

Из иммунологического отделения (зав. проф. Н. И. Сиротинин) Киевского туберкулезного института (директор А. С. Мамалат, научн. руковод. Н. С. Морозовский).

## К вопросу о механизме феномена Бордэ.

Доц. Р. О. Драбкина.

Вопрос о повышенной чувствительности туберкулезных животных и людей к кишечной палочке и ее продуктам освещен рядом авторов.

Блюменберг, Зельтер и Мастбаум показали, что туберкулезный организм обнаруживает повышенную кожную чувствительность к введению убитых *B. coli* и что кожные реакции от введения последних ничем не отличаются от туберкулиновых, так как в основе их лежит бугорок. Зельтер и Танкре „воспламеняли“ туберкулиновые кожные пробы неспецифическими *coli*-реакциями и, наоборот, делая туб. больным туберкулиновую пробу, наблюдали оживление старых *coli*-реакций.

В 1931 г. Поль Бордэ описал феномен, приближающийся по своей природе и проявлениям к феномену Санарелли-Шварцмана и обнаруживающий особую чувствительность бежежированных и туберкулезных морских свинок к убитой культуре *B. coli* (феномен Бордэ).

Бордэ показал, что бежежированные свинки с 15—21-го дня после заражения умирают при явлениях геморагий во внутренних органах через 6—10 часов после *внутрибрюшинного* введения 2 см<sup>3</sup> <sup>1)</sup> густой взвеси убитых микробов *B. coli*, безвредных для здоровых животных.

Бордэ также показал, что бежежированные и туберкулезные свинки на *подкожное* введение убитой культуры *B. coli* отвечают появлением местного геморагического поражения, ведущего к некрозу и изъязвлению, подобного по виду и развитию тому явлению, которое характеризует феномен Коха. Опыты с введением убитой культуры *B. coli* *интравенозным* путем позволили Бордэ сделать еще более очевидной аналогию, существующую между сенсibilизацией, производимой убитой культурой *B. coli*, и аллергической сенсibilизацией туберкулезных свинок к туберкулину. Бордэ показал, что введение 1 см<sup>3</sup> убитой культуры *B. coli* *внутривенно* туберкулезным свинкам убивает последних при поражениях и симптомах, характеризующих интоксикацию туберкулином.

Целью настоящей работы было: проверка феномена Бордэ на бежежированных и туберкулезных свинках, попытка получения феномена Бордэ путем введения продуктов *B. coli per os* (а не *внутрибрюшинно*)—для выяснения возможности получения аналога феномена Бордэ в жизни, а также выяснение механизма феномена Бордэ.

<sup>1)</sup> Однодневная згоровая культура *B. coli* смывается 10 см<sup>3</sup> физиологического раствора, 2 куб. см такого смыва берется для опыта.

Наши опыты мы начали с проверки феномена Бордэ на здоровых животных. Шестнадцати контрольным свинкам мы вводили внутривентриально 2 или 3 см<sup>3</sup> убитой культуры *V. coli*, в результате чего все свинки остались живы, причем большинство из них (10 из 16) реагировало на внутривентриальное введение убитой культуры *V. coli* не понижением температуры, как это наблюдается у бежежированных и туберкулезных свинок, а повышением ее на 0,2—1,5° в течение нескольких часов непосредственно после введения культуры и в некоторых случаях— в течение следующего дня.

На 3-й день температура у всех свинок приходит к норме, но свинки остаются в течение нескольких дней менее подвижными, а некоторые из них теряют в весе.

При проверке нами феномена Бордэ на бежежированных животных оказалось, что феномен Бордэ имеет место, но не во всех случаях (из 15 бывших в опыте свинок мы получили феномен Бордэ только у 10)—и не так четко проявляется, как у Бордэ.

Так, в наших опытах были свинки, которые после внутривентриального введения 2 и даже 3½ см<sup>3</sup> взвеси убитой культуры *V. coli* выживали. С другой стороны, нам не всегда приходилось наблюдать смерть бежежированных животных в течение первых суток после внутривентриального введения убитой культуры *V. coli*, как это описывает Бордэ. В наших опытах смерть наступала на 8—10-й день после воздействия. При аутопсии умерших от воздействия *V. coli* бежежированных свинок мы всегда обнаруживали характерные признаки геморрагической реакции, описанной Бордэ: экссудат в брюшной полости, геморрагию гипертрофированного сальника, гиперемию кишечного тракта и геморрагии в легком.

Проверка нами феномена Бордэ на 22 туберкулезных свинках показала, что последние, начиная с 10-го дня после заражения непостоянно, а с 15-го дня после заражения закономерно, дают классический феномен Бордэ; нами в опыт были взяты свинки с различной продолжительностью болезни (на 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 30, 32, 34, 48, 51 и 52-й день после заражения), как внутривентриально, так и подкожно зараженные туб. культурой типа *humanus*, убивающей свинок в срок от 48 до 90 дней после заражения. (У взятых на 8-й день после заражения 2-х свинок нам феномен Бордэ получить не удалось).

Смерть у туберкулезных свинок после внутривентриального введения *V. coli* наступала через 1 час 40', 2, 4, 5 и 10 часов при явлениях резкой гипотермии (падение температуры до 34,7—33,7°). На аутопсии этих животных мы всегда обнаруживали обширную геморрагическую реакцию вокруг казеозного очага в месте заражения свинок туб. культурой.

Помимо явлений, описанных Бордэ, у всех свинок, взятых в опыт, после 20-го дня заражения мы в стенке сильно раздутой слепой кишки также обнаруживали геморрагические образования округлой формы, значительно поднимающиеся над уров-

нем слизистой, величиной в 2—3 мм (важно отметить, что на аутопсии контрольных туб. свинок, которым мы не вводили интратрибушинно взвеси *V. coli*, мы никогда не наблюдали ни подобной гиперемии кишечного тракта, ни вышеописанных геморрагических образований).

При гистологическом исследовании этих образований оказалось, что они представляют собою гиперплазию лимфоидной ткани, в основе которой лежат лимфатические фолликулы, внутри и вокруг которых кровеносные сосуды часто расширены; центры размножения фолликулов часто гиперплазированы и состоят из интенсивно окрашенных отростчатых ретикуло-эндотелиальных клеток, большого количества бледно окрашенных овальных клеток типа эпителиоидного и небольшого количества лимфоцитов, изредка попадаются плазматические клетки.

Гистологическое исследование препаратов из тонкой и толстой кишок так же часто обнаруживало воспалительный продуктивный процесс крупно-клеточного характера в области фолликулярного аппарата, сопровождающийся часто кровоизлияниями; в центре фолликула гиперпластический процесс с размножением очагов крупных клеток и инфильтрацией эпителиоидными клетками. Иногда наблюдается картина начинающегося некробиоза.

В дальнейших опытах мы пытались получить феномен Бордэ у бежежированных и туберкулезных свинок путем двух- и трехкратных введений им *reg os* либо живой, либо убитой культуры *V. coli*, либо фильтрата последней.

Прежде чем приступить к опытам на туб. и бежежированных животных, мы 15 здоровым свинкам вводили в разные промежутки времени дву- и трехкратно различные дозы либо убитой, либо живой культуры *V. coli*, либо фильтрата последней. Все контрольные животные выжили, некоторые из них несколько потеряли в весе и дали незначительное повышение температуры.

После этих контрольных опытов мы подобным образом обработали 19 туберкулезных и бежежированных свинок. Из 7-ми таким образом обработанных (на 17-й день после заражения) бежежированных свинок две умерли на 5 и 9-й день после воздействия фильтратом *V. coli*.

При аутопсии мы наблюдали: геморрагии в сальнике, гиперемии кишечного тракта. В одном из этих случаев, в отдельных участках тонких кишок наблюдались геморрагии кишечника в виде маленьких петехий.

Из 12 туберкулезных свинок (в опыт мы брали свинок с продолжительностью болезни от 14 до 38 дней), которым мы вводили *reg os* вышеуказанным способом либо живую, либо убитую культуру, либо фильтрат *V. coli*, у 11 свинок наступила смерть на 2-й, 4-й, 7-й, 10-й и 15-й день после воздействия. При аутопсии животных мы обнаруживали характерные признаки феномена Бордэ: серозно-кровянистый экссудат в брюшной полости, геморрагии в сальнике и легком (преимущественно в нижних долях его), гиперемии кишечника. Интересно отметить, что иногда в этих случаях мы отмечали гиперемии и геморрагии вокруг

закрытого казеозного очага в месте введения туб. культуры при заражении свинок.

Нужно отметить, что феномен Бордэ мы получили у морских свинок, как штаммом *V. coli*, выделенным от человека (с которым мы провели все наши опыты), так и с штаммом *V. coli*, выделенным от морской свинки.

Что касается механизма этого феномена особой чувствительности бецежированных и туберкулезных свинок к продуктам *V. coli*, то его можно было бы объяснить состоянием пониженной резистентности инфицированного организма к введению микробных тел. Но исследования Фридбергера и Гурниц показали, что туберкулезные свинки не менее резистентны, чем нормальные к внутрибрюшинной инфекции вибрионами, а исследования Зелигмана и Хиройямы показали, что туб. свинки даже более резистентны, чем нормальные к сибирязвенной и холерной инфекциям. Из этих опытов можно сделать вывод, что в основе повышенной чувствительности туберкулезных свинок к *V. coli* и ее продуктам лежит не общее понижение резистентности, а, повидимому, другой феномен. Так, Микелацци допускает, что в основе особой чувствительности туберкулезных животных, именно к *V. coli*, лежит близость антигенных групп между последней и туберкулезной палочкой.

Сам Бордэ высказал предположение, что одна из причин повышенной чувствительности туб. животных к кишечной палочке кроется в обычном присутствии в области кишечного тракта *V. coli*, продуктами которой и алергизируется нормальный организм.

Роль туберкулезной инфекции по Бордэ заключается в том, что последняя увеличивает сенсбилизацию организма в отношении этих микробных тел. Эта гипотеза, высказанная Бордэ еще в 1931 году (когда он открыл свой феномен), нуждается, по его собственному мнению, в дополнительных исследованиях.

С целью выяснения механизма феномена Бордэ нами были поставлены 2 серии опытов.

В первой серии опытов мы попытались обнаружить специфическую реакцию между сыворотками туберкулезных животных, с одной стороны и *V. coli*—с другой (реакция антиген-антитело?)

Для этого мы применили реакцию агглютинации и реакцию связывания комплемента. В опыты с агглютинацией мы брали сыворотки туб. кроликов и людей. Результаты всех наших исследований были отрицательные.

Для реакции связывания комплемента мы в качестве антигена брали однодневную водную солевую и спиртовую взвесь живых и мертвых бацилл кишечной палочки. Туб. сыворотки мы брали как кроличьи, так и человеческие. Результаты всех наших опытов были также отрицательные.

После этого мы поставили ряд опытов с пассивной передачей феномена повышенной чувствительности туб. животных к кишечной палочке. Для этого нами были использованы 11 морских свинок, которым мы внутрибрюшинно вводили 4 см<sup>3</sup> сы-

воротки туб. кроликов, находившихся в последней стадии заболевания. Через 16 часов мы вводили свинкам интракардиально 2 см<sup>3</sup> фильтрата кишечной палочки. Во всех 11 случаях свинки выжили. Таким образом как в реакциях иммунитета (агглютинация и связывание комплемента), так и в опытах с пассивной передачей мы не получили данных, говорящих за существование близких антигенных групп у туб. палочки и *V. coli*.

Во второй серии опытов мы поставили перед собой цель выяснить, играет ли некоторую роль в возникновении феномена Бордэ естественная сенсibilизация организма кишечной палочкой—как постоянным обитателем кишечника— и какая роль в возникновении феномена Бордэ принадлежит специфической повышенной чувствительности—туб. аллергии.

Мы исходили из предпосылки Бордэ, что повышенная чувствительность туберкулезных животных к *V. coli* складывается из 2-х компонентов: из естественной сенсibilизации здорового животного к кишечной палочке и наслоившейся еще спец. повышенной чувствительности туб. животных, увеличивающей эту сенсibilизацию. Если бы эти предположения оказались верными, то, подавляя один из компонентов чувствительности либо путем десенсibilизации к кишечной палочке, либо путем десенсibilизации к туберкулину, мы должны были бы предотвратить обычный смертельный эффект от внутрибрюшинного воздействия *V. coli* на организм туб. свинки. Далее, если организм морской свинки рассматривать (исходя из гипотезы Бордэ) как слабо анафилактизированный в отношении *V. coli*, то при пассивной передаче туб. свинкам готовых антител против *V. coli* мы должны были бы получить еще более резко выраженные и быстро наступающие явления феномена Бордэ—при последующем внутрибрюшинном введении *V. coli*—ибо известно, что при анафилаксии подобная передача антител здоровой или слабо анафилактизированной свинке вызывает у последней анафилактическое состояние, то-есть, готовность дать анафилактический шок при последующем введении анафилактогена в кровь; и, наконец, если в естественных условиях имеет место сенсibilизация нормальных морских свинок к *V. coli*, мы могли бы установить последнюю на основании изучения кожных реакций здоровых животных на *coli*-вакцину или фильтрат из нее, так как сенсibilизированный в отношении какого-нибудь аллергена организм обычно отвечает на внутрикожное введение его воложительными кожными реакциями. Чтобы выяснить, можно ли установить сенсibilизацию здоровых животных кишечной палочкой на основании кожных проб, мы у 35 здоровых свинок определяли кожные реакции на разведенный фильтрат *V. coli*. Для контроля мы этим же животным вводили одновременно либо фильтрат из палочки Фридендера, либо фильтрат из пневмококка, выделенного из мокроты туберкулезного больного. Из 35 взятых для опыта морских свинок только одна дала ясно выраженную реакцию, 7 дали незначительную гиперемию и 5 дали едва заметную гиперемию, а остальные 22 свинки дали

отрицательные кожные реакции в ответ на внутрикожное введение фильтрата из *V. coli*. Интересно отметить, что из 13 свинок, давших слабые реакции на фильтраты *V. coli*, 11 одновременно давали такие же реакции либо с взятым для контроля фильтратом из палочки Фридлиндера, либо с фильтратом иневококка, выделенным от человека. Таким образом, пользуясь методом кожных проб на фильтрат из кишечной палочки, мы не можем установить факта естественной сенсibilизации нормальных животных кишечной палочкой, ибо большая часть животных в наших опытах (63%) дала отрицательные кожные реакции, часть же морских свинок, давшая слабые реакции на фильтрат *V. coli*, давала одновременно такие же реакции и на другие фильтраты.

Чтобы выяснить, можно ли предотвратить у туберкулезных свинок смерть, наступающую от внутрибрюшинного введения взвеси убитых *V. coli*, в том случае, если их за 2 часа до этого десенсибилизировать небольшими количествами такой же взвеси, введенной внутрисердечно, мы шести свинкам за два часа до внутрибрюшинного введения *coli*-вакцины вводили малое количество последней (от 0,002—0,02 культуры) внутрисердечно. В результате этого опыта все шесть свинок погибли. Из этих опытов вытекает, что нельзя десенсибилизировать туберкулезных свинок к внутрибрюшинному введению *V. coli*, если им за два часа до этого внутрисердечно вводить малое количество последней. Это явление подчеркивает разницу, существующую между явлениями повышенной чувствительности туберкулезных свинок к кишечной палочке (инфекционной гетеро-аллергии) и повышенной чувствительности к сывороточному белку (анафилаксии), при которой можно получить состояние антианафилаксии, если за два часа до анафилактического эксперимента ввести небольшое количество анафилактогена в кровь.

Далее, мы поставили опыты с пассивной передачей туберкулезным свинкам антител против *V. coli*. Для этого мы за 24 часа до внутрибрюшинного введения *V. coli* вводили туберкулезным свинкам внутрисердечно или подкожно анти-*coli*-сыворотку. Ни у одной из обработанных таким образом свинок мы не обнаружили пассивной сенсibilизации к последующему внутрибрюшинному введению *V. coli*, которая могла бы выразиться в более быстром, чем обычно, наступлении смерти. Наоборот, в двух из шести опытах мы получили предотвращение феномена Бордэ введением 0,6 анти-*coli*-сыворотки, а в двух других случаях мы наблюдали более затяжное наступление смерти, чем это обычно может иметь место у контрольных животных: так, свинка № 196 после подкожного введения 3 см<sup>3</sup> анти-*coli* сыворотки (за 24 часа до внутрибрюшинного введения *coli*) умерла не через 6—10 часов, как обычно, а только спустя 72 часа. Свинка № 207 при внутрисердечном введении 1½ см<sup>3</sup> анти-*coli*-сыворотки (за 24 часа до внутрибрюшинного введения *coli*-вакцины) умерла через 48 часов. Из этих опытов вытекает, что пассивная передача антител может предохранить туберкулезных

свинок от смерти, обычно наступающей после внутрибрюшинного введения coli-вакцины. Иначе говоря, туберкулезные свинки приобретают пассивный иммунитет к смертельному действию coli-вакцины. Это явление пассивного иммунитета у туберкулезных свинок можно противопоставить явлению пассивной сенсibilизации, которая при подобной постановке опыта имеет место при анафилактии. Известно, что введение здоровой или слабо анафилактизированной свинке готовых антител может вызвать у нее анафилактический шок при последующем однократном введении анафилактогена в кровь.

Чтобы выяснить как будут реагировать десенсибилизированные к туберкулину туберкулезные свинки на внутрибрюшинное введение coli-вакцины, мы 19 свинок десенсибилизировали к туберкулину путем повторного ежедневного (от 8 до 11 раз) внутри- или подкожного введения его (в разведении 1:100). В результате такой обработки туберкулезные свинки становятся нечувствительными к внутрибрюшинному введению смертельной дозы альт-туберкулина (Карлифанти). Девятнадцати таким образом обработанным туберкулином свинкам мы вводили в различные промежутки времени между 22-м и 52-м днем заражения внутрибрюшинно 2 см<sup>3</sup> coli-вакцины. В результате этих исследований оказалось, что 10 из 19 свинок остались живы. В группу умерших от внутрибрюшинного воздействия coli-вакциной попали преимущественно свинки, подвергшиеся этому воздействию в более поздний период заболевания (на 32-й, 35-й, 39-й, 44-й, 52-й день после заражения). Свинки же с продолжительностью заболевания в 22, 23, 24, 27 и 28 дней преимущественно выживали после внутрибрюшинного воздействия coli-вакциной. Из этих опытов вытекает, что, подавляя компонент специфической чувствительности туберкулезных свинок к туберкулину, можно также воздействовать и на степень неспецифической сенсibilизации к *B. coli*. Путем повторного введения Alt-туберкулина мы очень часто предотвращали феномен Бордэ.

На основании полученных нами данных нам кажется, что если и имеет место естественная сенсibilизация к *B. coli*, то она выражена крайне нечетко, и что гораздо более важная роль в возникновении феномена Бордэ принадлежит туберкулезной аллергии.