



МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ СССР  
ТАРТУСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

---

ИЗ КАФЕДРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ  
ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ  
ПРОФЕССОР ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
А. О. ВАЛЬДЕС

**Х. Х. СЫБЕР**

**О ВЛИЯНИИ СОСТОЯНИЯ ПИТАНИЯ И ВПРЫСКИВАНИЙ ГЛЮКОЗЫ НА  
РАЗВИТИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СЕРДЦЕ И НЕКОТОРЫХ  
ДРУГИХ ОРГАНАХ ОТ ДИФТЕРИЙНОГО ТОКСИНА**

(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ  
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ  
ПРОФЕССОР ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
А. О. ВАЛЬДЕС

ТАРТУ 1949

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ СССР  
ТАРТУСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

---

ИЗ КАФЕДРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ  
ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ  
ПРОФЕССОР ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
А. О. ВАЛЬДЕС

**Х. Х. СЫБЕР**

**О ВЛИЯНИИ СОСТОЯНИЯ ПИТАНИЯ И ВПРЫСКИВАНИЙ ГЛЮКОЗЫ НА  
РАЗВИТИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СЕРДЦЕ И НЕКОТОРЫХ  
ДРУГИХ ОРГАНАХ ОТ ДИФТЕРИЙНОГО ТОКСИНА**

(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ  
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ  
ПРОФЕССОР ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
А. О. ВАЛЬДЕС

ТАРТУ 1949

«Только пройдя через огонь эксперимента, вся медицина станет тем, чем быть должна, т. е. сознательной, а следовательно, всегда и вполне целесообразно действующей».

И. П. ПАВЛОВ

## ВВЕДЕНИЕ

В дореволюционный период царское правительство не обращало сколько-нибудь серьёзного внимания на борьбу с инфекционными болезнями, вследствие чего они были весьма распространены, и смертность от них была высокая. Прогрессивные исследователи и врачи не имели полной возможности научно работать и применять достижения науки в борьбе с инфекционными болезнями.

После Великой Октябрьской социалистической революции борьба с инфекционными болезнями была поставлена на совершенно новые основы. У нас, в Советском Союзе, обращается серьёзнейшее внимание на профилактику и клинику инфекционных болезней. Советские учёные, опираясь на марксистско-ленинскую теорию и применяя диалектически-материалистический метод, пользуясь поддержкой Партии и Правительства под мудрым руководством товарища Сталина, достигли больших успехов во всех отраслях науки, в том числе и в борьбе с инфекционными заболеваниями. Ликвидированы многие инфекционные болезни, как напр., холера, чума, оспа. Значительно понизилась заболеваемость и летальность и от других инфекций.

Во время Великой Отечественной войны не наблюдалось никаких эпидемий ни на фронте, ни в тылу. В освобождённых от оккупантов районах все заразы были быстро ликвидированы. Эти достижения в области здравоохранения народов Советского Союза оказались возможными благодаря особенностям системы советского здравоохранения, единства профилактики и лечения, теории и практики. Великий Сталин учит, что теория без практики мертва, а практика без теории слепа, что теория должна научно обобщать практику и освещать дорогу практике.

Из инфекционных болезней дифтерия может оказаться весьма тяжёлым заболеванием как по своему течению, так и по осложнениям, если своевременно не будет предпринята эффективная сывороточная терапия.

У дифтерийных больных наблюдаются осложнения в разных органах, сравнительно часто в сердце, что может повлечь за собой смерть в течение болезни, или вызвать понижение трудоспособности по выздоровлении.

Задача настоящей работы — выяснить экспериментально, во-первых, зависят ли вызванные дифтерийным токсином морфологические изменения в сердце и некоторых других органах от состояния питания, а именно, появляются ли эти изменения одинаково как при нормальном, так и при недостаточном питании; во-вторых, можно ли задержать возникновение или развитие этих изменений впрыскиваниями глюкозы; одновременно устанавливаются также сопутствующие прижизненные явления.

Разрешение поставленного вопроса является важным в клинически-практическом отношении.

#### ПОЛОЖЕНИЕ ВОПРОСА ПО ЛИТЕРАТУРНЫМ ДАННЫМ

Морфологические изменения от дифтерийного токсина. Уже в прошлом столетии производились исследования по вопросу об изменениях при дифтерии, но лишь на основании клинического и секционного материала. Аничков был первый, кто обстоятельно исследовал экспериментально изменения в сердце от дифтерийного токсина (1913 г.). В своих опытах на кроликах он выявил, что от действия дифтерийного токсина в сердечной мышце появляются, прежде всего, дегенеративные изменения в виде зернистого и жирового перерождения, гомогенизации или некротизации. За этими явлениями следуют позже изменения со стороны стромы, имеющие чисто секундарный характер и выражающиеся вначале в виде накопления полибластов, а затем в увеличении количества оседлых клеток с последующим образованием соединительнотканых волокон. Изменения в межклеточной ткани оказались наиболее интенсивными в области погибших мышечных волокон. При равных дозах дифтерийного токсина изменения не были одинаковы. В ряде случаев с острой интоксикацией в миокарде Аничков не нашёл сильно выраженных изменений.

У умерших от дифтерии людей найден ряд изменений в сердце и других органах. Все авторы сходятся в том, что изменения в сердечной мышце бывают дегенеративного и воспалительного характера (Никифоров, Лазовский, М. Скворцов, Фогельсон, Давыдовский, Прессман, Абрикосов). По мнению этих авторов, в начале заболевания изменения в миокарде бывают дегенеративного характера (паренхиматозное перерож-

дение, восковидный некроз, глыбчатый распад, миолиз, вакуолизация, ожирение). Позже присоединяются воспалительные изменения в виде клеточных инфильтраций в интерстициальной ткани с последующим образованием рубцовой ткани. Иногда миокардит наблюдался уже в начале заболевания дифтерией (Никифоров, Лазовский). Поражается, по мнению М. Скворцова и Давыдовского, преимущественно левый желудочек. Описаны кровоизлияния в сердечную мышцу (Никифоров, Вейс, М. Скворцов). Давыдовский, Вишневская, Кудрявцева и М. Скворцов придают поражению нервов и сердечных ганглиев большое значение.

В лёгких часто находят лобулярную и псевдолобарную пневмонию (Никифоров, Лазовский, Давыдовский, Абрикосов). В печени изменения выражаются в виде дегенеративных изменений с некробиотическими очагами (М. Скворцов, Давыдовский, Абрикосов). В почках часто (по М. Скворцову всегда) встречаются дегенеративные изменения в виде паренхиматозного перерождения эпителия извитых канальцев (М. Скворцов, Давыдовский, Абрикосов). По Лазовскому, наблюдающиеся иногда кровоизлияния в почечные клубочки или в капсулу нельзя считать явлениями гломерулонефрита из-за отсутствия воспалительных клеточных элементов, но их надо причислить к разряду токсических кровоизлияний. В надпочечниках при дифтерии обнаружен ряд изменений. В корковом слое установлены набухание, отёк, гиперемия, паренхиматозная дегенерация, беспорядочное расположение клеток и их некробиоз; в мозговом слое исследователями отмечается уменьшение хромаффиновой субстанции (Никифоров, Фогельсон, М. Скворцов, Давыдовский, Абрикосов). Селезёнка редко увеличена, но увеличены её фолликулы (Никифоров, М. Скворцов, Давыдовский, Абрикосов).

Зависимость дифтерийных изменений от состояния питания. Известно, что состояние питания оказывает влияние на появление и течение некоторых болезней. Земскими врачами (Покровский, Куркин) была установлена связь между неурожайностью и высокой смертностью. По Зильберу, от недоедания понижается устойчивость организма при многих инфекциях. Во время первой мировой войны русские военнопленные страдали от недостаточного питания, и среди них была высокая заболеваемость и летальность от туберкулёза. Англичане и французы, находившиеся в тех же лагерях, питались лучше, и заболеваемость среди них была значительно меньше. В Великую Отечественную войну гро-

мадная смертность, в том числе и от инфекционных болезней, была среди советских военнопленных, содержащихся в лагерях фашистской Германии в варварских условиях голодного существования.

По Розенбергу, в период Ленинградской блокады, летальность дифтерии поднялась с 15% в 1910 г. до 24% в период блокады. По Гаухману, интоксикация, свойственная инфекционным болезням, была во время блокады при дифтерии сильно выражена, и летальность была высокая. По Черноручкому, дифтерия протекала у алиментарных дистрофиков более тяжело, что ставится в зависимость как от пониженной общей реактивности, так и от уменьшения иммунобиологической сопротивляемости организма.

Ген и Матусис впрыскивали морским свинкам, пострадавшим от недоедания, внутрикожно разведённый дифтерийный токсин по 0,2 см<sup>3</sup>; то же количество дифтерийного токсина было впрыснуто и контрольным морским свинкам, находящимся на обыкновенном довольствии. Оказалось, что у свинок с ослабленным питанием внутрикожная реакция началась позднее, протекала тяжелее и продолжалась дольше, чем реакция у контрольных свинок.

Из вышеприведённого видно, что влияние состояния питания на течение дифтерии и вызываемые ею изменения ещё очень мало исследованы.

Состояние гликогена и действие глюкозы при различных заболеваниях организма, в особенности при дифтерии. Так как при дифтерии сердце часто сильно поражено, возникает вопрос, не следует ли применять в таких случаях глюкозу, как средство, часто назначаемое при ослабленной сердечной деятельности. Глюкозу стали широко применять не только при сердечных заболеваниях, но и при других поражениях и расстройствах организма, а также при отравлениях и инфекциях. Вопрос о применении глюкозы тесно связан с вопросом о состоянии гликогена в органах.

При патологоанатомической кафедре Тартуского государственного университета Вальдес в 1922 году исследовал состояние гликогена у голодающих подопытных животных. Он отметил, что при голодании количество гликогена в сердце уменьшается, но не исчезает совсем даже тогда, когда животное уже погибло от голода. В мышечных волокнах сердечных желудочков гликоген иногда почти отсутствовал, между тем, как в предсердии и других участках сердца его можно было ещё

обнаружить. От впрыскивания глюкозы у голодающих кроликов повышалось количество гликогена в сердце, преимущественно в желудочках, т. е. в тех участках сердца, которым приходится усиленно работать. На основании своих наблюдений Вальдес заключает, что с увеличением гликогена сердечная деятельность улучшается, если она ослабла вследствие убыли углеводов. По Вальдесу, подопытные животные, получающие глюкозу, противостоят голоду дольше по сравнению с животными, не получающими глюкозы, даже в тех случаях, когда потеря в весе у них была значительно выше. Ещё в 1928 году Вальдес советовал смело впрыскивать глюкозу, ибо она не чуждое организму лекарство, но питательное вещество, крайне необходимое не только сердцу, но и другим органам и тканям.

Вальдес, Пухидский и Соколов отмечали положительное действие глюкозы при отравлении мышьяком. По Вальдесу, сопротивляемость кроликов летальной дозе салициловокислого натрия увеличивается от действия глюкозы, и симптомы отравления выражаются слабее. Шпаро отравлял хлороформом крыс, и глюкоза предотвращала при этом возникновение жирового перерождения в печени. Периханянец констатировал у перезимовавших лягушек отсутствие реакции сужения сосудов на введение адреналина. После применения глюкозы адреналин дал типичное сужение кровеносных сосудов.

Грунке и Кампф подтвердили наблюдение Вальдеса, что при голодании количество гликогена в сердце уменьшается, но он не исчезает совершенно. Они впрыскивали морским свинкам подкожно дифтерийный токсин в разных дозах, от сублетальной до убивающей, и нашли, что дифтерийный токсин уменьшает количество гликогена в сердце, причём это уменьшение происходит параллельно продолжительности опытного периода, без прямой зависимости от дозы токсина.

Появился ряд работ, в которых указывается на положительные результаты глюкозотерапии при разных интоксикациях и инфекциях и особо подчеркивается подкрепляющее действие глюкозы на сердечную мышцу. Так, о действии глюкозы положительно отзываются Ланг, Васильева, Абрамович, Прессман, Тареев, Генес, Николаев и др. В курсе острых инфекционных болезней проф. Ивашенцова (5-ое изд., 1943) глюкозотерапии при дифтерии отводится видное место и рекомендуется её широкое и систематическое применение при токсической дифтерии — в острой инициальной стадии дифтерийной интоксикации, в период развития миокардита и,

наконец, в период развития тяжёлых полиневритов. В 6-ом издании того же курса острых инфекционных болезней, появившемся в 1948 году, глюкозотерапия рекомендуется сдержаннее.

Савицкий считает применение чрезмерно больших доз глюкозы небезопасным для больного. Желательная суточная доза на больного в среднем 0,1—0,15 г глюкозы на кг веса. Эйвин и Жолквер в 1937 году нашли, что при острых заболеваниях с интоксикационными явлениями у детей в большинстве случаев наблюдается ясно выраженная гипергликемия. Их опыты на кроликах с введением им в брюшную полость смертельной дозы дизентерийного или кишечнопалочного токсина показали в периоде интоксикационных явлений увеличение количества кровяного сахара. Авторы заключают, что при токсических процессах и без применения глюкозы в крови имеется достаточное количество сахара, требуемого для питания сердечной мышцы, но ткани, в том числе и сердце, не в состоянии усвоить глюкозу.

В литературе мною не было найдено экспериментальных исследований о влиянии недостаточного питания на интоксикационные явления и морфологические изменения органов при отравлении дифтерийным токсином, как и о воздействии глюкозы на эти явления и изменения.

#### СОБСТВЕННЫЕ ОПЫТЫ

**Подопытные животные.** Опыты производились на кроликах. Морские свинки применялись для контроля действия дифтерийного токсина. Подопытные животные содержались в хороших условиях, в чистом, сухом, светлом помещении и при хорошем уходе. Кормом служили, помимо корнеплодов и овса, летом свежая трава, зимой клевер; в период опытов: летом — свежая трава, зимой — клевер.

**Дифтерийный токсин.** Дифтерийный токсин был мною получен в Ленинграде из Института вакцин и сывороток. Токсин я держал под слоем толуола, в тёмном помещении, при температуре помещения между  $+2^{\circ}$  и  $+10^{\circ}$ . По окончании опытов действие токсина контролировалось на морских свинках. Токсин оказался стабильным. Доза в  $0,002 \text{ см}^3$  убила морскую свинку в 295 г на третий день опыта.

**Питание кроликов в период опытов.** Для проведения опытов часть кроликов была на нормальном питании, другая же часть была переведена на недостаточное пи-

тание (частичное голодание). Регуляцией количества корма достигалось желательное падение веса тела. После подкожного впрыскивания дифтерийного токсина частично голодающие кролики были оставлены на прежнем ограниченном корме, а кролики на обыкновенном питании могли есть по желанию. Вес тела определялся почти каждое утро и вычислялся в процентах, исходя из веса, который был у кроликов с нормальным питанием непосредственно перед впрыскиванием дифтерийного токсина, а у частично голодающих — в начале периода ограниченного питания.

Применение глюкозы. В начале опытов был применён внутривенно 20%-ый раствор глюкозы. Поскольку при этой концентрации глюкозы появлялся тромбоз ушных вен, я перешёл позднее на 10%-ый раствор. Раствор глюкозы впрыскивался два раза, редко 3 раза в день по 10 см<sup>3</sup>.

Контрольные животные. Для контроля эффективности дифтерийного токсина были проведены опыты на морских свинках, как было упомянуто выше. Для контроля зависимости морфологических изменений от состояния питания, было исследовано три кролика с нормальным и два кролика с недостаточным питанием (потеря веса 27,05% и 23,93%) без применения дифтерийного токсина и глюкозы.

Смерть животных. Подопытные животные либо умирали сами, либо умерщвлялись воздушной эмболией в агонии или в любом состоянии для окончания опыта.

Морфологические исследования. Для морфологических исследований подопытные животные были, тотчас же после констатирования смерти, вскрыты. При этом были запротокколированы замеченные макроскопические изменения. Для микроскопических исследований тканевый материал фиксировался в 10%-ном растворе формалина, в ортовской жидкости, а для фиксации гликогена — в абсолютном алкоголе. Для приготовления гистологических препаратов тканевые кусочки были залиты в целлоидин, и из них сделаны на микротоме срезы толщиной в 8—10 микронов, а для определения жира из тканевых кусочков, фиксированных в формалине, приготовлены срезы путём замораживания угольной кислотой. Ядра были окрашены гематоксилином по Делафилдзу (DeLafield) или железным гематоксилином; другие тканевые элементы — водным раствором эозина или пикрофуксином по ван Гизону (van Gieson), гликоген — кармином по Бесту (Best), жир — суданом. Гистологические препараты были повторно микроскопированы как по отдельным случаям,

так и по сравнению их между собой. Для определения тонкой структуры тканей, напр., поперечной полосатости, при микроскопировании пользовались апохроматическими объективами и компенсаторными окулярами. Результаты гистологических исследований были запротолерированы. Из типичных патологистологических изменений сделаны 22 микрофотограммы.

Группы опытов. Опыты проводились серийно. Все опыты делились на следующие группы:

- I группа — кролики с нормальным питанием, получившие дифтерийный токсин в дозе  $0,005 \text{ см}^3$  на кгр веса (6 кроликов). Подгруппы: опыты без применения и с применением глюкозы.
- II группа — кролики с нормальным питанием, получившие дифтерийный токсин в дозе  $0,0025 \text{ см}^3$  на кгр веса (4 кролика). Подгруппы: опыты без применения и с применением глюкозы.
- III группа — кролики с нормальным питанием, получившие дифтерийный токсин в дозе  $0,001 \text{ см}^3$  на кгр веса (3 кролика). Одному из них была вприснута глюкоза.
- IV группа — кролики, получившие дифтерийный токсин в дозе  $0,0005 \text{ см}^3$  на кгр веса (22 кролика). Подгруппы: опыты на кроликах с нормальным питанием без применения глюкозы; опыты на кроликах с недостаточным питанием без применения глюкозы; опыты на кроликах с недостаточным питанием с применением глюкозы.

Первые три группы служили одновременно для определения воздействия глюкозы на действие дифтерийного токсина и для выяснения дозы токсина, которая была бы для одной части кроликов смертельной, для другой же несмертельной. В наших опытах такой дозой дифтерийного токсина для кроликов оказалось  $0,0005 \text{ см}^3$  на кгр веса тела.

В первую группу опытов входили 6 кроликов, которые были на нормальном питании. Им был вприснут подкожно дифтерийный токсин в дозе  $0,005 \text{ см}^3$  на кгр веса тела. Четыре кролика получали внутривенно 20%-ый раствор глюкозы 2 раза, редко 3 раза в день по  $10 \text{ см}^3$ , в общем количестве 10—12 г глюкозы на животное.

Примененная доза дифтерийного токсина оказалась для всех кроликов смертельной. Средняя продолжительность интоксикационного периода у кроликов без применения глюкозы была 41 час, с применением глюкозы — 46 часов. Интокси-

кационные явления были у всех кроликов этой группы выражены одинаково. В день впрыскивания дифтерийного токсина не наблюдалось никаких особенностей: кролики ели, двигались нормально, и вид был у них бодрый. На второй день отравления кролики теряли аппетит, ели мало, двигались неохотно, их вид стал вялым. Перед смертью у одного кролика без применения глюкозы и у одного кролика с применением глюкозы появился парез задних ног. Потеря веса к концу опыта колебалась между 2,67% и 14,97% доопытного веса. У животных, получивших глюкозу, потеря веса была не меньше, чем у животных, её не получивших.

В этой группе были обнаружены следующие морфологические изменения. В сердечной мышце — мутное набухание, восковидный некроз небольшими участками; у кроликов с большей продолжительностью периода отравления — клеточные инфильтрации, преимущественно в области восковидно-некротизированных волокон, местами кровоизлияния. В скелетной мускулатуре у всех кроликов наблюдался восковидный некроз, в общем в слабой степени. В лёгких найдены гиперемия, одиночные кровоизлияния и пневмонические явления. В печени — мутное набухание и одиночные некробиотические печёночные клетки. В почках — полнокровие клубочков и сосудов интерстициальной ткани, одиночные кровоизлияния, перерождение эпителия извитых канальцев.

В степени всех этих морфологических изменений не заметно отклонений вследствие воздействия глюкозы.

Во вторую группу опытов входили четыре кролика с нормальным питанием. Им был впрыснут подкожно дифтерийный токсин в дозе 0,0025 см<sup>3</sup> на кг веса. Двум из них были применены впрыскивания 20%-ного раствора глюкозы по 10 см<sup>3</sup> 2 раза в день, в общем количестве 6 и 8 г на животное. Первое введение раствора глюкозы состоялось непосредственно перед впрыскиванием дифтерийного токсина. Применённая доза дифтерийного токсина оказалась для всех кроликов смертельной. Средняя продолжительность подопытного периода была у кроликов без глюкозы 44 часа, с применением глюкозы — 33 часа. Интоксикационные явления были примерно той же интенсивности, что и у кроликов первой группы. При секции у одного кролика с применением глюкозы были обнаружены точечные кровоизлияния на поверхности лёгких, под эпикардом и у привратника желудка (продолжительность периода отравления — 25 часов).

Микроскопические изменения сходятся в общем с таковы-

ми первой группы, но с той особенностью, что отсутствовала клеточная инфильтрация в области восковидно-некротизированных волокон миокарда. У одного кролика без применения глюкозы одиночные сердечномышечные волокна были в стадии глыбчатого распада, но увеличения количества клеток в области распада обнаружено не было (продолжительность подопытного периода — 48 часов).

Также и в этой группе не было заметно особой разницы в результате опытов в зависимости от применения глюкозы. Кролики с глюкозой жили не дольше кроликов без глюкозы, и морфологические изменения у них не были выражены слабее.

В третьей группе опытов было три кролика с нормальным питанием. Дифтерийный токсин был введён им подкожно в дозе 0,001 см<sup>3</sup> на кгр веса тела. Одному кролику были произведены впрыскивания 20%-ного раствора глюкозы по 10 см<sup>3</sup> два раза в день, в общем количестве 12 г глюкозы. Первое введение глюкозы имело место непосредственно перед впрыскиванием дифтерийного токсина.

Применённая доза дифтерийного токсина оказалась для двух кроликов смертельной, для одного (без глюкозы) несмертельной. Период отравления сказывался в уменьшении аппетита, а у кролика без глюкозы — ещё и в вялости.

У кроликов были найдены следующие морфологические изменения: восковидный некроз небольших участков сердечномышечных волокон с увеличением количества клеток в межтканочной ткани, полнокровие и кровоизлияния. В поперечнополосатой мускулатуре местами незначительные участки восковидного некроза. В печени у кролика с применением глюкозы — мутное набухание, а у кролика без глюкозы — мутное набухание, застойная печень, кровоизлияния. В почках — паренхиматозное перерождение, полнокровие.

Из данных этой группы также видно, что от применения глюкозы не заметно удлинения жизни в периоде отравления, — кролик, получивший глюкозу, погиб даже раньше кроликов, не получивших глюкозы. Так как и в этой группе применённая доза дифтерийного токсина 0,001 см<sup>3</sup> на кгр веса тела оказалась высокой, то опыты с этой дозой не были количественно расширены.

Четвёртая группа опытов. В этой группе сопоставлены, во-первых, для сравнения результатов состояния питания, опыты на кроликах с нормальным питанием (I подгруппа) и опыты на кроликах с недостаточным питанием без применения глюкозы (II подгруппа); во-вторых, для выясне-

ния воздействия глюкозы, опыты на кроликах с недостаточным питанием без глюкозы (II подгруппа) и опыты на кроликах с недостаточным питанием с применением глюкозы (III подгруппа).

В серии опытов для сравнения результатов от состояния питания пяти кроликам с нормальным питанием и четырём кроликам с недостаточным питанием дифтерийный токсин в дозе 0,0005 см<sup>3</sup> на кгр веса тела был впрыснут один раз, а двум кроликам с нормальным питанием и трём кроликам с недостаточным питанием в такой же дозе два раза с пятидневным промежутком.

В опытах с однократным впрыскиванием дифтерийного токсина частично голодающие кролики потеряли в весе к началу опыта 16,6—26,62%. После однократного применения дифтерийного токсина из кроликов с нормальным питанием два найдены мёртвыми, два умерщвлены в агонии, пятый умерщвлён в бодром состоянии на 8-ой день опыта; из кроликов с недостаточным питанием без применения глюкозы два умерщвлены в агонии, два — бодрыми на 8-ой день опыта. Средняя продолжительность подопытного периода у кроликов (найденные мёртвыми + убитые в агонии) с нормальным питанием 134 часа, а у кроликов с недостаточным питанием — 114 часов. Интоксикационные явления выражались в понижении аппетита и в вялости; вялость была выражена слабее или отсутствовала у частично голодающих подопытных животных.

Морфологические изменения в сердце и других исследованных органах были более или менее одинаковой интенсивности как у кроликов с достаточным, так и у кроликов с недостаточным питанием. В сердце у них на первом плане был восковидный некроз. Жировое перерождение было слабо выражено у животных как с нормальным, так и с недостаточным питанием. Явления миокардита встречались в обеих подгруппах в виде небольших очагов. Геморрагии наблюдались независимо от питания. Количество гликогена у животных с недостаточным питанием было сильно уменьшено; с нормальным питанием — гликоген в сердечномышечных волокнах в разном, но, в общем, в уменьшенном количестве. В скелетной мускулатуре в некоторых мышечных волокнах найден восковидный некроз. Количество гликогена значительно уменьшилось. У двух кроликов с недостаточным питанием гликоген в мышцах обнаружен не был. В лёгких можно было найти гиперемию, кровоизлияния и пневмонические явления у обеих

подгрупп. В печени было обнаружено мутное набухание, слабое жировое перерождение и одиночные некробиотические печёночные клетки. Гликогена в печёночных клетках найдено мало, причём не было обнаружено заметной зависимости от состояния питания.

Из произведённых исследований видно, что при дозе дифтерийного токсина  $0,0005 \text{ см}^3$  на кг веса тела интоксикационные явления и морфологические изменения в сердце и в других исследованных органах у кроликов с недостаточным питанием не были выражены сильнее, чем у кроликов с достаточным питанием.

Из кроликов, которым дифтерийный токсин был впрыснут два раза, два были на нормальном и три на слегка редуцированном питании (потеря веса перед введением токсина до 5,03% первоначального веса тела). Из этих кроликов два — один с нормальным, а другой с недостаточным питанием — умерли сами, — первый через 156 часов, а второй через 150 часов после первого впрыскивания дифтерийного токсина. Из кроликов с недостаточным питанием один был умерщвлён в агонии через 222 часа после первого введения дифтерийного токсина. В обоих подразделениях оставались живыми по одному кролику, которые были убиты по истечении 221 и 222 часа после начала опыта.

И в этих опытах не замечено отклонений в продолжительности подопытного периода в зависимости от состояния питания. Интоксикационные явления и морфологические изменения в исследованных органах не отличались существенно друг от друга по интенсивности и более или менее соответствовали явлениям отравления и изменениям в органах у кроликов при однократном впрыскивании дифтерийного токсина.

В серии опытов для выяснения воздействия глюкозы при недостаточном питании все кролики были до опыта на недостаточном питании. Дифтерийный токсин в дозе  $0,0005 \text{ см}^3$  на кг веса тела был впрыснут одной части подопытных животных один раз, а другой части два раза с пятидневным промежутком.

В опытах с однократным впрыскиванием дифтерийного токсина девять кроликов при недостаточном питании потеряли до опыта 10,71—26,62% своего первоначального веса тела. Им был впрыснут подкожно дифтерийный токсин в дозе  $0,0005 \text{ см}^3$  на кг веса тела. Пяти кроликам произведены впрыскивания 10%-ного раствора глюкозы по  $10 \text{ см}^3$  2 раза в день, в зависимости от продолжительности

подопытного периода, в общем количестве 8—14 г на животное.

Из кроликов без глюкозы два умерщвлены в агонии со средней продолжительностью подопытного периода 114 часов; из кроликов с глюкозой три умерщвлены в агонии со средней продолжительностью подопытного периода 111 часов. Два кролика без глюкозы и два кролика с глюкозой убиты бодрыми на 8-ой день опыта. Явления интоксикации выражались у умерщвлённых в агонии в дальнейшем понижении веса и появлении вялости на 4—6-ой день опыта. Потеря в весе к концу опыта была приблизительно одинакова у убитых в агонии животных, независимо от применения глюкозы. У умерщвлённых в бодром состоянии даже кратковременной вялости не было заметно; их вес к моменту прекращения опыта показывал тенденцию к повышению. Только у одного кролика с глюкозой, который оставался за всё время опыта бодрым, наблюдалось постоянное падение веса (10,71% при впрыскивании токсина и 26,07% в день его умерщвления). У одного кролика на 4-й день опыта после впрыскиваний глюкозы были проходящие приступы слабости (около 10 минут). У одного кролика с глюкозой и у другого без глюкозы наблюдался перед смертью паралич задней половины тела.

В волокнах миокарда на первом плане был восковидный некроз. Жировое перерождение было слабо выражено. Явления миокардита были одинаковы. Гликогена в сердечномышечных волокнах было мало. Впрыскивания глюкозы заметно не увеличили количества гликогена в миокарде. В поперечнополосатых мышцах найден в некоторых волокнах восковидный некроз; гликогена было мало или совсем не удавалось обнаружить; впрыскивания глюкозы в заметной мере не увеличили количества гликогена. Лёгочные изменения выражались в виде пневмонических явлений и кровоизлияний и наблюдались как у получавших, так и у не получавших глюкозу животных. В печени найдено мутное набухание у всех животных и некробиотические печёночные клетки у отдельных животных обеих подгрупп. Количество гликогена в печени было неодинаково, но в общем невелико; встречались животные среди получавших и не получавших глюкозу, у которых было больше гликогена, чем у других животных той же подгруппы. В почках наблюдалось паренхиматозное перерождение эпителиальных клеток извитых канальцев. Геморрагии, повидимому, встречались чаще у не получавших глюкозу животных.

Можно заключить, что у частично голодавших и получивших

дифтерийный токсин в дозе 0,0005 см<sup>3</sup> на кгр веса кроликов явления интоксикации и морфологические изменения в сердце и других исследованных органах были приблизительно одинаковой интенсивности и без заметного отклонения в зависимости от впрыскивания глюкозы.

В опытах с двукратным впрыскиванием дифтерийного токсина с пятидневным промежутком шесть кроликов были на слегка недостаточном питании и потеряли к моменту первого впрыскивания токсина до 6,08% своего первоначального веса. Трём кроликам были произведены впрыскивания 10%-ного раствора глюкозы по 10 см<sup>3</sup> 2 раза в день, в общем количестве 15—19 г глюкозы на животное. Средняя продолжительность подопытного периода у кроликов без глюкозы 186 часов, с глюкозой — 176 часов. По одному кролику с глюкозой и без глюкозы были умерщвлены в бодром состоянии на 221 и 220 час опыта. У убитых в агонии интоксикационные явления выражались в уменьшении аппетита, понижении веса, в вялости; у убитых в бодром состоянии — в уменьшении аппетита и в падении веса. За период опыта потеря веса у кроликов в обоих подразделениях была приблизительно одинакова, а именно, 16,35—25,85% первоначального веса.

Морфологические изменения при двукратном впрыскивании дифтерийного токсина оказываются такими же, как и при однократном впрыскивании. Применение глюкозы в этих опытах не имело заметного воздействия на патологические изменения от дифтерийного токсина.

#### ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ОПЫТОВ

Можно ли полученные экспериментальным путём на кроликах данные о действии дифтерийного токсина перенести на человека? Для ответа на этот вопрос необходимо знать, идентичны ли вызываемые дифтерийным токсином изменения с изменениями от дифтерийного микроба, наблюдаются ли у людей такие же изменения в органах при дифтерии, как в эксперименте у животных от дифтерийного токсина, и были ли и как протекали случаи отравления людей дифтерийным токсином.

Гамалея формулирует инфекцию как интоксикацию, вызываемую проникающими в тело микробами. По Зильберу картина заболевания у животного при введении ему дифтерийного токсина вполне соответствует тому, что наблюдается при зара-

жении дифтерийным микробом. По Громашевскому и Вайндрау дифтерия только местный процесс, в результате которого токсин распространяется по всему организму. Подобно тому, как у человека дифтерия проявляется в виде местного воспалительного процесса и общей интоксикации, так и в наших опытах установлен сильный воспалительный процесс на месте впрыскивания токсина и явления отравления в органах от общей интоксикации.

В наших опытах обнаружены такие же морфологические изменения, какие описаны другими авторами у подопытных животных (Аничков) и у умерших от дифтерии людей (Никифоров, Лазовский, М. Скворцов, Давыдовский, Абрикосов и др.). В литературе приведены случаи ошибочного впрыскивания детям больших доз дифтерийного токсина (Осиновский). В таких случаях клиническое течение интоксикации и секционные данные оказывались идентичными с явлениями при естественно протекающей дифтерии.

Состояние питания оказывает влияние на появление и течение многих болезней. Известно влияние неурожайности на смертность, недоедания на заболеваемость, напр., туберкулезом (Покровский, Куркин, Зильбер). При алиментарной дистрофии во время блокады Ленинграда дифтерия протекала тяжело, и летальность была высокая (Розенберг, Гаухман, Черноуцкий). В наших опытах с дифтерийным токсином, проведённых на кроликах с нормальным и недостаточным питанием, результаты показали, что состояние питания не оказывает заметного воздействия на интоксикационные явления, продолжительность периода отравления и морфологические изменения в сердце и в других исследованных органах.

Так как одним из показателей хорошего функционального состояния организма является нахождение гликогена в отдельных органах, то автор подверг исследованию состояние гликогена в сердце, печени и в поперечнополосатых мышцах. В своих опытах на кроликах с нормальным питанием он нашёл при применении дифтерийного токсина, как и некоторые другие авторы, уменьшение, но не полное исчезновение гликогена в сердечномышечных волокнах. Вальдес в 1922 году экспериментально показал, что при полном голодании уменьшается количество гликогена в сердце; при умирании от голода гликоген почти исчезал из желудочков, но в предсердиях и других участках сердца его можно было найти в большем количестве, что подтвердилось контрольными опытами автора на кроликах без применения дифтерийного токсина. В своих опытах с диф-

терийным токсином на кроликах с недостаточным питанием автор нашел такое же состояние гликогена в отдельных частях сердца, как и при полном голодании.

При отравлениях мышьяком, фосфором, хлороформом, салициловокислым натрием впрыскивания глюкозы уменьшают симптомы отравления и удлиняют жизнь подопытных животных (Вальдес, В. Скворцов, Шпаро, Пухидский и Соколов). Ланг, Тареев, Генес, Абрамович, Прессман и другие выдвигают значение глюкозотерапии при различных заболеваниях организма. В курсе острых инфекционных болезней проф. Ивашенцова в 5-ом издании (1943 г.), как уже указано, настойчиво рекомендуется применение глюкозы при дифтерии, тогда как в 6-ом издании того же учебника (1948 г.) о значении глюкозотерапии при дифтерии говорится значительно сдержаннее. В опытах же автора с дифтерийным токсином, впрыскивания глюкозы не оказывают заметного действия на интоксикационные явления, не удлиняют подопытного периода у животных и не влияют на вызванные дифтерийным токсином морфологические изменения.

При впрыскивании глюкозы голодающим животным повышается количество гликогена в сердце (Вальдес). Автор в своих опытах с дифтерийным токсином применяя глюкозу, находил у кроликов с нормальным питанием только в единичных случаях небольшое увеличение гликогена в печени; в сердце же и в поперечнополосатых мышечных волокнах состояние гликогена заметно не отличалось от состояния гликогена у животных без глюкозы. У кроликов при недостаточном питании и одновременном применении дифтерийного токсина впрыскивания глюкозы заметно не увеличили количества гликогена в сердце, печени и поперечнополосатых мышцах.

Глюкоза в эксперименте автора, а вероятно и при заболеваниях дифтерией, не имеет заметного лечебного действия, она не уменьшает вызванных дифтерийным токсином явлений и изменений. По мнению автора, лечение глюкозой слишком обобщено и присвоенное ей положительное действие при дифтерии экспериментально не доказано. Возможно, что глюкоза имеет известное значение как содействующий фактор при других средствах. Вообще, терапевтическое действие глюкозы нуждается в дальнейших экспериментальных исследованиях. В борьбе с дифтерией остаются на первом плане профилактика, ранний диагноз и немедленное применение достаточного количества антитоксической противодифтерийной сыворотки.

## ВЫВОДЫ

1. У кроликов продолжительность интоксикационного периода при подкожном впрыскивании дифтерийного токсина, т. е. время с момента введения токсина до смерти от отравления была: при дозе  $0,005 \text{ см}^3$  и  $0,0025 \text{ см}^3$  на кгр веса в среднем 41 час; при дозе  $0,001 \text{ см}^3$  на кгр веса — 99 часов; при дозе  $0,0005 \text{ см}^3$  на кгр веса — 141 час.

Дифтерийный токсин в дозах  $0,005 \text{ см}^3$  и  $0,0025 \text{ см}^3$  на кгр веса был смертельным для всех животных; в дозах  $0,001 \text{ см}^3$  и  $0,0005 \text{ см}^3$  на кгр веса он был смертельным приблизительно для двух третей животных. Состояние питания и впрыскивание глюкозы не оказывали заметного влияния на продолжительность интоксикационного периода при одинаковых дозах дифтерийного токсина.

2. В качестве прижизненных явлений отравления отмечены: уменьшение аппетита, вялость, парезы, падение веса тела. Уменьшение аппетита наблюдалось у всех животных, независимо от состояния питания и впрыскиваний глюкозы, вялость — почти у всех животных. Парез — в единичных случаях у кроликов с нормальным или недостаточным питанием, с применением глюкозы или без глюкозы. Падение веса было у всех кроликов, отравленных дифтерийным токсином, и сильнее у животных с более продолжительным интоксикационным периодом. У животных, получивших дифтерийный токсин в больших дозах ( $0,005 \text{ см}^3$  или  $0,0025 \text{ см}^3$  на кгр веса) и проживших более короткое время, падение веса было менее выражено, чем у животных, которым дифтерийный токсин был впрыснут в меньших дозах ( $0,001 \text{ см}^3$  или  $0,0005 \text{ см}^3$  на кгр веса), но которые жили дольше. Впрыскивания глюкозы не тормозили падения веса у кроликов с нормальным или недостаточным питанием.

3. Из морфологических изменений в сердце на первом плане был восковидный некроз меньшими или большими участками у всех животных, отравленных дифтерийным токсином, независимо от дозы токсина и продолжительности интоксикационного периода. В некоторых случаях отмечены геморрагии. Миокардит наблюдался не у всех животных и был в общем слабо выражен. Он был обнаружен у животных как с нормальным, так и с недостаточным питанием. Местами, между сердечными мышечными волокнами можно было констатировать увеличение количества клеток уже у животных с интоксикационным периодом в 48 часов. С удлинением подопытного периода увеличивались явления миокардита. Очаги миокардита наблюдались преимущественно в районах восковидно-некротизиро-

ванных мышечных волокон, но местами встречались и между видимо не изменёнными волокнами.

В поперечнополосатых мышцах можно было констатировать восковидный некроз небольшой степени. В некоторых случаях всех групп опытов в лёгких были найдены гиперемия, геморагия и небольшие пневмонические очаги.

В печени во всех случаях обнаружено мутное набухание, независимо от дозы дифтерийного токсина и продолжительности интоксикационного периода. Некробиоз отдельных печёночных клеток встречался у животных как с нормальным, так и с недостаточным питанием.

В почках у всех животных наблюдались в большей или меньшей степени явления паренхиматозного перерождения, в клубочках часто наблюдалась гиперемия до геморрагии, в некоторых случаях кровоизлияния в интерстициальной ткани, причём нельзя было констатировать определённой зависимости этих изменений от состояния питания.

4. Впрыскивания глюкозы не оказывали заметного воздействия на размер морфологических изменений сравнительно с изменениями без применения глюкозы, даже в тех случаях, когда впрыскивания глюкозы были начаты до применения дифтерийного токсина. У животных с нормальным питанием морфологические изменения от отравления дифтерийным токсином проявлялись в одинаковой степени как при применении, так и без применения глюкозы. У животных с недостаточным питанием впрыскивания глюкозы не уменьшали морфологических изменений.

5. Количество гликогена уменьшается от воздействия дифтерийного токсина. Впрыскивания глюкозы не повышали заметно количества гликогена в сердце, в поперечнополосатых мышцах и в печени. Гликоген распределён в органах неравномерно. В некоторых случаях его можно было найти в миокарде в среднем количестве, а в печени мало, или наоборот. Желудочки сердца содержали гликогена значительно меньше, чем мышечные волокна предсердий. В то время, как гликоген исчезает из поперечнополосатых мышц и печени, его можно ещё найти в небольшом количестве в сердце.

6. В случаях спонтанной смерти подопытных животных нельзя было наверняка констатировать сердечной смерти. У животных, отравленных дифтерийным токсином, морфологические изменения в сердце были одинаковы как у умерших спонтанно, так и у умерщвлённых в агонии или в бодром

состоянии. У кроликов, умерщвлённых в агонии при вскрытии грудной клетки, сердце работало во всех случаях.

7. Положительное воздействие глюкозотерапии до сих пор обобщённо переносилось на инфекционные болезни, в том числе и на дифтерию. Так как появляющиеся от воздействия дифтерийного токсина патологические изменения в органах подопытных животных, по литературным данным, одинаковы с изменениями в органах у людей от дифтерии, то на основании моих экспериментальных результатов можно полагать, что применение глюкозы при лечении дифтерийного больного не имеет того лечебного эффекта, который приписывался ему до сего времени. Для лечения дифтерии и предупреждения осложнений необходимо проводить основательное лечение сывороткой и изыскивать новые дополнительные средства.



Бесплатно