

Изъ лабораторіи института Пастера въ Парижѣ.

Дѣйствіе ботулическаго токсина на низшихъ позвоночныхъ въ связи съ измѣненіями нервной системы ихъ^{*)}.

Прив.-доц. А. Фаворскаго.

(Съ таблицею рисунковъ).

Въ 1897 году V. E r m e n g e m установилъ, что хорошо извѣстныя въ клиникѣ явленія ботулизма обязаны своимъ происхожденіемъ особому открытому имъ патогенному сапрофитному бациллу, *bacillus botulinus*. Онъ констатировалъ, что патогенное дѣйствіе этого бацилла зависитъ отъ того токсическаго начала, которое заключается въ его протоплазмѣ и тѣхъ средахъ, строго анаэробныхъ, гдѣ онъ способенъ развиваться. Вводя животнымъ въ ротъ или подъ кожу культуру этого бацилла или чистый токсинъ его, онъ убѣдился, что одни изъ нихъ очень чувствительны къ этому яду, другія—менѣе воспріимчивы и, наконецъ, третьи—совершенно невоспріимчивы. Къ первымъ онъ относитъ кроликовъ, мышей, морскихъ свинокъ, обезьянъ, которые умирали при типичныхъ явленіяхъ ботулизма отъ минимальныхъ дозъ. Ко вторымъ—бошекъ, голубей, крысъ, которые погибали отъ болѣе высокихъ дозъ; къ третьимъ-же онъ причисляетъ собакъ, куръ и,

^{*)} По независящимъ отъ редакціи и автора обстоятельствамъ статья эта появляется съ опозданіемъ и съ неполнымъ количествомъ рисунковъ.

главнымъ образомъ, лягушекъ, рыбъ, *surginus*, которыя, по его словамъ, обладаютъ полною невосприимчивостью. Однако, устанавливая фактъ различнаго отношенія животныхъ къ чистому токсину *bac. botulinus*, V. Ermengem часто не приводитъ опредѣленныхъ данныхъ относительно смертельной минимальной дозы токсина для этихъ животныхъ. Имѣется точное указаніе дозы токсина только для свинокъ и кроликовъ и отчасти для кошки.

Такъ какъ явленія ботулизма выражаются, главнымъ образомъ, симптомами пораженія нервной системы (параличи, атаксія и т. д.), то аргюи можно было предполагать, что ботулическій токсинъ является весьма вредоноснымъ для нея и производитъ рѣзкія измѣненія въ ней. Въ виду этого V. Ermengem остановилъ свое вниманіе на патологической анатоміи нервной системы отравленныхъ имъ животныхъ. Дѣйствительно, Maginesso, изслѣдуя, по предложенію V. Ermengem'a, нервную систему кошекъ и обезьянъ, погибшихъ при явленіяхъ ботулизма, обнаружилъ очень ясныя измѣненія сѣрой субстанции, главнымъ образомъ, спинного мозга и *bulbi*. Головной же мозгъ былъ измѣненъ незначительно. Черепные нервы не были измѣнены. Измѣненія спинного мозга и *bulbi* выражались въ пораженіи нервныхъ и неврогійныхъ клѣтокъ, фагоцитозѣ измѣненныхъ нервныхъ клѣтокъ, геморагіяхъ въ сѣрое вещество и даже гемморрагіяхъ интрацеллюлярныхъ. Нервные клѣтки представляли три степени измѣненій: въ 1-й стадіи измѣненіе состояло въ разрѣженіи и исчезновеніи элементовъ хромофильныхъ. Иногда измѣненіе начинается съ периферіи клѣтки, въ другихъ же влѣткахъ оно выражено вокругъ ядра. Въ дальнѣйшей стадіи—стадіи хроматолиза тѣльца Nissl'я распадаются на мелкія зернышки и даже въ мелкую пыль, причемъ объемъ клѣтки представляется слегка увеличеннымъ, а отростки протоплазматическіе набухшими. Затѣмъ, происходитъ образованіе вакуолей внутри клѣтки, которая въ это время имѣетъ неправильныя, сиуоз-

ные контуры, и окружена неврогліиными гиперплазированными и гипертрофированными клѣтками. Кроме того, онъ наблюдалъ la coagulation протоплазмы нервной клѣтки. Ядро однако оказалось неизмѣненнымъ въ большей части клѣтокъ. Тѣмъ не менѣе оболочка его представлялась сморщенной, сѣтъ нуклеарная распалась, а ядрышко болѣе или менѣе атрофировано. Измѣненія клѣтокъ *bulbi* и ядеръ *protuberantiae* и *du peduncule* ограничивались только 1-й и 2-й стадіей. Въ спинномъ же мозгу наблюдались всѣ вышеописанныя стадіи измѣненій. Клѣтки неврогліи были увеличены въ числѣ и располагались при этомъ четками и кучами, и играли роль нейронофаговъ. Ядро ихъ иногда гипертрофировалось, иногда его сѣтъ представлялась въ видѣ клубка.

Далѣе, Кернеръ и Раллак, впрыскивая свинкамъ, кроликамъ и кошкамъ подъ кожу ботулическій токсинъ, показали, что изслѣдованіе нервной системы этихъ животныхъ привело ихъ къ тѣмъ же по существу результатамъ, какъ и Магипессо. Однако въ 2-хъ пунктахъ они расходятся съ нимъ, а именно: первая стадія измѣненій клѣтки, по ихъ мнѣнію, начинается съ разбуханія тѣлецъ, которыя обращаются въ шары и теряютъ свое правильное расположеніе. Во-вторыхъ, они не могли убѣдиться въ увеличеніи клѣтокъ неврогліи. Разрѣженіе и исчезновеніе хромофильныхъ элементовъ, по нимъ, происходитъ не сразу на всей периферіи, но сначала на одномъ изъ полюсовъ клѣтки. Въ дальнѣйшей стадіи объемъ клѣтки иногда увеличивается, промежуточная ея субстанція протоплазмы окрашивается въ матовоголубой цвѣтъ, вся ея поверхность какъ бы покрыта тонкою пылью, въ срединѣ которой находится сильно окрашенное и рѣзко контурированное *nucleolus*; ядро же окрашивается въ матовый цвѣтъ и кромѣ того кажется разбухшимъ. Въ послѣдней стадіи клѣтка почти вполнѣ разрушена, она имѣетъ видъ аморфной атрофической массы, въ которой можно отличить ядро, находящееся на периферіи. Способность къ окрашиванію у клѣ-

товъ падаетъ, такъ что разрушенная клѣтка совсѣмъ почти свѣтлая. При хроническомъ отравленіи у кошки авторы находили въ нѣкоторыхъ клѣткахъ гомогенное набуханіе и распаденіе въ тонкую пыль тѣлецъ Nissl'я. Ядро было разбухшее, но въ остальномъ нормально. Кромѣ того, они констатировали, что не всѣ клѣтки переднихъ роговъ спинного мозга были поражены равномерно: въ то время какъ одна часть клѣтокъ была измѣнена, другая не представляла никакихъ отклоненій отъ нормы.

Осиповъ вводилъ обезьянамъ—*semnopithecus* 0,03 с. с. подъ кожу и черезъ день еще 1 с. с. въ ротъ ботулическаго токсина силою въ 0,001 с. с. и не получалъ у нихъ никакихъ болѣзненныхъ симптомовъ; обезьяны оставались жить. Однако, *macacus rhesus* при подкожномъ введеніи того же токсина сначала 0,015 с. с. быстро погибали. У нѣкоторыхъ изъ экспериментированныхъ имъ кошекъ онъ получалъ характерныя ботулическія явленія и смерть при подкожномъ впрыскиваніи 0,0055 с. с. вышеупомянутаго токсина. Характеръ измѣненій нервной системы, которія онъ наблюдалъ у обезьянъ, кошекъ и свинокъ, въ существенномъ приближается къ тому, который былъ наблюдаемъ предыдущими авторами. Сильнѣе всего были измѣнены спинной мозгъ, ганглии и *bulbus*; мозжечекъ и кора были измѣнены меньше. Въ спинномъ мозгу клѣтки переднихъ роговъ были измѣнены больше, чѣмъ клѣтки заднихъ роговъ. Въ *bulbus* были измѣнены, главнымъ образомъ, ядра X, XII, III пары, красное ядро, въ мозжечкѣ—клѣтки Purkinje. Въ корѣ измѣненія были одинаковыя во всѣхъ клѣткахъ. Измѣненія нервныхъ клѣтокъ нѣсколько варьировали въ зависимости отъ вида животнаго. Такъ, у свинокъ наблюдалось слѣдующее: тѣльца Nissl'я разбухали, располагались неправильно, принимали видъ неправильныхъ шаровъ. Въ слѣдующей стадіи они распадались въ мелкія зернышки, а затѣмъ мало по малу растворялись въ ахроматофильной субстанціи, благодаря чему эта послѣдняя

окрашивалась въ голубой цвѣтъ. Это явленіе начиналось или съ периферіи или съ какого либо одного полюса и распространялось на всю клѣтку. Субстанція хромофильная продолжаетъ распадаться и протоплазма принимаетъ гомогенный видъ. Этотъ процессъ не занимаетъ сразу всю клѣтку: въ одной части онъ развитъ, а въ другой нѣтъ, благодаря чему окраска клѣтки не одинакова: одна часть красится въ свѣтло голубой, а другая—въ интенсивно синій цвѣтъ. Гомогенизація здѣсь встрѣчается рѣдко. Въ тоже самое время контуры клѣтки становятся неправильными, синузозными, протоплазматическіе отростки измѣняются, укорачиваются и исчезаютъ, появляются вакуолы. Въ послѣдней стадіи на мѣстѣ клѣтки находятъ только группу точекъ. Ядро и ядрышко были всегда измѣнены: ядро окрашивалось въ интенсивно голубой цвѣтъ, а ядрышко разбухало. Объемъ ядра уменьшался. Ядро часто находится на периферіи клѣтки. Въ иныхъ клѣткахъ въ послѣдней стадіи измѣненія ихъ не находятъ ни ядра ни ядрышка.

У кошекъ хроматолизъ былъ выраженъ рѣзче, чѣмъ у свинокъ и начинался на краю одного изъ полюсовъ клѣтки; протоплазма большей части клѣтокъ гомогенна. Клѣтки синузозныя и вакуолизированныя встрѣчаются рѣже. Ядро и ядрышко менѣе измѣнены, чѣмъ у свинокъ, и сохраняютъ долго свой нормальный видъ. Наблюдается также фаза разбуханія ядра.

У обезьянъ мало встрѣчаются синузозныя и еще менѣе вакуолизированныя клѣтки. Наоборотъ, первыя фазы измѣненій клѣтокъ выступаютъ здѣсь очень ясно. Ядро красится въ синій цвѣтъ и кажется полнымъ и сферическимъ.

Локализациа измѣненій центральной нервной системы одна и та же у всѣхъ животныхъ, а равно и характеръ измѣненій. Сосуды спинного мозга были сильно гиперемированы; въ нихъ, а равно и внѣ ихъ встрѣчалось много бѣлыхъ шариковъ. Иногда встрѣчались геморрагіи въ сѣромъ

и бѣломъ веществѣ спинного мозга. Нерѣдко наблюдался фагоцитозъ измѣненныхъ нервныхъ клѣтокъ со стороны неврогліиныхъ клѣтокъ и лейкоцитовъ. На мѣстѣ проникновенія фагоцитовъ получается реакція со стороны нервной клѣтки въ видѣ потери грануляціоннаго состоянія ея. Фагоцитоза не наблюдалось въ клѣткахъ, находящихся въ первыхъ степеняхъ; пораженія (разбуханіе тѣлецъ Nissl'я), а равно и въ клѣткахъ на половину разрушенныхъ или вакуолизованныхъ.

Приведенныя литературныя данныя, устанавливая фактъ дѣйствія ботулическаго токсина на различныхъ животныхъ, не содержатъ точныхъ указаній относительно минимальныхъ токсическихъ дозъ, наличность которыхъ позволила бы вполне точно опредѣлить ту или иную степень чувствительности даннаго животнаго по отношенію къ ботулическому токсину. Кромѣ того, дѣйствіе упомянутаго токсина на хладнокровныхъ и птицъ является до настоящаго времени мало изученнымъ. Поэтому мы, по предложенію проф. Мечникова, задались цѣлью выяснитъ дѣйствіе ботулическаго токсина на хладнокровныхъ животныхъ, а также и птицъ. Равнымъ образомъ мы пытались выяснитъ, не вырабатывается ли въ крови этихъ животныхъ специфическаго антитоксина.

Мы производили наши эксперименты на курахъ, уткахъ, голубяхъ, *calfat*, лягушкахъ, черепахахъ водяныхъ, черепахахъ земныхъ, ящерицахъ и рыбахъ. Токсинъ получался нами отъ культуры, взятой изъ коллекціи института Pasteur'a и приготовлялся по способу V. Eismengem'a, модифицированному д-ромъ Чичкинымъ. Получавшійся такимъ образомъ токсинъ былъ различной силы. Онъ убивалъ морскую свинку въсомъ отъ 350 до 500 граммъ въ дозѣ отъ 0,01 с. с. до 0,0005 с. с. подъ кожу. Этотъ токсинъ мы вводили различными путями, смотря по виду животнаго: птицамъ подъ кожу, а иногда въ вену; пресмыкающимся—въ по-

лость живота или подъ кожу, рыбамъ большею частью въ полость живота, а иногда и въ мышцы.

Эксперименты показали намъ, что пресмыкающіяся совершенно не воспримчивы къ ботулическому токсину, не смотря на огромныя дозы, вводимыя имъ. Такъ, *земныя черепахи* переносили безъ всякихъ послѣдствій впрыскиванія въ полость живота 14 с. с. токсина, силою въ 0,001 с. с.

Совершенно не реагировали и *водяныя черепахи* при впрыскиваніи въ полость живота 4 с. с. токсина, силою въ 0,0005 с. с.

Лягушки также оказались невоспримчивыми при впрыскиваніи въ полость живота даже 10 с. с. токсина, силою въ 0,001 с. с.

Ящерицы переносили безъ всякаго вреда для себя введеніе въ полость живота 1,5 с. с. токсина, силою въ 0,0005 с. с.

Изъ птицъ только *куры* не обнаруживали никакой реакціи при впрыскиваніи подъ кожу или въ вену 15—20 с. с. токсина, силою въ 0,001 с. с.

Обратное отношеніе къ токсину мы находимъ у остальныхъ птицъ и рыбъ. Такъ, *голуби* (в. 240 до 440 гр.) гибли при подкожномъ впрыскиваніи 0,5 с. с. токсина, силою въ 0,001 с. с.; ниже же этой дозы токсинъ не оказывалъ на нихъ видимаго дѣйствія. Спустя 24—48 часовъ послѣ инъекціи минимальной дозы, появлялось нетвердое стояніе на ногахъ, покачиваніе и даже паданіе впередъ. Голубь больше сидитъ; глаза закрыты; ничего не ѣсть. Затѣмъ, появляется взъерошиваніе перьевъ и опусканіе крыльевъ, иногда діаррея, учащенное дыханіе, параличъ шейныхъ мышцъ, сильное паденіе вѣса, сухость слизистыхъ оболочекъ рта. Къ концу третьяго дня наступала смерть.

Утки (в. 1450 до 2700 гр.) погибали при впрыскиваніи подъ кожу или въ вену (безразлично) не менѣе 3—3,5 с. с. токсина, силою въ 0,001 с. с. Ботулическіе симптомы

обнаруживались у нихъ еще типичнѣе, чѣмъ у голубей. Они начинались, спустя 2—5 дней послѣ инъекціи, неуверенностью походки, быстрою утомляемостью (сдѣлавъ нѣсколько шаговъ, садится), парезомъ крыльевъ, паденіемъ вѣса. Въ теченіе слѣдующихъ дней наступалъ парезъ мышцъ шеи и даже параличъ ихъ, голова беспомощно падала внизъ и подвѣртывалась подъ туловище; парезъ крыльевъ усиливался, они постоянно опущены, хотя взмахивать ими утка еще можетъ. Ходить не можетъ, постоянно падаетъ, зрачки расширены, слезистыя оболочки сухи, чувствительность болевая не разстроена; рефлексъ съ cornea имѣется; голосъ слабый, діаррея или запоръ; иногда ptosis и конъюнктивитъ гнойный. Перья на туловищѣ взерошены; ничего не ѣсть. Иногда наблюдается возбужденное состояніе. На 5—9 день наступаетъ смерть.

Calfat погибали при введеніи подъ кожу не менѣе 0,005 с.с. токсина, силою въ 0,001 с. с. Первые явленія ботулизма можно было подмѣтить на 2—4 день послѣ инъекціи, когда птичка становилась менѣе подвижной, нахохлившейся и переставала ѣсть, дыханіе учащалось. Затѣмъ, появлялось нерѣдко общее дрожаніе, крылья опускались, перья взерошивались; появлялась сухость слизистыхъ оболочекъ рта; глаза полузакрыты, ротъ полуоткрытъ, летать не можетъ. На 6—7 день наступила смерть.

Золотыя рыбки несомнѣнно реагировали на впрыскиваніе токсина. Они погибали при введеніи въ полость живота или въ мускулы не менѣе 0,05 с. с. токсина, силою въ 0,001 с. с. Послѣ инъекціи такой дозы на 6—7 день рыбка начинала утрачивать обычную живость и пластичность плавательныхъ движеній, что особенно сказывалось сначала при быстрыхъ движеніяхъ. Она опускалась на дно акваріума и оставалась тамъ подолгу въ неподвижномъ положеніи, учащенно дыша. День отъ дня эти явленія усиливались, а затѣмъ присоединялась къ этому неподвижность плавниковъ и всего тѣла, и

рыбка становилась какъ бы окаменѣлой, забившись въ уголь авваріума и сохраняя въ тоже время свое нормальное положеніе. На 21—23 день послѣ инъекціи слѣдовала смерть. Если доза была выше минимальной, то смерть наступала раньше. Съ цѣлью контроля мы вприснули нѣсколькимъ рыбкамъ стерильный свиный бульонъ безъ токсина. Эти контрольныя рыбки живутъ теперь уже болѣе 2-хъ мѣсяцевъ со дня инъекціи и представляются совершенно нормальными.

На основаніи полученныхъ результатовъ можно было бы на таблицѣ расположить экспериментированныхъ нами животныхъ по степени ихъ чувствительности къ ботулическому токсину слѣдующимъ образомъ:

Названіе животнаго.	Минимальная токсическая доза.	Сила токсина.
Calfat	0,005 с. с.	0,001 с. с.
Золотыя рыбы .	0,05	0,001 с. с.
Голуби	0,5 с. с.	0,001 с. с.
Утки	3—3,5 с. с.	0,001 с. с.
Куры	невосприимчивы	
Черепахи земныя.	невосприимчивы	
Черепахи водяныя.	невосприимчивы	
Лягушки	невосприимчивы	
Ящерицы	невосприимчивы	

Опредѣливъ степень восприимчивости взятыхъ нами животныхъ къ испытываемому токсину, мы перешли къ изслѣдова-

нію ихъ нервной системы. Мы изслѣдовали головной и спинной мозгъ и нѣсколько периферическихъ нервовъ, взятыя отъ животныхъ, большею частью убитыхъ въ состояніи агоніи (путемъ обезкровливанія), и очень рѣдко—послѣ ихъ естественной смерти, спустя не болѣе 3—12 часовъ *). Мозговые срѣзы обрабатывались по методу Nissl'я, а отчасти и по методу Bielschowsky. Периферическіе нервы обрабатывались 1% растворомъ ас. осмісі. При этомъ нужно замѣтить, что мы изслѣдовали нервную систему не только тѣхъ животныхъ, у которыхъ наблюдались ботулическія явленія при введеніи минимальныхъ дозъ, но также и тѣхъ, которыя погибали отъ болѣе высокихъ дозъ.

Изслѣдованіе нервной системы показало намъ, что измѣненія сосредоточивались только въ центральныхъ ея отдѣлахъ и притомъ, главнымъ образомъ, въ нервныхъ клѣткахъ продолговатаго мозга, спинного мозга и ганглий спинномозговыхъ, а отчасти и головного мозга. Периферическіе же нервы можно считать неизмѣненными, если не принимать въ расчетъ встрѣчающихся иногда въ нѣкоторыхъ нервахъ нѣсколькихъ незначительно измѣненныхъ волоконецъ (неровность и блѣдность міѣлиновой обкладки, иногда шарики распавшагося міѣлина).

Измѣненія у всѣхъ видовъ животныхъ, изслѣдованныхъ нами, оказались по существу тождественными, за исключеніемъ нѣкоторыхъ варіацій сообразно съ видомъ животнаго, на что еще было обращено вниманіе Кетрнеромъ и Pollak'омъ и Осиповымъ. Такъ, у утокъ мы наблюдали слѣдующія измѣненія: въ нѣкоторыхъ клѣткахъ тѣльца Nissl'я имѣли неправильное расположеніе, нерѣдко они были увели-

*) По нашимъ изслѣдованіямъ трупныя измѣненія нервныхъ клѣтокъ наступаютъ не раньше 24 часовъ, спустя послѣ смерти. (См. Фаворскій. «Патолого-анатомическія измѣненія спинного мозга при сдавленіи его». Казань 1901 г. См. также новую работу Lache.

ченъ въ своемъ объемѣ. Иногда на одномъ изъ полюсовъ клѣтки тѣльца Nissl'я распадались въ мелкія зернышки. Въ иныхъ клѣткахъ зернистый распадъ занималъ периферію клѣтки въ видѣ пояса, а въ другихъ онъ замѣчался въ центрѣ, вокругъ ядра. Встрѣчаются и такія клѣтки, гдѣ въ одной части ея тѣльца Nissl'я увеличены въ своемъ объемѣ, имѣя видъ глыбъ, слившихся между собою на извѣстномъ протяженіи, между тѣмъ какъ въ другой части ясно выступаетъ зернистый распадъ ихъ. Далѣе попадаетса много клѣтокъ, гдѣ всѣ тѣльца Nissl'я распались въ мелкія зернышки, благодаря чему протоплазма красится въ диффузно-синій цвѣтъ. Встрѣчаются изрѣдка и такія клѣтки, которыя содержали на одномъ своемъ полюсѣ пигментъ. Иногда тѣльца Nissl'я распадаются во всей клѣткѣ какъ бы въ мельчайшую пыль или же совсѣмъ растворяются въ ахроматической субстанціи, причемъ въ этомъ послѣднемъ случаѣ клѣтка красится очень диффузно въ синій цвѣтъ. Однако, иногда тѣльца Nissl'я совершенно не окрашиваются, они какъ будто исчезли изъ клѣтки и протоплазма едва воспринимаетъ блѣдную диффузную голубую окраску или представляется совершенно гомогенной. Можно было видѣть и такія клѣтки, гдѣ тѣльца Nissl'я отчасти исчезли изъ клѣтки, а отчасти остались на мѣстѣ. Благодаря этому протоплазма красится неодинаково въ этихъ частяхъ и нерѣдко имѣетъ мраморный видъ. Объемъ клѣтки въ такихъ случаяхъ является нерѣдко увеличеннымъ. Увеличеніе объема передается и на отростки, которые мѣстами окрашены очень густо въ синій цвѣтъ и потому видны на большемъ протяженіи, чѣмъ въ нормальномъ состояніи. Иногда отростки представляются извитыми. Нѣкоторыя клѣтки, находясь въ состояніи пылевиднаго распада тѣлецъ Nissl'я, содержали вакуолы по 1—2 въ клѣткѣ. Нерѣдко мы находили клѣтки какъ бы порозныя, контуры ихъ были неровны, какъ бы извѣдены, тѣльца Nissl'я какъ бы растворились въ протоплазмѣ, красящейся при этомъ диффузно, а мѣстами они

исчезли. Иногда въ клѣткахъ разсѣяна масса мелкихъ вакуоль круглыхъ или продолговатыхъ, занимающихъ почти всю протоплазму. Нерѣдко отростковъ протоплазматическихъ совершенно не видно. Что касается ядра, то оно перемѣщалось въ периферіи въ клѣткахъ, увеличенныхъ въ объемѣ; контуры его были тогда неровны, оно представлялось иногда какъ бы сжатымъ. Въ другихъ же клѣткахъ оно было, наоборотъ, круглымъ, полнымъ, причемъ бросалась въ глаза необычная блѣдность его содержимаго. Отсутствовала даже окраска части его, прилежащей къ ядрышку. Нерѣдко ядро было уменьшено въ объемѣ и красилось интенсивно и диффузно въ синій цвѣтъ, такъ что отличить ядрышко отъ ядра часто было невозможно. Увеличенія объема ядра мы не наблюдали, а равно и измѣненія ядрышка. Количество измѣненныхъ клѣтокъ было очень велико.

Относительно клѣтокъ невроглии мы должны замѣтить, что не наблюдали увеличенія ихъ въ числѣ, а равно и въ величинѣ. Фигуръ дѣленія этихъ клѣтокъ мы не встрѣчали. Очень рѣдко можно было наблюдать, какъ предсуществоващія клѣтки невроглии находились, повидимому, въ соприкосновеніи съ краемъ протоплазмы измѣненной нервной клѣтки, которая въ этомъ мѣстѣ имѣетъ свѣтлый ободокъ. Иногда клѣтки невроглии находились въ самой протоплазмѣ нервной клѣтки, окруженныя свѣтлымъ ободкомъ (нейрофагоцитозъ). Такое явленіе мы наблюдали только въ измѣненныхъ мелкихъ нервныхъ клѣткахъ.

Мы не встрѣчали и усиленнаго выхода бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ изъ сосудовъ. Гипереміи сосудовъ не замѣчалось; стѣнки сосудовъ были не измѣнены. Периваскулярныя пространства были не увеличены. Спинномозговой каналъ нормаленъ. Бѣлое вещество не измѣнено.

Всѣ описанныя измѣненія клѣтокъ были особенно рѣзко выражены въ продолговатомъ мозгу, а затѣмъ въ спинномъ мозгу и гангліяхъ. Въ головномъ-же мозгу и мозжечкѣ измѣ-

ненія были незначительны и выражались только въ частичномъ и рѣже полномъ зернистомъ распадѣ тѣлецъ Niss'я.

Что касается периферическихъ нервовъ, то въ нихъ замѣчаются только въ очень немногихъ волокнахъ шарики распада мѣлина, такъ что ихъ можно считать неизмѣненными. Mastzellen (при окраскѣ по Unna) не замѣтно въ нихъ.

Всѣ только что указанныя измѣненія нервной системы во всей полнотѣ наблюдались только въ мозгахъ утокъ, погибшихъ отъ дозъ, превышающихъ дозу минимальную смертельную, такъ напр. отъ дозъ въ 6,5 до 8,5 с. с. токсина, силою въ 0,001 с. с. У утокъ же, погибшихъ отъ минимальныхъ дозъ, измѣненія были выражены слабѣе, количество пораженныхъ клѣтокъ было не велико. Такъ, здѣсь не замѣчалось клѣтокъ съ увеличеніемъ объема ихъ, полного растворенія и исчезанія тѣлецъ Niss'я, вакуолизаціи, порозности клѣтокъ, сиуозности краевъ ея и т. д. Ядро не было измѣнено. Обращиваніе по способу Bielschowsky показывало въ такихъ случаяхъ, что въ нѣкоторыхъ клѣткахъ фибриллярная сѣть или плохо воспринимала серебро и представлялась блѣдной, или она распадалась и превращалась въ бучи темныхъ точекъ. Въ большей же части нервныхъ клѣтокъ фибриллярная сѣть представлялась совершенно неизмѣненной.

Измѣненія нервной системы голубей выражались такимъ же образомъ, какъ и у утокъ, но съ небольшою вариацией. Именно, въ измѣненныхъ нервныхъ клѣткахъ продолговатаго и спинного мозга можно было наблюдать увеличеніе объема ядра, которое представлялось при этомъ съ ровными контурами, нормальная голубая окраска содержимаго вокругъ ядрышка иногда отсутствовала. Ядрышко иногда также представлялось разбухшимъ и занимающимъ всю окрашенную часть ядра. Иногда увеличенное ядрышко принимало продолговатую или серпообразную форму. Измѣненія нервныхъ клѣтокъ у голубей мы нашли рѣже выраженными въ спинномъ мозгу, чѣмъ въ продолговатомъ и головномъ.

У *calfat* измѣненія нервной системы по существу были такія же, какъ и у утки, но съ тою особенностью, что у нихъ наблюдается большая интенсивность клѣточныхъ измѣненій. Затѣмъ, здѣсь не наблюдается клѣтокъ, гдѣ бы распаденіе тѣлецъ Nissl'я было видно на одномъ изъ полюсовъ. Кромѣ того, здѣсь нерѣдко можно встрѣтить на мѣстѣ клѣтки только безформенные остатки ея, окруженные большимъ перипеллюлярнымъ пространствомъ. Вакуолы въ измѣненныхъ клѣткахъ особенно велики и занимаютъ иногда почти половину клѣтки. Ядра почти всѣ измѣнены. Перинуклеарная часть ядра, красящаяся въ нормальномъ состояніи въ голубой цвѣтъ, окрашивается здѣсь очень сильно въ синій цвѣтъ, такъ что ядрышко часто трудно отличить. Иногда все ядро атрофировано и на его мѣстѣ находится густо окрашенная въ синій цвѣтъ, иногда неправильнаго очертанія, масса, въ которой ядрышка не видно.

У *золотыхъ рыбокъ* измѣненія рѣзче всего выражены въ спинномъ мозгу. Распадъ тѣлецъ Nissl'я здѣсь часто наблюдается въ видѣ пояса по всей периферіи клѣтки или же въ центрѣ, вокругъ ядра. Распада же только на одномъ полюсѣ клѣтки не замѣчается. Въ остальномъ измѣненія протоплазмы ничего отличнаго отъ предыдущихъ животныхъ не представляютъ. Ядрышко часто бываетъ сильно разбухшимъ и красящимся въ диффузно синій цвѣтъ. Такое измѣненіе ядра и ядрышка нерѣдко наблюдается даже тогда, когда измѣненіе протоплазмы выражено только въ самой незначительной степени. Хотя периферическое положеніе ядра нерѣдко встрѣчается въ клѣткахъ и нормальныхъ рыбъ, но тѣмъ не менѣе въ измѣненныхъ клѣткахъ оно выражено значительно рѣзче: ядро почти выступаетъ наружу изъ протоплазмы и представляется какъ бы сматымъ со стороны протоплазмы. Сосуды и невроглія не измѣнены. Въ *bulbus* измѣненія здѣсь выражены меньше, а въ головномъ мозгу почти незамѣтны.

Исслѣдованіе нервной системы *куръ*, получившихъ подъ кожу 20 с. с. токсина, силою въ 0,001 с. с., не обнаружило **никакихъ** измѣненій ея.

Равнымъ образомъ мы не могли констатировать **никакихъ** измѣненій нервной системы и у *черепахъ водяныхъ*, которымъ было впрыснуто 10 с. с. токсина, силою въ 0,001 с. с.

Резимируя всѣ вышеописанныя измѣненія нервной системы, мы должны сказать, что они сосредоточиваются почти цѣликомъ въ нервныхъ клѣткахъ, между тѣмъ какъ бѣлое вещество, сосуды и периферическіе нервы представляются не измѣненными, инфильтраціи лейкоцитовъ не замѣтно, увеличенія клѣтокъ неврогліи тоже нѣтъ. Сравнивая эти данныя съ результатами, полученными другими авторами на млекопитающихъ животныхъ, мы видимъ, что измѣненія нервной системы у немлекопитающихъ выражены значительно меньше. Въ то время какъ у первыхъ эти измѣненія касаются не только нервныхъ клѣтокъ, но и неврогліи и тканей мезодермы, у вторыхъ поражаются только нервныя клѣтки. Слѣдовательно, въ то время какъ у млекопитающихъ патологоанатомическая картина ближе подходитъ къ процессу воспалительному, у немлекопитающихъ она напоминаетъ процессъ чисто дегенеративный, такъ какъ у нихъ отсутствуютъ признаки активной реакціи со стороны неврогліи и тканей мезодермы (Мечниковъ).

Отсутствіе измѣненій неврогліи и тканей мезодермальныхъ мозга у нашихъ животныхъ можно было бы объяснить краткостью срока, протекшаго со дня впрыскиванія до смерти. Но это было бы справедливо по отношенію къ птицамъ, а не къ рыбамъ, у которыхъ, какъ мы сказали, смерть наступала черезъ 21—23 дня послѣ впрыскиванія. Слѣдовательно, объясненіе этому нужно искать въ характерѣ дѣйствія самого ботулическаго токсина.

Какъ показали изслѣдованія Kempner и Scherilewsky, ботулическій токсинъ обладаетъ способностью, на подобіе тетаническаго и дифтерійнаго токсиновъ, фиксироваться головнымъ мозгомъ и спиннымъ мозгомъ, между тѣмъ какъ всякій другой органъ не обнаруживаетъ этого свойства. Въ виду указаннаго свойства ботулическаго токсина нѣтъ ничего удивительнаго, что измѣненію подверглась нервная субстанція, а дѣйствіе его на невроглию и мезодермальную ткань не обнаружилось замѣтнымъ образомъ. Для объясненія этого послѣдняго обстоятельства можно было бы допустить, что ботулическій токсинъ у немлекопитающихъ, отравляя ткань невроглии и мезодермы, подавляетъ ихъ жизнеспособность, не давая имъ возможности проявить ихъ реактивную способность. Но съ другой стороны можно предположить, что измѣненные нервные клѣтки не содержатъ въ данномъ случаѣ такихъ веществъ, которыя служили бы для невроглии и тканей мезодермы стимуломъ для проявленія ихъ реактивной дѣятельности.

Далѣе, представляется заслуживающимъ вниманія тотъ фактъ, что, не смотря на видимую незначительность измѣненій нервныхъ клѣтокъ въ случаяхъ съ минимальными токсическими дозами, клиническія явленія со стороны нервной системы были выражены очень сильно. По нашему мнѣнію, это обстоятельство не является противорѣчіемъ, а только свидѣтельствуетъ о недостаточности существующихъ способовъ изслѣдованія нервной системы.

Какъ мы сказали уже выше, среди другихъ задачъ мы поставили себѣ вопросъ: не пріобрѣтаетъ-ли кровь какого либо изъ нашихъ животныхъ послѣ впрыскиванія токсина антитоксическихъ свойствъ.

Въ 1891-мъ году Vaillard показалъ, что у куръ, которыя получали огромныя дозы тетаническаго токсина и тѣмъ не менѣе совершенно не реагировали на него, появлялся въ крови специфическій антитоксинъ.

Мечниковъ, подтвердивъ между прочимъ этотъ фактъ, доказалъ, что впрыскиваніе токсина у позвоночныхъ хладнокровныхъ, независимо отъ того реагируютъ они на это впрыскиваніе или нѣтъ, можетъ дать появленіе въ крови антитоксина, какъ напр. у каймана при впрыскиваніи тетаническаго токсина, и у крокодила при впрыскиваніи холеры.

Въ частности по отношенію къ ботулическому токсину эксперименты Кемпнега установили, что иммунизация козь ботулическимъ токсиномъ вызываетъ у нихъ ясное антитоксическое дѣйствіе крови.

Приступая къ изслѣдованію этой способности крови, мы остановили свой выборъ какъ на животныхъ, чувствительныхъ къ ботулическому токсину, такъ и невоспримчивыхъ къ нему. Изъ первыхъ оказались наиболѣе подходящими для этой цѣли утки, которыя хорошо выносили повторныя впрыскиванія токсина подъ кожу, между тѣмъ какъ голуби и calfat легко погибали отъ такихъ инъекцій. Изъ невоспримчивыхъ мы взяли куръ и водяныхъ черепахъ.

Слѣдую правиламъ иммунизации, мы вводили токсинъ подъ кожу съ промежутками не менѣе 8 дней. У утокъ мы начинали съ впрыскиванія несмертельныхъ дозъ именно съ 2 с. с. токсина, силою въ 0,001 с. с. Дойдя постепенно, въ теченіе 2 $\frac{1}{2}$ мѣсяцевъ, до 18 с. с. этого токсина, на 10-й день послѣ послѣдней инъекціи мы изслѣдовали кровь на антитоксичность, но результаты получились неопредѣленные. Изъ трехъ взятыхъ нами для этой цѣли свинокъ, которымъ была введена смѣсь двойной смертельной дозы токсина съ сывороткою иммунизированной утки, осталась живою только одна, а остальные двѣ умерли, хотя и черезъ срокъ втрое болѣе продолжительный, чѣмъ контрольныя съ нормальною

сывороткою. Послѣ двухъ новыхъ впрыскиваній по 20 с. с. того же токсина на 10-й день обнаружилась ясная антитоксичность крови: свинки, которымъ была впрыснута смѣсь сыворотки иммунизированной утки въ количествѣ 1 с. с., 0,5 с. с. и 0,2 с. с. съ двойною смертельною дозою токсина, остаются живыми въ теченіе одного мѣсяца послѣ инъекціи, прибавляясь при этомъ въ вѣсѣ. Между тѣмъ контрольныя свинки съ сывороткою нормальной утки погибли черезъ 36 часовъ. Слѣдовательно, принципиально мы можемъ считать установленнымъ, что утка способна вырабатывать ботулическій антитоксинъ.

Иммунизацию *куръ* мы начинали съ 10 с. с. токсина, силою въ 0,001 с. с., подъ кожу, увеличивая черезъ каждыя 8 дней на 5 с. с. и дойдя до 20 с. с. На 10-й день послѣ послѣдняго впрыскиванія мы не могли обнаружить въ крови куръ специфическаго антитоксина.

Равнымъ образомъ мы не обнаружили антитоксической способности крови и у *черепахъ водяныхъ* на 6-й день послѣ впрыскиванія подъ кожу 10 с. с. токсина, силою въ 0,0005 с. с. Слѣдовательно, у черепахъ мы находимъ такое же отношеніе къ ботулическому токсину, какое было доказано у нихъ Мечниковымъ по отношенію къ тетаническому токсину.

Итакъ, на основаніи собственныхъ изслѣдованій мы позволимъ себѣ сдѣлать слѣдующія заключенія:

1. Ботулическій токсинъ совершенно не дѣйствуетъ на нѣкоторыхъ пресмыкающихся: черепахъ земныхъ, черепахъ водяныхъ, ящерицъ и лягушекъ.
2. Ботулическій токсинъ вызываетъ типичную картину ботулизма и смерть у утокъ, голубей, *сalfat* при опредѣленныхъ дозахъ.
3. Ботулическій токсинъ въ опредѣленныхъ дозахъ производитъ характерныя симптомы и смерть у золотыхъ рыбокъ.
4. Дѣйствіе ботулическаго токсина на нервную систему низшихъ позвоночныхъ значительно слабѣе, чѣмъ у высшихъ,

и выражается исключительно поражениемъ нервныхъ клѣтокъ.

5. Дѣйствіе ботулическаго токсина на нервную систему низшихъ позвоночныхъ животныхъ обнаруживается подѣ микроскопомъ тѣмъ сильнѣе, чѣмъ выше вводимая доза его.

6. Введеніе ботулическаго токсина подѣ кожу утки обусловливаетъ появленіе въ крови ея *специфическаго анти-токсина*.

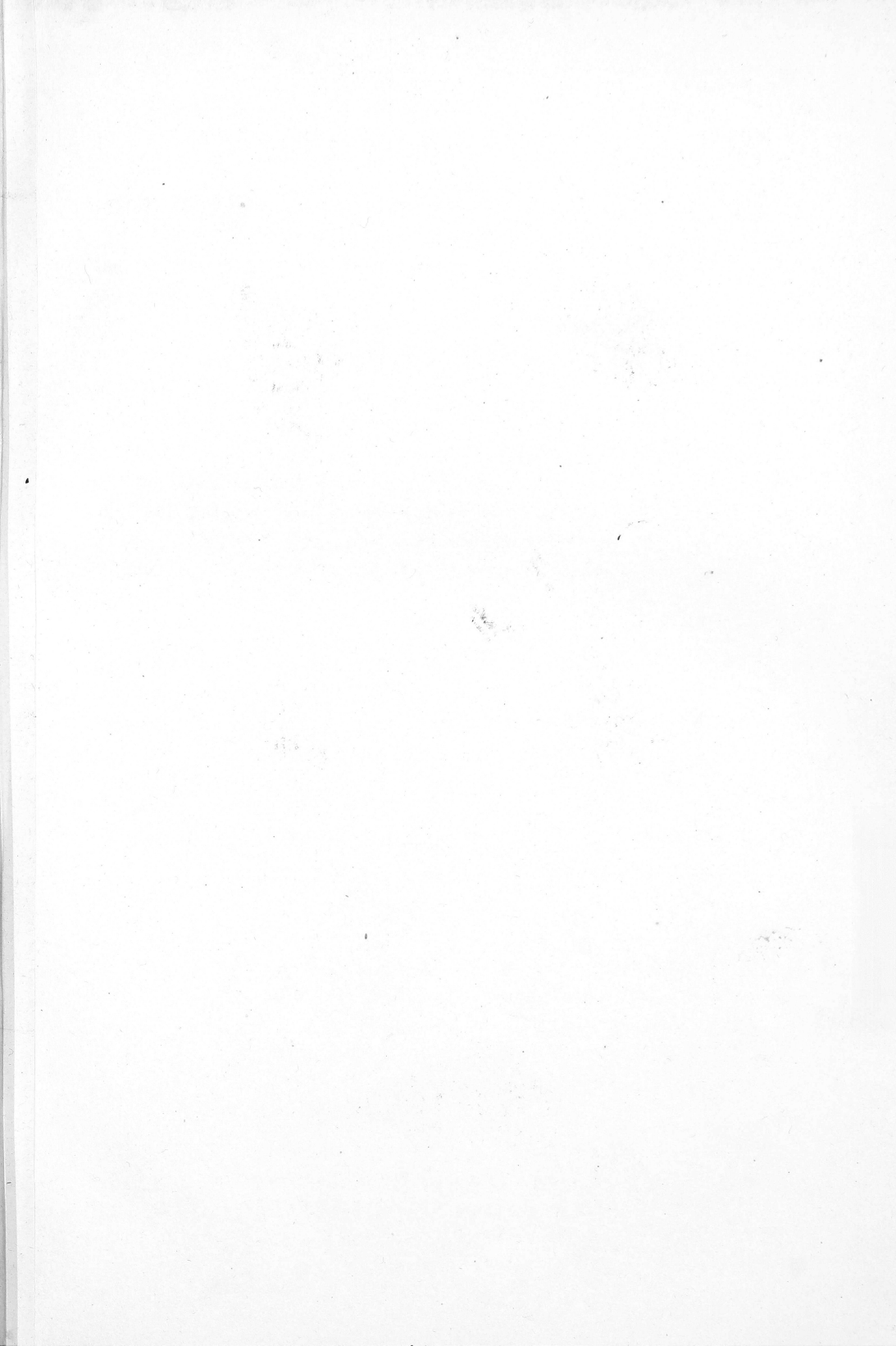
7. Введеніе сильныхъ дозъ ботулическаго токсина курамъ и водянымъ черепахамъ не вызываетъ у нихъ появленія въ крови антитоксина.

Въ заключеніе я считаю своимъ долгомъ сердечно благодарить проф. Мечникова за то руководство, которымъ я пользовался при исполненіи настоящей работы. Приношу мою искреннюю благодарность и д-ру Безрѣдеѣ за его полезныя совѣты и указанія.

Л И Т Е Р А Т У Р А.

1. V. Ermengem. Ueber einen neuen anaëroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. Zeitschrift f. Hygiene u. Infectiouskrankheiten, 1897, B. 26. S. 1—56.
2. Kempner. Weiterer Beitrag zur Lehre von der Fleischvergiftung. Das Antitoxin des Botulismus. 1897. Zeitschrift f. Hygiene. Bd. 26, S. 481.
3. Kempner u. Pollak. Die Wirkung des Botulismustoxins (Fleischgiftes) und seines spezifischen Antitoxins auf die Nervenzellen. Zeitschrift f. Hygiene, 1897, № 32.
4. Kempner u. Shepilewsky. Ueber antitoxische Substanzen gegenüber dem Botulismusgift. Zeitschrift f. Hygiene, 1898, Bd. 27, S. 213.

5. Lache. Altérations cadavériques des neurofibrilles. Revue neurologique. 1906, № 5, p. 209.
6. Marinesco. Lésions des centres nerveux produites par la toxine du Bacillus botulinus. Comptes rendus hebdomadaires des seances et memoires de la société de biologie. 1896, T. III, p. 989.
7. Metchnikoff. Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines. Annales de l'institut Pasteur. Novembre. 1897, № 10, p. 801.
8. Osipoff. Influence de l'intoxication botulinique sur le système nerveux central. Annales de l'institut Pasteur. 1901.
9. Tchitchkin. Essai d'immunisation par la voie gastro-intestinale contre la toxine botulique. Annales de l'institut Pasteur, 1905.
10. Vaillard. Sur les propriétés du sérum des animaux réfractaires au tétanos. Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de biologie. T. III, 1891, p. 462.



1.



2.



3.



4.



5.



Объясненіе рисунковъ.

1. Нервная клѣтка спинного мозга утки. Сильное измѣненіе протоплазмы клѣтки: неровность контуровъ, исчезаніе мѣстами тигроидныхъ элементовъ, мѣстами они растворились и окрашены диффузно. Окраска—Polychromes-Methylenblau Unna. Zeiss, oc. apochrom. 4, immersio 2 mm.

2. Нервная клѣтка спинного мозга золотой рыбки. Сильное измѣненіе протоплазмы клѣтки; измѣненіе ядра, набуханіе ядрышка. Окраска—Polychromes-Methylenblau Unna. Zeiss, oc. apochrom. 6, immersio 2 mm., apert. 1.30.

3. Нервная клѣтка продолговатаго мозга голубя. Сильное измѣненіе протоплазмы клѣтки, ядра и ядрышка. Окраска—Polychromes-Methylenblau Unna. Zeiss, oc. apochrom. 6. Zeiss, oc. apochrom. 6, immersio 2 mm., apert. 1.30.

4. Нервная клѣтка продолговатаго мозга птички Calfat. Измѣненіе протоплазмы клѣтки, сильное измѣненіе ядра и ядрышка. Окраска—Polychromes-Methylenblau Unna. Zeiss, oc. apochrom. 6, immersio 2 mm., apert. 1.30.

5. Нервная клѣтка спинного мозга утки. Распадъ фибриллей клѣтки въ мелкія зернышки. Окраска серебромъ по Bielschowsky. Zeiss, oc. apochrom. 6, immersio 2 mm., apert. 1.30.