. При розтині легень і різка гіперемія суспензіями з їх легень 1:1280. З другого пасажу гемаглютинації в їх органах.

Наведені дані пока

тхори під легким ефірним наркозом були заражені через ніс суспензіями тканин мишей, що загинули від грипу: два тхори — суспензією з легень цих мишей і два — суспензією з їх мозку.

Тхори, яким була введена мозкова суспензія, як показав тривалий нагляд за ними, лишилися здоровими. Тхори, заражені легеневою суспензією, захворіли. На третій день після зараження у них підвищилась температура до 41° , тварини стали кволими, апатичними, неохайними, відмовлялися від їжі. У них з'явилися виділення з носа, кон'юнктивіт. Один з них загинув 19.XI. При розтині у нього були виявлені вогнищеві зміни в легенях, гіперемія мозку. Риноцитологічне дослідження відпечатків із слизової оболонки носа і бронхів показало наявність значної кількості клітин циліндричного епітелію.

Другий тхір загинув 20.XI. При розтині в нього відзначались повна консолидація легень, різка гіперемія мозку й окремі крововиливи в мозку та його оболонках. У відпечатках із слизової носа і бронхів були виявлені пласти циліндричного епітелію, окремі полінуклеарні нейтрофіли. Суспензії з легень і мозку цього тхора пасирували на новій партії тварин — на тхорах і мишах.

Миші, заражені 21.XI суспензією з легеневої тканини цього тхора, загинули 28.XI. При розтині у них була встановлена повна консолидація легень. Реакція гемаглютинації досягала у них розведення 1 : 160. Починаючи з другого пасажу, миші стали гинути через 50—70 годин. Титр реакції гемаглютинації в легенях підвищився до розведення 1 : 2560 і більше. Починаючи з дванадцятого пасажу, намітилося зниження титру. Миші, заражені 21.XI суспензією з мозкової тканини цього самого тхора, загинули 1.XII. При розтині у них відзначались повна консолидація легень і різка гіперемія мозку. Реакція гемаглютинації із суспензіями з цих органів уже в першому пасажі досягала розведення 1 : 640.

Тхір, заражений 21.XI легеневою суспензією цього тхора, захворів. У нього з'явилися виділення з носа, виражений кон'юнктивіт, температура підвищилась до $40,5^{\circ}$, відзначались озноб і відсутність апетиту. На шостий день після зараження температура знизилась, озноб і виділення з носа припинились. Кон'юнктивіт залишався. На дев'ятий день після зараження тхір повністю видужав. 6.XII його було вбито. При розтині в нього було відзначене різке збільшення селезінки, інші органи не були змінені.

Тхір, заражений 21.XI суспензією з мозку цього самого тхора, захворів і загинув 29.XI. Розтин показав повну консолидацію легень, гіперемію мозку і збільшення селезінки. У відпечатках із слизової носа і бронхів були виявлені пласти циліндричного епітелію, зрідка можна було бачити групи нейтрофільних полінуклеарів.

Тхір, заражений 30.XI суспензією з мозку цього тхора, загинув 7.XII. Захворювання у нього мало найбільш тяжкий перебіг. Тварина зовсім відмовлялась від їжі, різко схудла. За день до смерті температура із $41,5^{\circ}$ знизилась до $34,9^{\circ}$. Розтин показав повну консолидацію легень, різку гіперемію мозку з крововиливами в ньому, збільшення селезінки. У відпечатках із слизової носа і бронхів була виявлена велика кількість клітин циліндричного епітелію.

Миші, заражені 8.XII суспензіями з легень і мозку цього тхора, загинули 13.XII. При розтині у них були встановлені повна консолидація легень і різка гіперемія мозку. Виявлено, що реакція гемаглютинації із суспензіями з їх легень і мозку вже з першого пасажу досягла розведення 1 : 1280. З другого пасажу миші гинули через 45—60 годин. Реакція гемаглютинації в їх органах досягла розведення 1 : 2560 і більше.

Наведені дані показали, що зараження тхорів грипозним вірусом з

мишачих легень призводить до їх загибелі, починаючи з першого пасажу. Зараження тхорів мозковою суспензією мишей, що загинули від грипу, захворювання не викликало.

Загибель тварин з типовим грипозним ураженням легень після зараження мозковою суспензією спостерігалась уже після першого пасажу мишачого вірусу через тхорів.

Грипозна природа захворювання у тхорів була підтверджена в пасажах на білих мишах і тхорах в реакції гемаглютинації із суспензіями з органів мишей і тхорів, морфологічним дослідженням їх органів і характерними змінами цитологічного складу у відпечатках із слизової носа і бронхів.

Тканини мозку і легень тхорів справляють різку патогенну дію на білих мишей. В процесі дальших пасажів через мишей спостерігаються підвищення титру гемаглютинації і більш виражені морфологічні зміни.

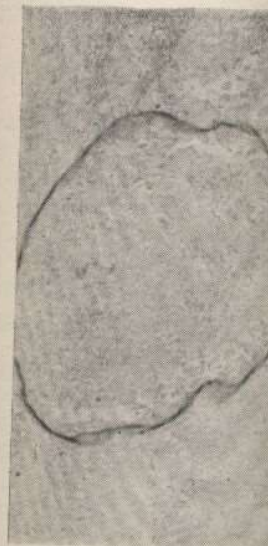
Вивчення антигенної структури цього штаму в перехресній реакції затримання гемаглютинації з щурячими імунними сироватками показало, що в імунологічному відношенні він споріднений, але не ідентичний вихідному лабораторному штаму А (PR8). Активність еталонного мишачого штаму А (PR8) поступається активності того самого штаму після його адаптації до організму тхорів.

При мікроскопічному дослідженні легень і мозку мишей і тхорів, заражених легеневою і мозковою суспензіями від тхорів, що загинули від грипу, була виявлена така картина.

Зміни, спостережувані в легенях у тварин цієї групи, здебільшого можна віднести до грипозної інфекції. Вони полягали в потовщенні перегородок альвеол з вираженою лімфоцитарною реакцією і значними судинними розладами у вигляді гіперемії та крововиливів. У кожному випадку спостерігалась характерна гіперпластична реакція бронхіального епітелію з початковими явищами метаплазії і десквамації його в просвіт. В деяких випадках у протоплазмі бронхіального епітелію виявлялись характерні базофільні включення. Іноді до описаної картини у мишей приєднувались явища вторинної інфекції, що проявлялось у вигляді великих лейкоцитарних інфільтратів з гнійним розплавленням тканин.

В мозку мишей, заражених суспензіями з легень і мозку тхорів, що загинули від грипу, зміни за своїм характером мало відрізнялись від описаних вище змін, спостережуваних при інтраназальному зараженні тварин відповідними мишачими суспензіями органів. Проте в частині випадків при зараженні мишей і тхорів суспензією, виготовленою з легеневої тканини тхора, що загинув від грипу, відзначався такий самий характер змін, як і при зараженні мозковою суспензією. Ці зміни полягали в стазі судин оболонок і мозку з розрідженням аргірофільної речовини, лімфоцитарній і периваскулярній інфільтрації, нейронофагії і нерізно вираженому дифузному хроматолізу нервових клітин, переважно, стовбура мозку.

Патоморфологічні зміни в мозку, подібні до картини, спостережуваної у людей, що померли від грипу, найбільш виразно проявлялись у тхорів і мишей, заражених мозковою суспензією від загиблого від грипу тхора. Вони полягали в невеликій лімфоцитарній реакції в оболонках, що проникає в тканину мозку, в наявності окремих периваскулярних лімфоцитарних інфільтратів у мозку і хоріодальному сплетенні (рис. 3), стазі в судинах мозку, переважно в його стовбурових відділах, у субependимарних ділянках і мозочку, в розрідженні аргірофільної речовини в стінці судин і деколорації еластики в ній з утворенням окремих периваскулярних крововиливів (рис. 4). Поряд з цим виявлялись



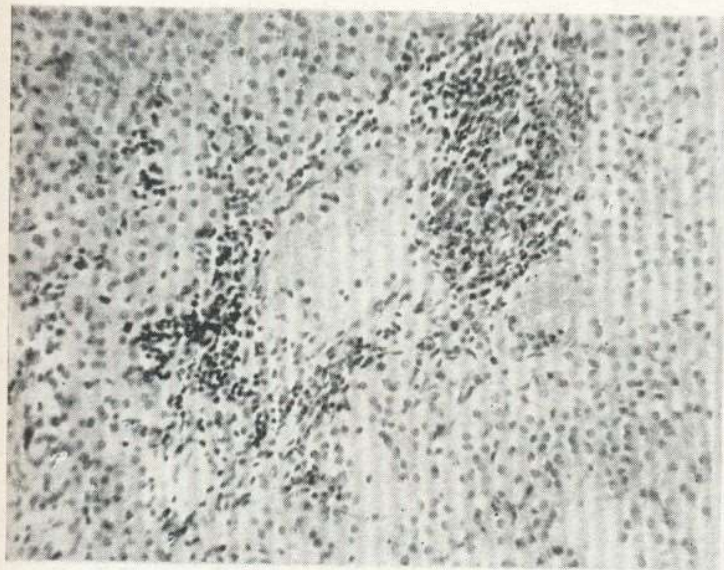


Рис. 3. Тхір, що загинув після зараження мозковою суспензією. Запальне лімфоцитарне вогнище в хоріоїдальному сплетенні.
Побарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофото. Збільшення 20х12,5.

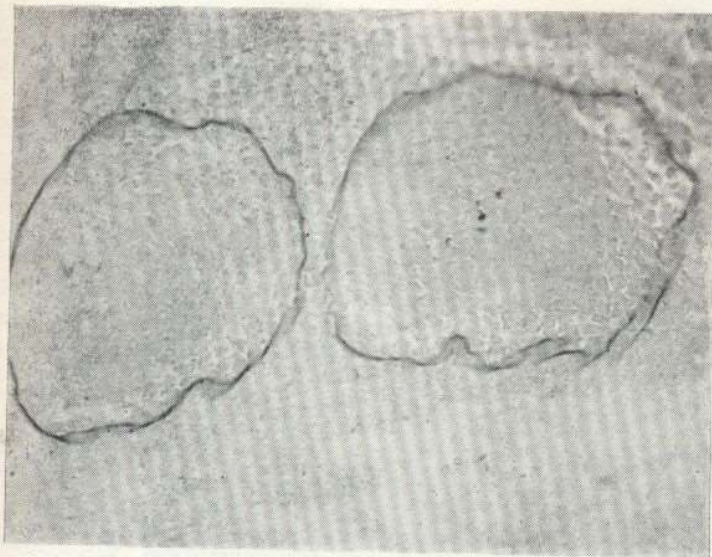


Рис. 4. Тхір, що загинув після зараження мозковою суспензією. Стаз у судинах оболонок мозку. Деколювання еластичних ділянок стінок судин. Периваскулярний крововилив.
Побарвлення за Вейгертом. Мікрофото. Збільшення 40х12,5.



Рис. 5. Миша, що загинула після зараження мозковою суспензією тхора, який загинув від грипу. Нейронофатія в діенцефальній ділянці. Подарбування тліном. Мікрофото. Збільшення 20х12,5.



Рис. 6. Тхір, заражений мозковою суспензією тхора, що затинув від грипу. Зморщування клітин в ділянці моста, вогнище спутіння.

розростання епендими-
чених ділянках; остан-
Я. І. Гусовським і нам
вираженого дифузного
ня і зморщування кліт-
ній ділянці (рис. 6), м

Підсумовуючи дані, можна дійти висновку, що в легенях і мозку тварин однотипна картина. Хвороба характеризується інфекційною квантацією і початкова реакція в перебігу хвороби не викликає до себе увагу відмінностей між легенями і частками легень. Ця картина є характерною для грипу.

Морфологічні зміни, проявлялися у значно вираженій продукції змінних судинної стінки клітин у стовбурових і спостерігався при інтракровою суспензією мишею вони були виражені того від грипу тхора. Слідом померли від грипу гоенцефаліти, ексудативно значно сильніше, супроводжувалися розвитком крововиливів

Отже, у тварин, заражених гриппозним вірусом, у гомеостазі треба віднести до запалених тіл, що відрізняється від запальної реакції. У мишей, заражених сучасним грипом, зміни в мозку виражені не так сильно, можуть бути охарактеризовані як короткотривалі (періодичні).

Викладені вище дані
тхорам і білим мишам су-
після зараження їх грип-
мозку і легенях змін, схо-
померли від грипу.

Схожість морфологіч
і у людей, що загинули
лівість локалізації грип
русу в спинномозковій рі
вильність нашого виснов
в розвитку патологічної
в гострому періоді грипу,
вової системи, які проявл
нуючу роль може відіграє

В запропонованій нам виявити гемаглютинуючі чінки і нирок. Аглютинаці

розростання епендими шлуночків і гіперплазія олігодендроцитів в зазначених ділянках; остання була встановлена при грипі Н. А. Максимович, Я. І. Гусовським і нами. Дегенеративні зміни нервових клітин у вигляді вираженого дифузного хроматолізу, а також невеликих вогнищ спутіння і зморщування клітин локалізувались у стовбурі (рис. 5), дієнцефальній ділянці (рис. 6), мозочку та амонієвому розі.

Підсумовуючи дані патоморфологічного дослідження, можна відзначити, що в легенях і мозку тхорів і мишей, заражених суспензіями з легень і мозку тварин, які загинули від грипу, виявляється приблизно однотипна картина. Характерними змінами в легенях є гіперплазія, десквамація і початкова картина метаплазії епітелію бронхів, інтерстиціальна реакція в перегородках і значні судинні розлади. Привертають до себе увагу відмінності в патогістологічній картині змін у різних ділянках і частках легень тієї самої тварини, що також є до деякої міри характерним для грипу.

Морфологічні зміни в мозку, які можна пояснити грипоною інфекцією, проявлялись у загальній лімфоцитарній реакції оболонок при слабко вираженій продуктивній мезенхімній реакції в мозку, альтеративних змінах судинної стінки в мозку, наявності стазів, гіперплазії олігодендроцитів в стовбурових і субепендимарних відділах і дегенерації нервових клітин у стовбурі, мозочку і дієнцефальній ділянці. Такий характер змін спостерігався при інтраназальному зараженні тварин переважно мозковою суспензією мишей і тхорів, що загинули від грипу. Найбільш чітко вони були виражені у тхорів, заражених мозковою суспензією загиблого від грипу тхора. Схожі зміни нами були виявлені у людей, що раптово померли від грипу. У людей, що померли від геморагічного менінгоенцефаліту, ексудативні й альтеративні зміни в судинах виражені значно сильніше, супроводжуються глибокими змінами проникності і розвитком крововиливів.

Отже, у тварин, заражених суспензіями з тканин органів, уражених грипоною вірусом, у головному мозку і легенях виявляються зміни, які треба віднести до запальних. Запалення це за своєю природою дуже відрізняється від запальних процесів, викликаних банальною інфекцією. У мишей, заражених суспензією з уражених грипоною вірусом легень, зміни в мозку виражені слабше і тільки у невеликій кількості тварин можуть бути охарактеризовані як запальні, що, очевидно, можна пояснити короткотривалим перебігом у них патологічного процесу (40—48 годин).

Викладені вище дані свідчать про те, що інтраназальне введення тхорам і білим мишам суспензії з головного мозку тварин, які загинули після зараження їх грипоною вірусом, призводить до розвитку у них в мозку і легенях змін, схожих на порушення, спостережувані у людей, що померли від грипу.

Схожість морфологічних змін в мозку у експериментальних тварин і у людей, що загинули від грипу, дозволяє зробити висновок про можливість локалізації грипоною вірусу в мозку у людей. Виявлення вірусу в спинномозковій рідині у людей, хворих на грип, підтверджує правильність нашого висновку. Повністю не заперечуючи ролі інтоксикації в розвитку патологічної неврологічної симптоматики, спостережуваної в гострому періоді грипу, ми вважаємо, що у виникненні уражень нервової системи, які проявляються у певних неврологічних формах, домінуючу роль може відігравати грипоною вірус.

В запропонованій нами постановці реакції гемаглютинації вдається виявити гемаглютинуючі властивості суспензій з тканин селезінки, печінки і нирок. Аглютинація еритроцитів спостерігається тільки із суспен-

зіями з органів заражених тварин. Інтраназальне зараження білих мишей суспензіями з цих органів призводить до розвитку пневмонії і спричиняє їх загибель.

Надійшла до редакції
15.III 1961 р.

О роли вируса гриппа в развитии заболеваний нервной системы

А. Ф. Макаренко, М. Н. Пастернак, А. Д. Динабург, А. В. Мельниченко
Отдел неврологии и нейрофизиологии Института физиологии им. А. А. Богомольца
Академии наук УССР, Киев

Резюме

В целях выяснения возможности локализации гриппозного вируса в центральной нервной системе, головной мозг животных, погибших после заражения их гриппозным вирусом, исследовался в серийных пассажах на хорьках и белых мышах, в реакции гемагглютинации и подвергался морфологическому изучению.

Опыты проводились с вирусами гриппа типа А (PR8) и В (Lee), адаптированными к мышам.

Контрольной группе, состоявшей из 30 мышей и 2 хорьков, вводилась через нос суспензия из мозга здоровых мышей. После десятидневного наблюдения животные были убиты. Патологические изменения в их органах не были обнаружены. Реакция гемагглютинации со взвесями из их органов была отрицательной.

Мыши, зараженные взвесью из легких мышей, павших от гриппа, погибали через 40—60 часов после их заражения. При интраназальном заражении белых мышей взвесью из мозга тех же мышей они погибали через пять—восемь дней после заражения. При вскрытии у обеих групп животных отмечались: характерная для гриппа — полная консолидация легких, гиперемия и отек мозга. При микроскопическом исследовании легких отмечалась выраженная интерстициальная реакция с гиперплазией эндотелия и инфильтрацией ткани перегородок гистиоцитами, со скоплением в просветах альвеол небольшого количества белкового экссудата, включающего лимфоциты и легочные макрофаги. Бронхиальный эпителий был во всех случаях гиперплазирован.

При микроскопическом исследовании мозга мышей, погибших после заражения суспензией из легочной ткани, изменения в нем выражались только в расширении сосудов оболочек, а иногда и мозга; в некоторых случаях наблюдалась небольшая лимфоцитарная инфильтрация оболочек.

У мышей, зараженных суспензией из мозговой ткани, изменения в мозгу колебались от слабо выраженных до более интенсивных, проявляющихся в лимфоцитарной реакции оболочек, часто проникающей в ткань мозга, сосудистых стазах с альтеративными изменениями стенки сосудов — разжижении аргирофильного вещества и деколорации эластики, иногда в гиперплазии, олигодендроглии и небольших дегенеративных изменениях нервных клеток, преимущественно, в стволе и дисцефальной области.

Легкие и мозг мышей, погибших после заражения гриппозным вирусом, исследованы в реакции гемагглютинации. Заражение взвесями из этих органов приводит к развитию гриппозной пневмонии и смерти животного, что по-видимому, обусловлено присутствием вируса как в легких, так и в мозгу.

Реакция гемагглютинации была отрицательной.

Присутствие вируса в титрации выявить не удалось.

Реакция гемагглютинации точно чувствительна. Одна суспензия мозга мышей, зараженного гриппом, была усовершенствована. В суспензии мозга мышей, зараженного гриппом, была усовершенствована.

Заболевание, вызываемое гриппом, характеризуется картиной гриппа у человека. Животных представляет собой из тканей мозга и легких типа А (PR8).

Заражение хорьков гриппом приводит к развитию у них тяжелой формы гриппа.

Заражение хорьков гриппом приводит к развитию у них тяжелой формы гриппа.

Риноцитологическое исследование мазков из бронхов хорьков, погибших от гриппа, показало наличие в них большого количества патогенных бактерий, часто расположенных в виде пар.

Взвеси из мозга и легких животных, погибших от гриппа, вводящиеся в виде суспензий, являются патогенными для белых мышей.

При микроскопическом исследовании животных были обнаружены более характерные для гриппа изменения в легких из мышинных органов. Изменения в мозгу у мышей и особенно в легких хорьков. У животных, погибших от гриппа, в легких хорьков были случаи, сходные с изменениями в легких животных, погибших от гриппа. Описанные изменения в легких животных гриппозным вирусом, хотя это воспаление легких — процесс, вызванный гриппом.

Таким образом, интраназальное заражение животных гриппозным вирусом, вызывая изменения, сходные с изменениями в легких животных, погибших от гриппа.

На основании сходства изменений при экспериментальном заражении людей, умерших от гриппа, гриппозного вируса в мозгу животных, погибших от гриппа, мы полагаем, что в виде определенных нозологических форм гриппозный вирус. Правильными данными о выделении вируса.

Реакция гемагглютинации в легких обеих групп животных колебалась в пределах одинаковых разведений — 1 : 640—1 : 1280; в мозгу реакция была отрицательной.

Присутствие вируса в мозгу непосредственно по реакции гемагглютинации выявить не удавалось.

Реакция гемагглютинации в ее классической постановке недостаточно чувствительна. Одним из авторов (М. Н. Пастернак) реакция была усовершенствована. В этой модификации она стала положительной с суспензией мозга мышей, зараженных вирусом гриппа.

Заболевание, вызываемое гриппозным вирусом у хорьков, сходно с картиной гриппа у человека, поэтому обнаружение вируса в мозгу этих животных представляет большой интерес. Хорьки заражались взвесями из тканей мозга и легких мышей, погибших после введения им вируса типа А (PR8).

Заражение хорьков гриппозным вирусом из мышинных легких ведет к развитию у них тяжелой гриппозной пневмонии и гибели, начиная с первого пассажа.

Заражение хорьков суспензией из мозга мышей, погибших от гриппа, заболевания не вызывало. Однако уже после одного пассажа через хорька наблюдались заболевание и гибель животного.

Риноцитологическое исследование отпечатков со слизистой носа и бронхов хорьков, погибших после заражения гриппозным вирусом, показало наличие в них большого количества клеток цилиндрического эпителия, часто расположенных пластами.

Взвеси из мозга и легких погибших хорьков испытывались в последующих пассажах на хорьках и мышах. Взвеси оказались высокопатогенными для белых мышей. В процессе дальнейших пассажей их патогенность для мышей еще более возрастала.

При микроскопическом исследовании легких и мозга этой группы животных были обнаружены изменения, более интенсивно выраженные и более характерные для гриппа, чем при заражении штаммом А (PR8) из мышинных органов. Изменения, характерные для гриппа и наиболее сходные с изменениями у людей, умерших от гриппа, наблюдались в мозгу у мышей и особенно у хорьков при заражении их взвесью из мозга погибших хорьков. У мышей, погибших после заражения взвесью из легких погибшего хорька морфологические изменения в мозгу в большинстве случаев были слабее выражены и только в некоторых случаях были схожи с изменениями, наблюдаемыми при заражении мозговой взвесью. Описанные изменения в легких и мозгу, вызванные заражением животных гриппозным вирусом, должны быть отнесены к воспалительным, хотя это воспаление по своей природе отличается от воспалительных процессов, вызванных банальной инфекцией.

Таким образом, интраназальное введение восприимчивым к гриппу животным суспензии из мозга животных, погибших после заражения гриппозным вирусом, вызывает в их мозгу и легких патоморфологические изменения, сходные с наблюдаемыми у людей, умерших от гриппа.

На основании сходства морфологических изменений в мозгу животных при экспериментальной гриппозной инфекции с изменениями в мозгу людей, умерших от гриппа, можно допустить возможность локализации гриппозного вируса в мозгу у людей. Полностью не отрицая роли интоксикации в развитии неврологической симптоматики в остром периоде гриппа, мы полагаем, что в возникновении заболеваний нервной системы в виде определенных нозологических форм доминирующую роль играет гриппозный вирус. Правомерность подобного допущения подкрепляется данными о выделении вируса гриппа из спинномозговой жидкости.

On the Role of Virus Influenza in the Development of Nervous System Diseases

A. F. Makarchenko, M. N. Pasternak, A. D. Dinaburg and A. V. Melnichenko

Division of neurology and neurophysiology of the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology of the Academy of Sciences of the Ukrainian SSR

Summary

With the aim of ascertaining the possibility of localization of the influenzal virus in the central nervous system, the brains of animals dying after infection with type A (PR8) influenzal virus were studied in serial passages on polecats and albino mice, in the hemagglutination test, and were subjected to a pathomorphological study.

Infection of animals by suspensions from the lungs and brain of mice dying from influenza caused development of influenzal pneumonia and death. Dissection revealed complete consolidation of the lungs, edema and hyperemia of the brain and its tunic.

Investigation of suspensions from the brain and lungs in the hemagglutination test, modified by one of the authors (M. N. Pasternak), suggest of the possibility of the presence of virus in these organs.

During the microscopic investigation of the lungs and brain of animals dying after infection with virus, changes were found, typical of influenza, similar to the alterations observed in human beings dying of this disease. These changes were most pronounced in polecats infected with brain tissue suspensions.

Changes in the lungs take the form of a thickening of the alveolar walls with hyperemia and hemorrhages, of a hyperplastic reaction of the bronchial epithelium with metaplasia, desquamation and basophilic inclusion. The brain was found to contain stases; a slight lymphocytic reaction was noted in the tunics; perivascular infiltrates were discovered inside the brain; there were alterations in the vascular walls, degeneration of nerve cells and hyperplasia of oligodendroglia, chiefly in the stem and diencephalic region.

On the basis of similarity of the morphological changes in the animal brain during experimental infection with influenza to the changes in the brain of human beings dying of influenza, the authors arrive at the conclusion that the virus may be localized in the brain in human beings.

Without completely refuting the role of intoxication in the development of neurological symptoms during the acute period of influenza, the authors infer that the influenzal virus plays a dominating role in the origin of nervous system diseases of certain morphological forms.

Зміни по
кори гол

Лабораторія вищої нерво

У першому повіді 1) при подразненні звичайного мозку собаки виникла відповідь; 2) подразнення стосованні не змінює емоційного поєднати із звуковим і на звук 220 гц; 4) при подразненні мозку можна спостерігати відповідь прояву подразник.

Можна висловити гіпотезу, сягнувши III—IV шару кори, відповідь. Але в одному випадку нейронів і її важко зазначити подразненнях малої тривалості більшу кількість нейронів.

При багаторазовому подразненні іншим (звуковий поштовх) цих подразників, встановлюється збудливість і відповідь.

Можливість такої реакції який в досліді на кішечку вищуючи збудливість і відповідь можна викликати їх збудження знаходиться на відстані.

Коли первинна відповідь перших сполучень і відповідь лише в 5—15% подразнень почали пропускати подіями місці звичайного піді мною 0,7 сек. після звуку 220 гц час, виникала первинна відповідь воджувалась руховою