

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Про механізм патогенної дії мікроба ботулізму.

(Експериментальні спостереження).

Проф. С. М. Мінервін і Є. Н. Котляревська.

Епідеміологічний відділ Дніпропетровського санітарно-бактеріологічного інституту (директор — д-р Л. А. Бір) та кафедра мікробіології (зав. — проф. С. М. Мінервін) Дніпропетровського медінституту (директор — проф. Л. А. Габінов).

У літературі маємо мало досліджень про виявлення токсину й мікробів ботулізму в тканинах та органах людей і тварин, що загинули від цієї хвороби. Напр., американська ботулінічна комісія, Dubowsky та Meyer подають спостереження щодо цього тільки над 5 трупами. Більше спостережень маємо над тваринами. Проте, до останнього часу всі ці дані — і про природно інфікованих людей і тварин, і про експериментально заражених тварин, не дали змоги з'ясувати такі основні дані про патогенез ботулізму, як, напр., можливість розмноження мікробів ботулізму в організмі, здатність їх виробляти в організмі токсин тощо. Ці неясні питання патогенезу ботулізму чималою мірою з'ясовано завдяки ретельно зібраним та опрацьованим даним про дніпропетровський спалах ботулізму 1933 р. Ці спостереження дали змогу зробити ґрунтовані висновки про те, що ботулізм у людини — безперечно токсико-інфекція, при якій мікроби ботулізму переходять із кишок в різні органи, розмножуються там, виробляють токсин тощо. Проте, хоч тепер можна вважати за закінчені суперечки про інфекційні властивості мікробів ботулізму, але ж і досі лишаються неясними багато інших питань патогенезу ботулізму і зокрема питання про вироблення мікробом ботулізму токсину в органах експериментально інфікованих тварин. Приміром, багато авторів, яким удавалось здобути експериментальну інфекцію ботулізму в тих чи інших тварин (Orr, Edmonson, Giltner і Thom, Coleman і Meyer, Starin і Dack, Мінервін та Зільберман), одночасно не могли виявити біологічною пробкою токсину ботулізму в органах тварин, що загинули від інфекції ботулізму, тоді як із тих же органів виділялися дуже легко мікроби ботулізму.

Лабораторно вивчаючи питання експериментального ботулізму в морських свинок, ми з'ясували значення специфічної сенсibiliзації токсином ботулізму як основного фактора, який, мабуть, буває у випадках природно посталої токсикоінфекції в людини. Виявилось, що при спричиненій тут експериментальній інфекції ботулізму в тварин маємо, всупереч дотеперішнім спостереженням, нагромадження токсину в різних органах піддослідних тварин. Удалось також констатувати деякі інші закономірності, про які ми досі, мабуть, не знали.

Методику сенсibilізації та наступного інфікування піддослідних тварин ми докладно описали в окремій праці. Тут ми додамо таке: свинки, які гинули після сенсibilізації й наступного інфікування, ми розтинали по змозі того ж таки дня, додержуючи всіх можливих умов стерильності. Якщо, з якоїнебудь причини, не можна було зараз же зробити розтину, тоді трупи таких тварин зберігалося на льоді. Органи для засіву в анаеробних умовах (американський бульйон під вазеліном) ми брали автоклавованими інструментами (цієї вимоги, як ми переконалися на численному матеріалі в наших лабораторіях, при роботі з культурами ботулізму слід доконче додержувати). Середовище перед засівом регенерувалося 20-хвилинним кип'ятінням на водяному огрівнику. Робили ми засіви мозку, печінки, селезінки, брижі, тонких і товстих кишок та крові. В деяких випадках засівали сечу та жовч.

Із мозку, печінки, селезінки, брижі, тонких кишок (верхній відрізок поблизу жовчної протоки) і товстих кишок готувалося екстракти для зараження мишей (біологічні проби). Ці органи розтиралися у фарфоровій ступці з піском та невеличкою кількістю фізіологічного розчину NaCl і настоювалися у термостаті при 37° протягом 2 годин. Через 2 години рідину із ступок відсмоктувалося піпеткою в центрофужні пробірки та центрофугувалося протягом 15 хвилин. Мишей заражалося підшкірно 0,5 куб. см від центрофугованої рідини. Контрольних мишей заражувалося тим самим екстрактом, але прогрітим попереду при 80° протягом 20 хвилин і сумішшю з рівних частин екстракту та полівалентної (A+B) протиботулінової антитоксичної сироватки. Заощаджуючи мишей, ми не завжди заражали їх прогрітим екстрактом.

Засіви з органів ми вивчали морфологічно, і в разі виявлення підозрілих форм („ракетки“) ставили біологічні проби. Якщо тварина гинула при виразних клінічних симптомах ботулізму, то ми мишей культурами з органів не заражали. Наявність у мозках типових морфологічних форм ми вважали за достатнє потвердження того, що з даного органу виділено культуру мікроба ботулізму.

Усі вищеописані спостереження проведено над обробленням тварин токсином та культурою ботулізму типу A (штамп „25“), виділеним під час одного із спалхів ботулізму з органів „ІВ“.

Всього ми дослідили 36 свинки, що загинули від експериментальної інфекції ботулізму після попередньої сенсibilізації їх не смертельними дозами токсину ботулізму. Крім того, як контрольні взято 21 морську свинку, яким вводили чистий токсин ботулізму у великих, безперечно смертельних дозах. Ці тварини гинули при явищах чистої інтоксикації, до того ж від таких доз токсину, які майже завжди в багато разів перевищували дозу, вживану для так званої сенсibilізації тварин. Характеристику експериментів в цьому напрямі подано в табл. 1, 2.

Уже при грубому аналізі цих двох таблиць привертає до себе увагу те, що інфіковані свинки гинули при явищах ботулізму від попереднього введення їм мізерних доз токсину ботулізму — однієї, трьох мишачих доз тощо. Факт цей привертає до себе увагу ось чому: із праць Мейера ми знаємо, що чутливість свинки (в грамах ваги) приблизно вдвоє нижча, ніж чутливість у тих самих одиницях до токсину ботулізму. Взявши до уваги, що миші в наших експериментах важили в середньому 16 г, а морські свинки — 400 — 600 г, ми зрозуміємо, що смертельна доза для наших морських свинки приблизно мала б бути в 50 разів вища, ніж для мишей. Попередні наші експерименти досить точно потвердили це щодо встановлення DLM для мишей та свинки.

Щоб правильно орієнтуватися в результатах наших експериментів, слід ще вказати ось на що. Токсин в органах загинилих свинки, як ми вже

казали, визначалося біологічною пробою на мишах. Природно, що коли б токсин не утворювався в організмі свинок, сенсibilізованих незначними дозами токсину і потім інфікованих мікробами ботулізму, то, звичайно, не можна було б виявити біологічною пробою його в органах загинлих морських свинок. Особливо це треба сказати щодо свинок, сенсibilі-

Табл. 1. Результати інфікування тварин мікробами ботулізму після попередньої сенсibilізації їх токсином ботулізму.

Tabl. 1. Résultats de l'infection des animaux par les microbes du botulisme après sensibilisation préalable par la toxine du botulisme.

Дозування токсину в смертельних дозах для мишей Doses de toxine mortelles pour les souris																	
0,01 — 0,1		1		3		5		10		20		50		200		1000	
Живі Vivantes	Загинули Succombées	Живі Vivantes	Загинули Succombées	Живі Vivantes	Загинули Succombées	Живі Vivantes	Загинули Succombées	Живі Vivantes	Загинули Succombées	Живі Vivantes	Загинули Succombées	Живі Vivantes	Загинули Succombées	Живі Vivantes	Загинули Succombées	Живі Vivantes	Загинули Succombées
8	—	4	5	2	2	2	5	5	20	—	3	—	1	1	—	1	—

Табл. 2. Результати введення свинкам різних доз токсину без наступного введення їм культури.

Tabl. 2. Résultats de l'injection de différentes doses de toxine aux cobayes sans injection subséquente de culture.

Дозування токсину в смертельних дозах для мишей Doses de toxine mortelles pour les souris											
2		5		10		20		30		50	
Живі Vivantes	Загинули Succombées	Живі Vivantes	Загинули Succombées	Живі Vivantes	Загинули Succombées	Живі Vivantes	Загинули Succombées	Живі Vivantes	Загинули Succombées	Живі Vivantes	Загинули Succombées
2	—	2	—	4	—	10	—	3	1	2	7

Дозування токсину в смертельних дозах для мишей
Doses de toxine mortelles pour les souris

100		200		500		1000		2000	
Живі Vivantes	Загинули Succombées	Живі Vivantes	Загинули Succombées	Живі Vivantes	Загинули Succombées	Живі Vivantes	Загинули Succombées	Живі Vivantes	Загинули Succombées
—	2	—	3	—	5	—	2	1	1

Табл. 3. Виявлення токсину ботулізму в органах експериментально інфікованих тварин.

Tabl. 3. Recherches de la toxine du botulisme dans les organes des animaux après infection expérimentale.

№№ свинки №№ des cobayes	Скільки введено токсину в мишачих дозах для сенсibiлізації Quantité de toxine en doses de souris introduite pour sensibiliser	Скільки взято мікробів для інфікування Quantité de microbes pris pour l'infection	Яким способом введено мікробів Voie d'introduction des microbes	За скільки діб після сенсibiлізації загинула тварина Nombre de jours que l'animal a vécu après la sensibilisation	В яких органах виявлено мікробів ботулізму Les organes où les microbes du botulisme ont été découverts	В яких органах виявлено токсин ботулізму Les organes où la toxine du botulisme a été découverte
79	1	12500 тис.	Підшкірно Sous la peau	10	Печінка, тонкі кишки Foie, intestin grêle	Мозок, печінка, тонкі кишки Cerveau, foie, intestin grêle
81	1	6250 тис.	"	12	Товсті кишки Gros intestin	Тонкі кишки, товсті кишки, сеча, жовч Intestin grêle, gros intestin, urines, bile
104	1	6250 тис.	"	19	Печінка, селезінка Foie, rate	Мозок, тонкі кишки, товсті кишки Cerveau, intestin grêle, gros intestin
116	1	6250 тис.	"	15	—	Кров, сеча Sang, urines
117	1	6250 тис.	"	16	—	—
123	3	625 тис.	"	12	Печінка Foie	Мозок; сеча Cerveau, urines
124	3	625 тис.	"	8	—	Мозок, печінка, тонкі кишки, товсті кишки, кров, сеча Cerveau, foie, intestin grêle, gros intestin, sang, urines
41	5	1 куб. см бульйонної культури 1 c.c. de culture sur bouillon	"	9	Печінка, тонкі кишки, товсті кишки Foie, intestin grêle, gros intestin	—
42	5	" "	"	7	Печінка, селезінка Foie, rate	Мозок Cerveau

№№ свинок №№ des cobayes	Скільки введено токсину в мишачих дозах для сенсibilізації Quantité de toxine en doses de souris introduite pour sensibiliser	Скільки взято мікробів для інфікування Quantité de microbes pris pour l'infection	Яким способом введено мікробів Voie d'introduction des microbes	За скільки діб після сенсibilізації загинула тварина Nombre de jours que l'animal a vecus après la sensibilisation	В яких органах виявлено мікробів ботулізму Les organes où les microbes du botulisme ont été découverts	В яких органах виявлено токсин ботулізму Les organes où la toxine du botulisme a été découverte
78	5	12500 тис.	Підшкірно Sous la peau	9	Тонкі кишки, товсті кишки Intestin grêle, gros intestin	—
80	5	6250 тис.	"	10	Тонкі кишки, товсті кишки Intestin grêle, gros intestin	Мозок, печінка, сеча, жовч Cerveau, foie, urines, bile
118	5	2500 тис.	"	10	Печінка Foie	Мозок, печінка, тонкі й товсті кишки, кров, сеча Cerveau, foie, intestin grêle, gros intestin, sang, urines
1	10	1,5 куб. см бульйонної культури 1,5 c.c. de culture sur bouillon	Per os	10	Печінка, тонкі й товсті кишки Foie, intestin grêle, gros intestin	Печінка, тонкі й товсті кишки, мозок Foie, intestin grêle, gros intestin, cerveau
18	10	" "	"	11	Печінка, селезінка, тонкі й товсті кишки Foie, rate, intestin grêle, gros intestin	Печінка, тонкі кишки, мозок Foie, intestin grêle, cerveau
20	10	" "	Підшкірно Sous la peau	7	Печінка, селезінка, брижа Foie, rate, mésentère	—
21	10	12500 тис.	"	7	Печінка, селезінка, тонкі й товсті кишки, брижа Foie, rate, intestin grêle, gros intestin, mésentère	—
49	10	12500 тис.	Per os	7	Печінка, селезінка, тонкі й товсті кишки, брижа Foie, rate, intestin grêle, gros intestin, mésentère	Печінка, селезінка, тонкі й товсті кишки, брижа, мозок Foie, rate, intestin grêle, gros intestin, mésentère, cerveau

№№ свинки №№ des cobayes	Скільки введено токсину в мишачі дози для сенсibiзації Quantité de toxine en doses de souris introduite pour sensibiliser	Скільки взято мікробів для інфування Quantité de microbes pris pour l'infection	Яким способом введено мікробів Voie d'introduction des microbes	За скільки днів після сенсibiзації загинула тварина Nombre de jours que l'animal a vécu après la sensibilisation	В яких органах виявлено мікробів ботулізму Les organes où les microbes du botulisme ont été découverts	В яких органах виявлено токсин ботулізму Les organes où la toxine du botulisme a été découverte
51	10	12500 тис.	Підшкірно Sous la peau	10 (забито при явищах ботулізму) 10 (tué avec phénomènes de botulisme)	Тонкі й товсті кишки Intestin grêle, gros intestin	—
52	10	12500 тис.	"	10	—	Сеча Urines
53	10	12500 тис.	"	7	Печінка Foie	Селезінка, товсті кишки, брижа Rate, gros intestin, mésentère
54	10	12500 тис.	"	20	Печінка, тонкі кишки Foie, intestin grêle	Печінка, тонкі та товсті кишки, мозок, сеча, жовч Foie, intestin grêle, gros intestin, cerveau, urines, bile
72	10	12500 тис.	"	9	Печінка, тонкі кишки Foie, intestin grêle	Печінка, тонкі й товсті кишки, мозок Foie, intestin, grêle, gros intestin, cerveau.
74	10	6250 тис.	"	9	Печінка Foie	Печінка, товсті кишки, селезінка, сеча Foie, gros intestin, rate, urines
88	10	6250 тис.	"	9	Печінка, селезінка Foie, rate	—
89	10	3120 тис.	"	9	Селезінка Rate	Кров, сеча Sang, urines
90	10	1250 тис.	"	10	—	Сеча Urines
91	10	125 тис.	"	11	—	Кров Sang

№ сенион № des cobayes	Скільки введено токсину в мишачих дозах для сенсibiзації Quantité de toxine en doses de souris introduite pour sensibiliser	Скільки взято мікробів для інфікування Quantité de microbes pris pour l'infection	Яким способом введено мікробів Voie d'introduction des microbes	За скільки діб після сенсibiзації загинула тварина Nombre de jours que l'animal a vécu après sa sensibilisation	В яких органах виявлено мікробів ботулізму Les organes où les microbes du botulisme ont été découverts	В яких органах виявлено токсин ботулізму Les organes où la toxine du botulisme a été découverte
96	10	6250 тис.	Під- шкірно Sous la peau	10	Селезінка Rate	Тонкі кишки Intestin grêle
97	10	6250 тис.	"	11	—	Тонкі й товсті кишки, сеча Intestin grêle, gros intestin, urines
98	10	6250 тис.	"	14	—	Печінка, тонкі й товсті кишки, кров, сеча Foie, intestin grêle- gros intestin, sang, urines
2	20	1,5 куб. см бульйон- ної куль- тури 1,5 с. с. de culture sur bouillon	Per os	10	Печінка, тонкі й товсті киш- ки Foie, intestin grêle, gros in- testin	Печінка, тонкі й товсті кишки, мо- зок Foie, intestin grêle, gros intestin, cer- veau
9	20	"	"	9	Тонкі й товсті кишки Intestin grêle, gros intestin	Тонкі й товсті кишки Intestin grêle, gros intestin
11	20	"	"	10	Печінка, тонкі й товсті киш- ки Foie, intestin grêle, gros in- testin	Печінка, тонкі й товсті кишки Foie, intestin grêle, gros intestin
3	50	2 куб. см бульйон- ної куль- тури 2 с. с. de culture sur bouillon	"	33	Печінка, тонкі й товсті киш- ки Foie, intestin grêle, gros in- testin	Печінка, тонкі й товсті кишки, мо- зок Foie, intestin grêle, gros intestin, cerveau

зованих такими мізерними дозами токсину, як одна—три мишачі дози тощо. Тим більш цього не можна собі уявити тому, що свинки захворювали й гинули від ботулізму, як правило, через досить довгий час—10—12 і навіть 19 днів (після сенсibilізації однією мишачою дозою). А втім, як ми побачимо далі, в органах таких свинок виявлявся токсин ботулізму. Це тим більш цікаво тому, що постійному виявленню токсину в органах морських свинок, загинувших від експериментальної інфекції ботулізму після попередньої їх специфічної сенсibilізації, доводиться протиставляти наявність тільки в рідких випадках токсину ботулізму в органах свинок, загинувших від введення їм великих доз токсину без наступного інфікування їх (чиста інтоксикація).

Здобуті при цьому результати такі. У 34 морських свинок, інфікованих після сенсibilізації токсином, токсин виявлено в органах 27 тварин, а в 14 морських свинок, інфікованих смертельними для них дозами токсину, біологічна проба вказувала на наявність токсину в органах тільки трьох тварин. Привертає до себе увагу те, що кількість органів, у яких виявлювано токсин ботулізму у свинок, інфікованих після сенсibilізації, різко перевищує кількість відповідних органів у свинок, що загинули від введення їм тільки великих доз токсину ботулізму.

Табл. 4. Вплив на морських свинок великих доз токсину без наступного інфікування їх.

Tabl. 4. Influence des grandes doses de toxine sur les cobayes sans infection ultérieure.

№ свинок № des cobayes	Скільки введено токсину в миша- чих дозах Quantité de toxi- ne introduite en doses de souris	За скільки днів після введення токсину загинула свинка Nombre de jours que l'animal a vecu, après l'intro- duction de la to- xine	В яких органах виявлено мікро- бів ботулізму Les organes où les microbes du botulisme ont été découverts	В яких органах виявлено токсин ботулізму Dans quels orga- nes la toxine du botulisme a été découverte
161	30	2	—	—
76	50	6	Товсті кишки Gros intestin	Мозок, тонкі кишки Cerveau, intestin grêle
77	50	6	Товсті кишки Gros intestin	Сеча й жовч Urines, bile
71	100	6	—	—
7	200	3	—	—
8	200	3	—	—
10	200	3	—	—
165	500	2	—	—
166	500	1	—	—
7	500	1	—	Мозок Cerveau
167	1000	1	—	—
—	1000	1	—	—

Ознайомлення з табл. 3 і 4 переконує нас, що при експериментальній інфекції ботулізму в умовах специфічної сенсibilізації в організмі виробляється багато токсину.

З усіх органів токсин найчастіше виявляється в сечі (12 із 14 досліджень), у крові (8 із 15 досліджень), у тонких кишках (17 із 34 досліджень), у товстих кишках (17 із 34 досліджень), у жовчі (3 із 6 досліджень), у мозку (14 із 34 досліджень) і в печінці (14 із 34 досліджень). Цікаво зіставити наші дані, добуті при експериментальній інфекції морських свинок, з відповідними даними літератури. Як відомо, експериментальна інфекція ботулізму вдавалась далеко не всім авторам, а при тих методах, якими різні автори досі користувались, токсину в тканинах та органах загиблих тварин виявляти звичайно не удавалось.

Також незначні дані світової літератури про наявність токсину ботулізму в органах загиблих від ботулізму людей. Найбільший матеріал щодо цього належить Шапірові та Ніколаєнкові. Ці автори дослідили на наявність токсину органи 21 чол., вмерлих від ботулізму. За їх даними токсин найчастіше виявляється в тонких і товстих кишках, рідше в тканині головного та спинного мозку, потім — послідовно в брижових лімфатичних залозах тощо. Наші результати в умовах описаних вище експериментів багато в чому збігаються з даними згаданих авторів.

Проте, в наших даних не може не привернути до себе уваги таке. Коли токсин ботулізму в кишках людей, вмерлих у певний строк від природної токсикоінфекції ботулізму, виявляється з великою правильністю, то це пояснюється тим, що мікроби ботулізму встигають виробляти токсин в кишках ентерально інфікованих людей. Але ж не так зрозуміло виявлення токсину ботулізму в кишках наших піддослідних свинок, бо і сенсibilізація їх токсином і інфікування їх провадилось здебільша не *per os*, а парентерально.

Відповідь на це мабуть треба шукати в дослідженні жовчі на токсин ботулізму. Ми зробили тільки 6 таких спостережень. Це пояснюється тим, що жовчний міхур при його проколі звичайно швидко спадався, і жовч взяти не вдавалось. Але ці кілька спостережень над жовчю були дуже повчальні. У 4 випадках при цьому виявлено в жовчі токсин ботулізму. Не можна не пов'язати цих даних з дослідженнями тканини печінки на токсин ботулізму, де в 14 випадках з 34 в тканині її виявлено токсин ботулізму.

Нема чого казати, які важливі тільки-но згадані дані про наявність токсину в жовчі експериментально інфікованих парентеральним способом тварин. З жовчю цей токсин потрапляє до кишок, а звідси, мабуть, знову в течію крові. Отже, тут маємо своєрідне „зачароване“ коло руху токсину ботулізму в інфікованому організмі, про існування якого ми раніше і гадки не мали.

Хоч які важливі подані дані про виявлення токсину ботулізму в жовчі, проте тільки цим пояснити факт появи токсину ботулізму в тонких і особливо в товстих кишках навряд чи буде правильно. Надзвичайну роль жовчі в даному разі можна взяти під сумнів, бо, як це випливає з наших спостережень (див. табл. 3), у кишках парентерально інфікованих свинок ми виявляли не тільки токсин ботулізму, а й мікробів його, які могли, звичайно, самі безпосередньо в кишках виробляти токсин. Не слід також забувати про можливу під час інфекції ботулізму екскреторну роль самої стінки кишок щодо токсину ботулізму.

Цікаво й те, що токсин ботулізму в наших експериментах дуже часто виявлявся в сечі піддослідних тварин (у 12 із 14 досліджень). У літературі майже нема таких спостережень. На підставі спостережень Ed-

monds'a й Long'a, а також Schübel'я можна гадати, що токсин з організму холонокровних, але не теплокровних тварин поступово виділяється з сечею. У даному разі цікаві спостереження Фрідман і Лорбер, які, дослідивши сечу 25 хворих на ботулізм людей, виявили в 4 випадках у сечі токсин ботулізму. Подані вище наші експериментальні спостереження свідчать про закономірне виявлення токсину в сечі свинок, хворих на експериментальний ботулізм. Мабуть, печінка й нирки під час токсикоінфекційного процесу ботулізму відіграють роль видільних органів токсину, що циркулює в соках організму.

Природно, що часте виявлення токсину ботулізму в сечі експериментально інфікованих тварин повинно спонукати до відповідних діагностичних проб на наявність токсину в сечі у випадках ботулізму в людей.

Чи впливає спосіб введення мікробів ботулізму в організм сенсibilізованих свинок на розподіл токсину в їх органах? Із 34 піддослідних свинок 27 були інфіковані підшкірно і 7 свинок — ентерально. Цікаво, що коли свинки були інфіковані через рот, токсин ботулізму часто виявлювано в кишках та печінці, а саме — із 7 вип. токсин ботулізму виявлено в тонких кишках 7 разів, у товстих кишках — 6 разів, у печінці — 6 разів, у мозку — 5 разів і по 1 разові в селезінці та брижі.

Розгляд добутих даних про токсин, в розумінні значення дози сенсibilізації для настання експериментальної інфекції ботулізму, дає такі дані: на 12 випадків у свинок, сенсibilізованих 1—5 дозами токсину, токсин виявлено 4 рази в печінці, 5 разів — у тонких кишках, 4 рази — в товстих кишках, 7 разів — у тканині мозку, 3 рази — у крові (на 6 досліджень), 6 разів — у сечі (на 9 досліджень) і 2 рази — у жовчі (на 3 дослідження). Ті самі дані про свинок, яким введено при сенсibilізації 10—20 мишачих доз токсину, будуть такі (сюди ж належить і 1 випадок інфекції свинки, якій введено 50 доз і проте вона залишилася жива; свинка була інфікована; після того вона захворіла на ботулізм і загинула). На 24 таких випадків припадає 10 позитивних находок токсину ботулізму в печінці, 11 — у тонких кишках, 13 — у товстих кишках, 7 — у мозку, 3 — в крові (на 7 досліджень), 2 — у жовчі (на 3 дослідження) і 7 — у сечі (на 8 досліджень). Деяка різниця щодо виявлення токсину в органах не така вже велика, до того ж дослідження кількісно не такі значні, щоб можна було робити якісь певні щодо цього висновки.

Зіставивши результати досліджень на токсин органів свинок, що загинули від інфекції після попередньої специфічної сенсibilізації, з такими ж результатами досліджень органів свинок, загиблих від введення їм великих доз токсину, ми повинні будемо звернути увагу на таке: із 14 свинок, що загинули від введення їм великих доз токсину, цей токсин виявлено тільки в 3 вип., у решти ж свинок токсину в органах виявити не вдалося. Цікаво, що токсин виявлено тут у 2 випадках, де свинкам введено по 50 мишачих доз, і, навпаки, його не виявилось в органах свинок, що загинули від введення їм 100, 200 і навіть 500 і 1000 доз (за винятком одного з цих випадків).

Щоб пояснити такий дивний факт, треба взяти до уваги, що в цих двох свинок з органів (табл. 4) виділено культури мікробу ботулізму. Це залежало від того, що токсин ми готували фільтрацією культур через многшарові талькові фільтри. Засіви цих фільтратів, як правило, давали ріст мікробів ботулізму. Як взяти до уваги, що смерть у цих 2 випадках настала через 6 діб з моменту введення їм токсину ботулізму, і факт виділення з товстих кишок цих свинок (№№ 76 і 77) загиблих не тільки від введеного їм токсину, а й від розвиненої в них інфекції ботулізму. Цим пояснюється і виявлення токсину ботулізму в органах цих свинок. Отже,

тоді як у свинок, загинувших від інфекції ботулізму після попередньої їх сенсibilізації невеличкою дозою токсину ботулізму, ми звичайно, як правило, дуже легко виявляємо в органах і тканинах токсин ботулізму, — при загибелі свинок від введення їм порівняно дуже великих доз токсину ботулізму ми тільки в поодиноких випадках ледве виявляємо його. Мабуть, поперше, токсин ботулізму в організмі дуже чутливих до нього морських свинок швидко й міцно пов'язується з відповідними клітинами, а подруге, ті самі свинки після введення їм незначних доз токсину ботулізму позбавляються своєї природної резистентності щодо мікробів ботулізму, які в цих умовах вивольюють організм свинок великою кількістю токсину.

Звернімося, нарешті, до результатів досліджень органів свинок, що загинули від експериментальної інфекції. Із 34 свинок мікроби виявлено в органах 26; із органів 8 свинок мікробів виростити не вдалося. Можна гадати, що негативні результати знаходок мікробів ботулізму в цих випадках значною мірою пояснюються, поперше, мізерною дозою введеного їм для сенсibilізації токсину, а подруге — невеличкою кількістю мікробних тіл, що їх вводилося свинкам при інфікуванні. Приміром, із цих 8 негативних випадків два припадають на свинок, сенсibilізованих однією мишачою дозою, один — на свинку, сенсibilізовану 3 мишачими дозами, один — на свинку, інфіковану 1250 тис. (після інактивації) мікробних тіл і один — на свинку, інфіковану тільки 125 тис. мікробних тіл.

У загинувших свинок робилось засіви в анаеробних умовах таких органів і тканин: вмісту тонких і товстих кишок (окремо), печінки, селезінки, брижі, мозку, крові та іноді жовчі. Мікроб ботулізму при цьому виділено з печінки в 19 вип., з тонких кишок — 15, з товстих кишок — 13, з селезінки — 9 і з брижі — 3 рази. Привертає до себе увагу в цих випадках переважне значення печінки, і те, що, як і щодо токсину, в дуже багатьох випадках, не зважаючи на парентеральне введення мікробів ботулізму, вони (мікроби) дуже часто траплялись у порожнині тонких та товстих кишок. Проте, у жовчі (6 вип.), протилежно до токсину, мікробів ботулізму виявити не вдалося.

Таксамо безрезультатні були засіви тканини мозку (в 34 вип.), крові (в 17 вип.) і сечі (в 13 вип.). Як зіставити окремі органи відповідно до частоти виявлення в них мікробів і токсину ботулізму, то матимемо досить виразну різницю, а саме — з великою правильністю токсин виявлявся в тканині мозку, в сечі, жовчі та крові, тоді як мікробів ботулізму виростити звідси не вдалося. Крім того, є невеличка різниця в частоті знаходок мікробів та токсину ботулізму в печінці, тонких і товстих кишках і в селезінці.

Деяку різницю маємо і в частоті знаходок мікробів ботулізму в деяких органах залежно від способу інфікування піддослідних тварин, а саме — при ентеральному введенні ми найчастіше виявляли мікробів ботулізму в тонких і товстих кишках, а потім послідовно в печінці, селезінці та брижі. При парентеральному введенні мікробів ботулізму ця послідовність була така: печінка, тонкі кишки, селезінка, товсті кишки, брижа.

Висновки.

Порівняльне вивчення питання про виявлення токсину ботулізму в органах і тканинах морських свинок, які загинули, з одного боку, після чистої інтоксикації токсином ботулізму, а з другого — після інфікування їх з попередньою сенсibilізацією невеличкими дозами токсину ботулізму, свідчить за патогенне значення в тваринному організмі мікроба ботулізму — за його заглиблення в різні органи, розмноження там

і вироблення ним великих кількостей токсину. І токсин і мікроби ботулізму тут вдається виявити у великому проценті випадків у різних тканинах та органах загинувших морських свинок. Найчастіше токсин ботулізму трапляється в сечі (86%), крові (53%), у жовчі (50%), у тонких та товстих кишках (50%), в печінці й мозку (41%), у селезінці (9%), у брижі (6%). Мабуть, нирки та печінка, а можливо і стінка кишок є основні органи, через які токсин виділяється з організму. Можливо, токсин, виділений через жовч у кишки, знову потрапляє з кишок в течію крові та лімфи.

Розподіл мікробів в організмі загинувших свинок підлягає й деяким іншим закономірностям. Не вдалося виділити мікроба ботулізму з тканини мозку, сечі, крові та жовчі. Щодо частоти мікроб ботулізму виявлювано в органах загинувших свинок у такій послідовності: у печінці (56%), у тонких кишках (44%), у товстих кишках (38%), у селезінці (26%) і брижі (9%).

Безперечно інфекційна властивість мікроба ботулізму в організмі тварин при потраплянні його разом з токсином ботулізму має спонукати переглянути методи приготування лікувальних сироваток. Готуючи лікувальні сироватки, треба брати до уваги не тільки токсигенні, а й інфекційні властивості мікроба ботулізму.

Механізм патогенного діяння мікроба ботулізму.

(Експериментальні спостереження).

Проф. С. М. Мінервін і Є. Н. Котляревська.

Эпидемиологический отдел Днепропетровского санитарно-бактериологического института (директор — д-р Л. А. Бир) и кафедра микробиологии (зав. — проф. С. М. Минервин) Днепропетровского мединститута (директор — проф. Л. А. Табинов).

Подробно разбирая вопрос о механизме патогенного действия микроба ботулизма, авторы приходят к следующему выводу.

Сравнительное изучение вопроса о нахождении токсина ботулизма в органах и тканях морских свинок, погибших, с одной стороны, после чистой интоксикации токсином ботулизма, а с другой — после инфицирования их с предварительной сенсibilизацией малыми дозами токсина ботулизма, говорит о патогенном значении в животном организме микроба ботулизма — его внедрении в различные органы, размножении там и продуцировании им больших количеств токсина. Как токсин, так и микробы ботулизма при этом удается обнаружить в большом проценте случаев в различных тканях и органах погибших морских свинок. Чаше всего токсин ботулизма встречается при этом в моче (86%), в крови (53%), в желчи (50%), в тонких и толстых кишках (50%), в печени и мозгу (41%), в селезенке (9%), в брыжжейке (6%). Повидимому, почки и печень, а возможно и стенка кишечника являются основными органами, через которые токсин выделяется из организма.

Существует, возможно, своеобразный круг движения токсина ботулизма в организме, при котором токсин, выделенный через желчь и кишечник, снова попадает из кишечника в ток крови и лимфы.

Распределение микробов в организме погибших свинок подчиняется и несколько другим закономерностям. Не удалось выделить микроба ботулизма из ткани мозга, мочи, крови, желчи.

В органах погибших свинок микроб ботулизма обнаруживался по частоте в такой последовательности: в печени (56%), тонких кишках (44%), толстых кишках (38%), в селезенке (26%) и брыжжейке (9%).

Несомненные инфекционные особенности микробов ботулизма в организме животных, при условии попадания его вместе с токсином ботулизма, должны побудить нас к пересмотру методов приготовления лечебных сывороток, основанных на том, что патогенез ботулизма рассматривают только как интоксикацию. При изготовлении лечебных сывороток следует учитывать не только токсигенные, но и инфекционные свойства микроба ботулизма.

Mécanisme d'action pathogène du microbe du botulisme.

(Observations expérimentales).

Prof. S. M. Minervine et E. N. Kotliarewska.

Section d'épidémiologie de l'Institut de Sanitarie et de Bactériologie de Dniepropetrovsk (Directeur — dr. L. A. Bier) et chaire de Microbiologie (chef — prof. S. M. Minervine) de l'Institut de médecine de Dniepropetrovsk.

En analysant le mécanisme d'action pathogène du microbe du botulisme, les auteurs arrivent aux conclusions suivantes.

L'étude comparée de la question relative à la présence de la toxine du botulisme dans les organes et les tissus des cobayes succombés soit par suite de l'intoxication pure par la toxine du botulisme, soit par suite de l'injection par de petites doses de toxine du botulisme après sensibilisation préalable, met au jour l'action pathogène du microbe du botulisme sur l'organisme animal, sa pénétration dans différents organes, sa multiplication et la production de grandes quantités de toxine dans ces tissus. La toxine et les microbes ont été dépistés dans beaucoup de cas dans les différents tissus et organes des cobayes succombés. Le plus souvent la toxine du botulisme peut être découverte dans les urines (86%), dans le sang (53%), dans la bile (50%), dans l'intestin grêle et le gros intestin (50%), dans le foie et le cerveau (41%), dans la rate (9%), dans le mésentère (6%). Selon toute évidence les reins, le foie et, peut être aussi, les parois intestinales sont les principaux organes qui éliminent la toxine de l'organisme. Il se peut qu'il existe une sorte de circuit de la circulation de la toxine du botulisme dans l'organisme dans lequel (circuit) la toxine éliminée par la bile ou par l'intestin, pénètre de nouveau de l'intestin dans le flot sanguin et lymphatique.

La répartition du microbe dans l'organisme des cobayes succombés obéit à d'autres lois encore. Il n'a pas été possible de séparer le microbe du botulisme des tissus du cerveau, de la bile, du sang, des urines. Dans les organes des cobayes succombés le microbe du botulisme a été découvert dans l'ordre de fréquence suivant: dans le foie (56%), l'intestin grêle (44%), le gros intestin (38%), dans la rate (26%) et dans le mésentère (9%).

La toxicité incontestable du microbe du botulisme dans l'organisme des animaux, à condition qu'il pénètre en même temps que la toxine du botulisme, nous incitent à reviser les méthodes de préparation des sérums médicamenteux, fondées sur l'action intoxicante seule comme principe pathogène de l'action du botulisme. Il y a toute raison d'admettre que les sérums médicamenteux doivent tenir compte non seulement des propriétés toxigènes, mais aussi des propriétés infectieuses du microbe du botulisme.

К 4789

П48783/1

Экспериментальная Медицина

Щомсячний журнал



№ 1

Січень
Janvier

1936

La médecine
expérimentale

Держмедбидав