

17. Fritz — Biochem. Zeitschr., 1926, 170.
18. Hill D. — Life, Heat and Altitude. Cambridge — Mass. — Harvard University press. 1938.
19. Himworth H. — Lectures on the Liver and its Diseases. Cambridge — Mass. — Harvard University press. 1947.
20. Mac Callum W. — Text-book of Pathology. London, 1928, 469.
21. Mac Michael J. — Quart. J. Exp. Physiol., 1937, 27, 73.
22. Newmann H., Cohen J. — J. Lab. a. Clin. Med., 1949, 34, 674.
23. Reeves J., Grover E., Grover R. — J. Appl. Physiol., 1963, 18, 3, 575.
24. Tschudi — Peru. Reises Kizzen aus den Jaren 1838—42. Stgallen, 1848, 2.

Влияние высокогорного климата на кошек с экспериментальной недостаточностью печени

Е. В. Колпаков, Н. М. Шумицкая

*Лаборатория сравнительной физиологии Института физиологии им. А. А. Богомольца
Академии наук УССР, Киев*

Резюме

Изучение последствий выключения печени из воротного кровообращения посредством наложения прямой фистулы Экка — Павлова у кошек в условиях внешней гипоксии представляет интерес, так как в той или иной степени это может иметь место и у человека в разных условиях внешней среды и при различных заболеваниях.

Исследования проводились на семи взрослых кошках, четверем из которых за 10—12,5 месяцев до экспедиции была наложена прямая фистула Экка — Павлова.

Изучались изменения общего состояния и картины периферической крови у кошек в динамике развития печеночной недостаточности в условиях как острой гипоксии в горах, так и после наступившей акклиматизации к высокогорному климату.

Было показано, что как острая гипоксия (на второй день пребывания), так и длительная акклиматизация к высокогорному климату в течение десяти дней на Новом Кругозоре (Эльбрус, 3000 м над уровнем моря), оказывая положительное влияние на реакцию со стороны гемопоэза у фистульных кошек с различной длительностью печеночной недостаточности, у большинства из них в отличие от контрольных способствует появлению склонности к возникновению мясных отравлений, хотя при нормальном атмосферном давлении (в Киеве) мясные отравления специально вызывать у фистульных кошек очень трудно. Это несомненно интересное явление следует изучить более детально.

Effect of Mountain Climate on Cats with Experimental Hepatic Deficiency

E. V. Kolpakov, N. M. Shumitskaya

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

Summary

The authors showed that both acute hypoxia (on the second day) and prolonged acclimatization to mountain climate in the course of 10 days on Novy Krugozor (Elbrus, 3000 m above sea level), inducing a positive effect on the hemopoiesis reaction in fistulated cats with various durations of hepatic deficiency (10—12.5 months), furthered a tendency to meat poisonings in most of them, in distinction to the control animals, although at normal atmospheric pressure (Kiev) it is very hard to evoke these effects in fistulated cats. The doubtlessly interesting phenomenon should be studied more thoroughly.

Експериментальний енцефаломієліт, викликаний нейроцитотоксинами антирабічного гамма-глобуліну

О. В. Соколов

*Відділ фізіології і патології шкіри
Київського інституту туберкульозу і грудної хірургії*

Алергічний енцефаломієліт у людини може розвиватися як ускладнення в результаті введення нейровірусних вакцин, які містять речовину нервової тканини. У тварин цей процес моделюється ін'єкціями гомологічної або гетерологічної нервової тканини в суміші з стимулятором Фрейнда [6, 10].

Механізм ураження нервової системи при алергічному енцефаломієліті досі не з'ясований. Не вивчена належною мірою і роль антитіл (нейроцитотоксинів), специфічних щодо нервової тканини. Деякі автори [4, 12] надають вирішального значення нейроцитотоксинам, як фактору, що визначає ураження нервової тканини, інші [7, 8, 9] дотримуються протилежної точки зору.

Підставою для заперечення провідної ролі нейроцитотоксинів у механізмі алергічного енцефаломієліту служать дані, які показують, що під впливом енцефалітогенної суміші підвищення титру нейроцитотоксинів не відповідає тяжкості ураження нервової тканини, що узгоджується також з результатами досліджень, проведених на хворих.

Ми вважаємо, що при алергічному енцефаломієліті не було встановлено прямої залежності між титром антитіл і ступенем ураження нервової тканини, внаслідок того, що розвитку патогістологічних змін нервової тканини передують вплив на неї нейроцитотоксинів. У цьому процесі абсорбція нейроцитотоксинів нервовою тканиною приводить до зниження їх титру в периферичній крові.

Працями ряду дослідників [5, 11] встановлено, що переливання крові здорової тварини від тварини, ураженої енцефаломієлітом, не викликає патогістологічних змін нервової тканини та клінічних проявів енцефаломієліту. На думку багатьох авторів, цей факт свідчить про відсутність залежності ураження нервової тканини від нейроцитотоксинів.

Наше дослідження присвячене вивченню можливості відтворення енцефаломієліту у тварин, під впливом нейроцитотоксинів (за винятком введення в організм стимулятора Фрейнда і нервової тканини).

Як носій нейроцитотоксинів був застосований антирабічний гамма-глобулін, виготовлений Київським інститутом мікробіології та епідеміології. Цей препарат широко застосовується з профілактичною метою в антирабічній практиці. Дослідженнями Кузнецової та ін. [2] показано, що при імунізації тварин антирабічною вакциною утворюються нейроцитотоксини.

Антирабічний гамма-глобулін одержують із сироватки коней, імунізованих антирабічною вакциною, яка містить нервову тканину баранів.

Беручи до уваги дані Кузнецової та ін. [2], ми вирішили дослідити наявність у цьому препараті антитіл, органоспецифічних до нервової тканини.

Таблиця 1

Результати реакції зв'язування комплементу при взаємодії антирабічного гамма-глобуліну з водно-сольовими витяжками нервової тканини різних видів тварин і людини

Антиген 1. Спинного мозку 2. Сірої речовини кори мозку		Розведення гамма-глобуліну					
		1:10	1:20	1:30	1:40	1:50	1:60
Кролика	1	++++	++++	+++	++	—	—
	2	++++	++++	+++	++	±	—
Барана	1	++++	++++	++++	++++	++	±
	2	++++	++++	++++	++++	++	±
Морської свинки	1	++++	++++	++++	++	±	—
	2	++++	++++	+++	++	±	—
Собаки	1	++++	++++	++++	++	—	—
	2	++++	++++	++++	++	+	—
Людини	1	++++	++++	++++	++	—	—
	2	++++	++++	+++	++	+	—
Нирки барана		++	±	—	—	—	—

Антирабічний гамма-глобулін (серії 15 і 16 1962 р.) був проаналізований з допомогою реакції зв'язування комплементу (результати наведені в табл. 1) і пасивної анафілаксії. Реакції пасивної анафілаксії здійснювались на морських свинках обох статей вагою від 250 до 350 г. Пасивну сенсibilізацію здійснювали шляхом внутрішнього введення антирабічного гамма-глобуліну в дозі 1—1,5 мл. Основний дослід проводили наступного дня, не пізніше, ніж через 24 год після введення антирабічного гамма-глобуліну. Як антигени були застосовані водно-сольові витяжки спинного мозку і сірої речовини кори головного мозку тварин різних видів і людини.

На початку кожного досліду, перед введенням екстрактів нервової тканини, тварин десенсibilізували щодо видових і гетерогенних антигенів з допомогою внутрішніх ін'єкцій водно-сольових витяжок нирок баранів.

Усі тканинні витяжки досліджували на первинну токсичність у подвійних дозах порівняно з досліджуваними потім в дослідках.

Експерименти проведені на 86 морських свинках. Результати дослідів наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Результати дослідів на морських свинках, пасивно сенсibilізованих антирабічним гамма-глобуліном, в дозі 1—1,5 мл

(Перед введенням витяжок нервової тканини всі тварини зазнавали десенсibilізації до видових і гетерогенних антигенів введенням витяжок нирки барана в дозі 13—20 мг білка)

Кількість тварин	Розрішальне введення витяжки нервової тканини			
	Вид піддослідного	Відділ мозку	Доза	Реакція
10	Баран	Сіра речовина кори	10—12	+до+++
12	Баран	Спинний мозок	12—14	+до+++
10	Людина	Сіра речовина кори	18	+до+++
10	Людина	Спинний мозок	16—18	+до+++
12	Кролик	Сіра речовина кори	16—18	+до+++
10	Кролик	Спинний мозок	16	+до+++
12	Морська свинка	Сіра речовина кори	10—14	+до+++
10	Морська свинка	Спинний мозок	12—15	+до+++

Ступінь шоквої реакції у тварин позначена за чотириступеневою шкалою: (++++) — смертельний шок; (+++) — тяжкий шок; (++) — шок середньої тяжкості; (+) — слабка шоква реакція; (—) відсутність шоку. Дози тканинних екстрактів позначені в мг білка.

Як видно з табл. 1, антирабічний гамма-глобулін вступає у взаємодію з екстрактами нервової тканини різних видів тварин і людини, не реагуючи з екстрактом нирки гомологічного виду тварини (барана), що свідчить про наявність в антирабічному гамма-глобуліні органоспецифічних антитіл щодо нервової тканини.

Це також підтверджується і результатами дослідів, проведених на морських свинках (табл. 2). Наведені дані свідчать і про те, що нейро-



Рис. 1. Параліч задніх кінцівок у кролика після введення антирабічного гамма-глобуліну.

цитотоксини антирабічного гамма-глобуліну здатні реагувати з антигенами спинного мозку, який складається переважно з білої речовини та антигенів сірої речовини кори мозку. Здатність нейроцитотоксинів вступати у взаємодію з нервовою тканиною різних видів тварин і людини дозволяє вважати, що відповідні органи антигени згаданих відділів центральної нервової системи не мають видового обмеження.

Встановивши наявність нейроцитотоксинів у антирабічному гамма-глобуліні, ми приступили до вивчення його біологічного впливу на організм.

Досліди проведені на 20 морських свинок і 20 кроликах.

Антирабічний гамма-глобулін вводили тваринам внутрім'язово щодня, протягом шести-семи днів, по 1 мл морським свинкам і 2 мл — кроликам.

Такий тип ін'єкцій дозволив створити досить високу концентрацію нейроцитотоксинів у крові та забезпечити цим самим перехід антитіл через гематоенцефалічний бар'єр, на що вказували в своїх працях Гайдамович [1] і Шамбуrow [3].

У контрольних дослідах десяти морським свинкам і десяти кроликам у ті самі строки і в тих же дозах вводили нормальну кінську сироватку.

Протягом усього циклу ін'єкцій і далі, протягом усього дослідів тварини основної і контрольної серій перебували під щоденним спостереженням. При цьому вивчали природну рухливість, реакцію на больові подразнення, ректальну температуру.

У різні строки, починаючи з 12-о до 22-о дня після закінчення циклу ін'єкцій антирабічного гамма-глобуліну або нормальній кінській сироватки тварини вмертвляли повітряною емболією.

Центральну нервову систему і шматочки внутрішніх органів фіксували в 10%-ному нейтральному формаліні і провадили патогістологічне дослідження.

Внаслідок введення антирабічного гамма-глобуліну у всіх морських свинок і кроликів спостерігалось зниження нормальної рухливості і реакції на больові подразнення, млявість рухів. У більшості тварин виникали парези кінцівок. У одного кролика і однієї морської свинки роз-

вивались тяжкі паралічі, які періодично супроводжувались різкими судорогами. Коливання ректальної температури не виходили за межі 37—38,5° С.

У тварин контрольної серії будь-яких змін моторної функції не було відзначено, ректальна температура перебувала в тих самих межах 37—38,5° С.

Патогістологічні зміни центральної нервової системи і внутрішніх органів морських свинок і кроликів, які зазнали впливу антирабічного



Рис. 2. Осередок гліальної гіперплазії в гіпоталамічній ділянці, на межі між білою і сірою речовиною.

Гематоксилін-еозин. 23×10.

гамма-глобуліну, були однотипними і відрізнялись лише ступенем прояву тих чи інших змін.

Для ілюстрації наводимо опис патогістологічних препаратів, виготовлених із шматочків внутрішніх органів і центральної нервової системи морської свинки № 1.

Головний мозок. Множинні осередкові і неосередкові випадіння гангліозних клітин, переважно в корі великих півкуль і смугастих тілах. У залишених гангліозних клітинах виявляється перинуклеарна вакуолізація. Місцями в підкоркових гангліях і глибоких шарах кори відзначається набрякання значної частини гангліозних клітин. Поблизу випадіння гангліозних клітин є клітини — тіні (цитоліз). У мозочку відзначається випадіння окремих клітин Пуркін'є. Нервові волокна розпушені внаслідок набряку. Гіперпластична реакція глії — місцями, переважно в білій речовині, виявляються обширні осередки проліферації глії (рис. 2).

У білій речовині всіх відділів головного мозку є невеликі «гліальні стовпці» (гіперплазія глії паралельними рядами внаслідок переривчастої демієлінізації в межах того самого волокна). Судини значно розширені, в усіх відділах мозку виявляються стази, місцями деяке розпушення судин середнього і крупного калібру. Нерівномірний периваскулярний набряк виражений значною мірою. Перичелюлярний набряк — помірний. М'які мозкові оболонки різко повнокровні. Навколо оболонок судин множинні інфільтрати, які складаються з лімфоцитів, гістіоцитів і зернистих лейкоцитів (рис. 3). Згадані інфільтрати прони-

кають у товщу адвентиції. В ряді ділянок інфільтрати поширюються по оболонках на значній відстані. Трапляються ділянки поширення інфільтратів у периваскулярні простори маргінального шару кори. У субependимальній тканині різних відділів мозку периваскулярна інфільтрація частково захоплює хоріоїдне сплетення. У білій речовині всіх відділів головного мозку чітко виражена демієлінізація нервових волокон і розпад осьових циліндрів.

Спинний мозок. Дистрофічні зміни гангліозних клітин передніх і задніх рогів такого ж характеру, як і в головному мозку. Ви-

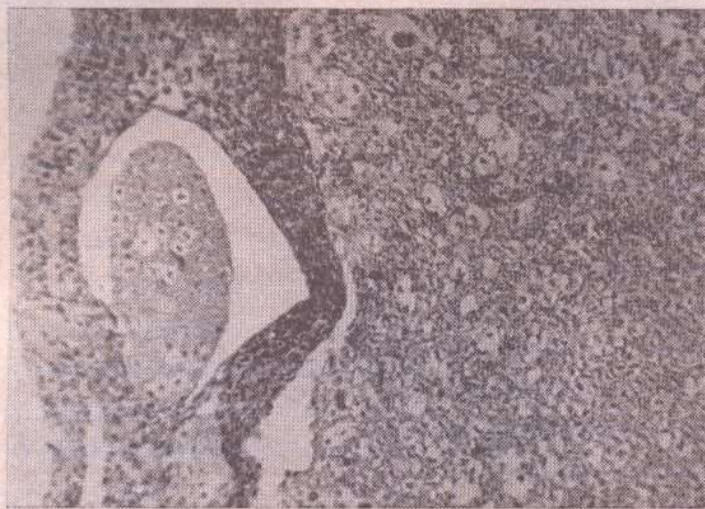


Рис. 3. Розширена кровоносна судина. Стінка судини і м'яка мозкова оболонка інфільтровані лімфоцитами.
Гематоксилін-еозин. 25×10.

падіння нервових клітин переважають у передніх рогах. Місцями спостерігається перинейрональна гіперплазія глії. Нервові волокна білої речовини — набряклі з колбовидними здуттями і бухтоподібними вип'ячуваннями. В окремих ділянках набряку зазнають цілі пучки нервових волокон, особливо поблизу передніх рогів. Спостерігається розрідження волокон осередкового характеру, помірна гіперплазія глії з утворенням осередків незначної величини. Судини розширені, повнокровні, у більшості з них еритроцитарні стази. В усьому спинному мозку виявляються ділянки, де видно набряклі мієлінові оболонки нервових волокон, які інтенсивно сприймають забарвлення. Згадані ділянки чергуються з ділянками повної демієлінізації нервових волокон. Відзначається фрагментація осьових циліндрів (рис. 4).

У м'яких оболонках спинного мозку — поодинокі, дрібні лімфогістіоцитарні інфільтрати, розташовані переважно поза судинами.

Печінка. Різка паренхіматозна дистрофія печінкових клітин; місцями дисоціація і дисконфлексія. У міжчасточкових перетинках видно поодинокі нагромадження лейкоцитів. Судини розширені і повнокровні.

Нирки. Паренхіматозна дистрофія епітелію звитих каналців; некробіоз одиничних клітин епітелію каналців. У просвіті каналців — гомогенні білкові маси. Клубочки гіперемійовані.

Селезінка. Редукція окремих фолікулів, гіперемія червоної пульпи з ділянками дрібних периваскулярних геморагій.

С
помір
У
нерво
рігаль

С
ної і
зміни
ного
У
дослі
роцит
З
нам
раль
С
ткани
стеми
рахун
І
хом і
при
введе
тотор
І
взаєм
бути
ного
дини

Серце. Паренхіматозна дистрофія м'язових волокон міокарда; помірний проміжний набряк.

У всіх тварин контрольної серії патогістологічних змін центральної нервової системи відзначити не вдалось; у внутрішніх органах спостерігались зміни, такі ж як і у тварин контрольної серії.



Рис. 4. Спинний мозок. Демієлінізація нервових волокон поряд з гіперхроматозом окремих ділянок. Фрагментація осевих циліндрів.
Шпільмейер. 25×10.

Обговорення результатів досліджень

Спільність патогістологічних змін внутрішніх органів тварин основної і контрольної серії дослідів свідчить про те, що спостережувані зміни зобов'язані своїм походженням неспецифічному впливу чужорідного білка.

Ураження центральної нервової системи у тварин основної серії дослідів можна пояснювати впливом органоспецифічних антитіл (нейроцитотоксинів) антирабічного гамма-глобуліну.

Застосовуючи нейроцитотоксини антирабічного гамма-глобуліну, нам вдалося викликати у морських свинок і кроликів ураження центральної нервової системи, характерні для алергічного енцефаломієліту.

Оскільки у впливі на організм тварин не брали участі ні нервова тканина, ні стимулятор Фрейнда, ураження центральної нервової системи, викликані у наших експериментальних тварин, слід віднести за рахунок нейроцитотоксинів антирабічного гамма-глобуліну.

Невдалі спроби згаданих авторів відтворити енцефаломієліт шляхом пасивної передачі можна пояснити недооцінкою тієї обставини, що при пасивній передачі, з допомогою переливання крові не гарантується введення в організм реципієнта необхідної кількості антитіл (нейроцитотоксинів), здатних пройти крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Наявність у антирабічному гамма-глобуліні нейроцитотоксинів, які взаємодіють з нервовою тканиною тварин різних видів і людини, може бути причиною ускладнень в процесі практичного застосування згаданого препарату. Не виключена можливість пасивної сенсibiлізації людини щодо нервової тканини тварин в результаті введення антирабічно-

го гамма-глобуліну. При цьому дальше введення антирабічної вакцини, яка містить нервову тканину кроликів, може спричинитися до алергічної реакції. В аналогічних умовах у морських свинок, як свідчать наші досліди, спостерігався розвиток анафілактичного шоку.

Далі слід брати до уваги ту обставину, що введення антирабічного гамма-глобуліну людині, на фоні ускладненої активної імунізації антирабічною вакциною, може сприяти ураженню нервової тканини в зв'язку з проявом специфічного впливу нейроцитотоксинів антирабічного гамма-глобуліну.

Література

1. Гайдамович С. Я.—В кн.: Вопросы мед. вирусологии, М., 1949, 2, 171.
2. Кузнецова Н. И., Ванач К. А.—В кн.: Вопр. мед. вирусологии. Нейроинфекции. Ин-т им. Д. И. Ивановского АМН СССР, 1960, 4, 200.
3. Шамбуrow Д. Л.—Спинномозговая жидкость. М., 1954.
4. Bell I., Peterson Ph.—Science, 1960, 131, 3, 1411.
5. Freud I., Storn E., Pisant T.—J. Immunol., 1947, 57, 2, 179.
6. Freind I., Mc Dermott K.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1942, 49, 548.
7. Hill K.—Bull. J. Hopkins Hospital, 1949, 84, 4, 302.
8. Kopeloff L., Kopeloff N.—J. Immunol., 1944, 48, 5, 297.
9. Koprowski H., Jerwis G.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1948, 69, 3, 472.
10. Morgan I.—J. Bact. 1946, 51, 5, 614.
11. Morgan I.—J. Exp. Med., 1947, 85, 1, 131.
12. Schwentker F., Rivers T.—J. Exp. Med., 1934, 60, 5, 559.

Экспериментальный энцефаломиелит, вызванный нейроцитотоксинами антирабического гамма-глобулина

А. В. Соколов

Отдел физиологии и патологии кожи
Киевского института туберкулеза и грудной хирургии

Резюме

Методом связывания комплемента удается обнаружить в антирабическом гамма-глобулине наличие органоспецифических антител по отношению к нервной ткани кроликов, баранов, морских свинок, собак и человека.

При внутривенном введении 1—1,5 мл антирабического гамма-глобулина у морских свинок возникает пассивная сенсibilизация к нервной ткани упомянутых животных и человека.

Разрешающее введение водно-солевых вытяжек из нервной ткани животных указанных видов или человека вызывает у морских свинок развитие анафилактического шока. Последнее подтверждает результаты, полученные при помощи реакции связывания комплемента и свидетельствует о том, что введение этого препарата людям, с профилактической целью, может создавать в организме человека состояние пассивной сенсibilизации по отношению к нервной ткани. На таком фоне введение человеку антирабической вакцины (при необходимости создания активного антирабического иммунитета), содержащей вещество нервной ткани, может вызвать нежелательную аллергическую реакцию.

В дальнейших экспериментах на морских свинках и кроликах было изучено специфическое действие на нервную ткань нейроцитотоксина антирабического гамма-глобулина.

С этой целью ежедневно, в течение шести-семи дней, изучаемый препарат вводился внутримышечно морским свинкам по 1 мл, а кроликам по 2 мл. В контрольных опытах животным инъектировалась, в тех же дозах, нормальная лошадиная сыворотка.

У животных опытной серии (20 кроликов и 20 морских свинок) после цикла введения препарата наблюдалось развитие нарушений активных движений. У одной

свинки
гами.

И

душно

булина

делах

их раз

вались

глии в

траты

риваск

нервна

Е

У

гистол

органа

серии

Т

позвол

экспер

действи

Е

пораж

чужер

Г

в пор

что в

энцеф

течени

нейро

Е

Dep

Т

that a

neural

Г

myeliti

Г

histolo

Т

passiv

Г

and th

sition

the po

toxins