Реферат

Тема:

**Экспериментальные заболевания, обусловленные вирусом герпеса и инфекциями слюнных желез**

**План**

Вступление

Болезни вызываемые вирусом герпеса простого

Вирусная инфекция слюнных желез

Инфекционный мононуклеоз

Литература

**Вступление**

Возможность воспроизведения у животных того или иного заболевания человека может оказать существенную помощь в разработке мероприятий по борьбе с этими страданиями. Так называемые экспериментальные модели болезней человека широко используются для выяснения роли различных факторов внешней и внутренней среды в возникновении и развитии патологических процессов, дают возможность подробно изучать их патогенез и изыскивать средства для активного терапевтического вмешательства.

Накопился огромный опыт в создании всевозможных методов получения у животных болезней человека, и обобщение его представляется несомненно полезным и желательным; одной из трудностей па пути решения этой задачи является установление принципа отбора и систематизации различных методов. Надежным и лучшим может быть лишь такой способ экспериментального воспроизведения болезни, который, при достаточном постоянстве получаемых результатов, создает модель, наиболее близкую соответственному заболеванию человека в патогенетическом отношении. Трудности создания таких моделей определяются не только биологическими различиями человека и животных. Дело в том, что, воспроизводя какое-либо заболевание, экспериментатор, как правило, не обладает достаточно полным представлением о патогенезе, данного страдания у человека; поэтому приходится применять несколько методов получения в эксперименте модели одной и той же болезни, отражая различные представления о патогенезе ее. Каждый из методов позволяет анализировать и иллюстрировать один из взглядов на патогенез данного страдания, и только вместе взятые они дают понятие о современном состоянии вопроса в целом и способствуют разностороннему исследованию проблемы.

Экспериментальное воспроизведение у животных того или иного заболевания, свойственного человеку, в одних случаях оказывалось более успешным и получаемое у животного заболевание, в клинико-анатомическом отношении в значительной мере напоминало соответствующее страдание человека, в других (более многочисленных) удавалось лишь частично вызвать наиболее характерные проявления какой-либо болезни, небольшие фрагменты ее или только свойственные ей осложнения, т. е. те отдельные звенья, из своеобразных комбинации которых складываются картины различных заболеваний. Поэтому, работая по обобщению методов экспериментальной патологии, приходится под одним и тем же условным понятием «модель болезни человека» рассматривать различные по значению и объему патологические изменения у экспериментальных животных.

**Болезни вызываемые вирусом герпеса простого**

Вирус герпеса простого является одним из наиболее распространенных возбудителей болезней человека. Он может обусловить:

- поражения кожи (герпес простой, герпетическая экзема, травматический герпес),

- слизистых оболочек (острый герпетический гингивостоматит, возвратный стоматит),

- глаз (коньюнктивит и кератоконьюнктивит),

- центральной нервной системы (герпетический менингоэнцефалит)

- смешанные заболевания.

Всем этим болезням свойственны следующие особенности:

1) поражаются преимущественно ткани экюдермального происхождения,

2) внешние проявления характеризуются образованием в эпителиальных слоях пузырьков,

3) гистологическая картина характеризуется наличием внутриядерных телец-включений,

4) из пораженных тканей относительно легко может быть выделен вирус.

Естественным хозяином вируса герпеса является человек.

Экспериментальные заболевания, обусловливаемые вирусом герпеса, могут быть воспроизведены у кролика (С. Николау, 1937; М. Холдеп и др., 1937; К.А. Эвалс и Г. Е. Мор, 1950), морской свинки, мыши (Ф.М. Вернет и др., 1939), хомяка, крысы, хлопковой крысы, летучих мышей (Р.Л. Ригап, В.К. Деи, Ф. Caнеон, А.Л. Брюкнер, 1953), а также у куриных эмбрионов при введении вируса в хориоаллантоинную оболочку. Заражение животных удается путем введения вируса в роговицу, мозг, брюшную полость и внутрикожно.

В. Грютер (1920) впервые, а затем многие другие исследователи (Митамура и др., 1935; Маграсси и др., 1935) показали, что содержимое герпетических пузырьков заразительно для кроликов при нанесении на скарифицированную роговнцу глаза. После анестезии на роговице кролика делаются насечки, располагающиеся под прямым углом друг к другу и повреждающие эпителиальный слой, затем в скарифицированный участок втирается вирусный материал. В зависимости от вирулентности штамма вируса кератоконьюнктивит развивается в сроки от 12 часов до 7 дней после заражения. Коньюнктивит краснеет, а роговица становится мутной вследствие образования мелких пузырьков вдоль насечек. Появляется коньюнктивальный эксудат — вначале водянистый, а через 24 часа гнойный. В нем преобладают обычно полиморфно-ядерные лейкоциты. Третье веко становится красным и отечным. Постепенно в течение недели или более длительного периода времени острая реакция проходит, но остаточное помутнение роговицы в той или иной степени сохраняется. Характерно наличие внутриядерных эозинофильных включений в эпителиальных клетках роговицы. Включения обнаруживаются в течение 24 часов.

При патогистологическом исследовании роговицы через 24 часа после появления первых признаков заболевания можно выявить пролиферацию эпителиальных клеток, наблюдающуюся по обе стороны насечек. Именно в этих клетках удается обнаружить тельца-включения. Наличие этих включений в ядрах является патогномоничным симптомом герпеса. При герпесе они имеют такое же диагностическое значение, как и тельца Пегри при бешенстве. Для пассажей можно применять ранний эксудат или кусочки третьего века. Развитие керато-коньюнктивита заканчивается выздоровлением приблизительно через 25—30 дней, причем происходит полное restitutio ad integrum. Последствия, если они остаются, должны быть отнесены за счет вторичной инфекции, которая своим разрушительным действием может привести и к прободному кератиту и даже к панофтальмиту.

Местное поражение сопровождается общими явлениями. Со 2—3 дня после заражения появляется лихорадка, которая держится в течение всей болезни и только в преагональном периоде сменяется гипотермией. Материал от кролика при прививке в кожу или роговицу человека вызывает появление типичных герпетических пузырьков. Вирус легко перевивается от кролика к кролику или от кролика к морской свинке и постоянно обусловливает у них кератокоиъюнктивит. Вирус у экспериментально зараженных животных обнаруживается в крови и селезенке. Кролики, перенесшие экспериментальный герпетический кератит, невосприимчивы к повторному заражению вирусом герпеса.

При заражении кроликов в роговицу вирус герпеса иногда, однако, поражает и центральную нервную систему, вызывая менингоэнцефалит, оканчивающийся смертью животного. Энцефалит особенно часто развивается при нанесении вируса на глубокие скарификации. При этом наблюдается лихорадка, усиленное слюноотделение, задержка мочи, скрежетание зубами, расстройство координации движений, потеря равновесия, судороги и параличи (С. Николау и Л. Копкиовска, 1937). Изменения в центральной нервной системе характеризуются лимфоцитарной и лейкоцитарной инфильтрацией, заметной дегенерацией нервных клеток и пролиферацией фиксированных тканевых клеток. Это экспериментальное заболевание представляет большой интерес ввиду сходства обнаруживаемых при нем изменений в центральной нервной системе с изменениями в мозгу, обнаруживаемыми при летаргическом энцефалите у людей и животных, зараженных материалами от больных летаргическим энцефалитом. К. Левадити, П. Гарвье (1920) и С. Николау (1937) считают вирус герпеса слабовирулентной разновидностью вируса-возбудителя летаргического энцефалита.

Субдуральное введение кролику вирусосодержащего материала вызывает смертельный энцефалит, который затем может пассироваться на кроликах путем субдурального заражения мозговой эмульсией. При интрацеребральном заражении кроликов вирусом герпеса (0,03—0,25 мл патогенного материала в зависимости от величины животного) развивается энцефалит. Заболевание может проявляться в виде лихорадки, тремора, сонливости, судорог, слабости или параличей отдельных групп мышц и может приводить к смерти. Любой из этих симптомов может преобладать. В некоторых случаях наступает выздоровление. Патогистологическая картина изменений в мозге при экспериментальном энцефалите характеризуется присутствием телец-включения, подобных выявляемым в мозге человека.

При макроскопическом осмотре головного мозга обнаруживаются признаки серозного менингита. Микроскопически периваскулярная инфильтрация и клеточные узелки, расположенные независимо от сосудов, разрушение нервных клеток: набухание клеточного тела, острое гиалиновое перерождение, хроматолиз зернистости Ниссля, исчезновение ядра. Дело кончается превращением клетки в круглую оксифильную массу. Поражения локализуются преимущественно в средней части головного мозга. Невосприимчивость кроликов к внутримозговому заражению можно получить и при внутрикожном введении нейротропного вируса. Если внутрикожно зараженного таким штаммом кролика через несколько дней, но не более, чем продолжительность одного инкубационного периода, заразить этим же штаммом в мозг, то энцефалит не развивается и более того: кролик приобретает иммунитет к последующему заражению. В пораженных участках центральной нервной системы при окраске препаратов по Гимза обнаруживаются внутри и внеклеточные образования размерами 0,1—0,5 микрона. Внутриядерные эозинофильные включения в эпителиальных клетках выявляются при поражении роговицы и кожи. При экспериментальной же инфекции они обнаруживаются в нервных клетках и в клетках головного мозга, в клетках печени, яичек и др.

У кроликов общая герпетическая инфекция может быть воспроизведена также при внутривенном введении коньюнктивального секрета, взятого у кролика с герпетическим кератитом.

Внутрикожный способ заражения дает удовлетворительные результаты только с дермотропными штаммами. Заражение проводится путем введения 0,05—0,1 мл вирусной эмульсии в выбритую кожу на боку у кролика или морской свинки. Приблизительно через два дня после заражения появляются красноватые папулы, превращающиеся затем в пузырьки, которые через 2 или 3 дня исчезают. Вирус можно также вводить в подошвы лап морской свинки. При этом на второй день лапа воспаляется и опухает, а затем в течение нескольких дней эти изменения постепенно проходят.

Морские свинки восприимчивы к вирусу герпеса, но менее чувствительны, чем кролики, причем штаммы вируса, только что выделенные от больного человека, заражают свинок лучше, чем штаммы, поддерживаемые на кроликах. С другой стороны, при внемозговом заражении свинки у нее не развивается энцефалита, несмотря на возможность иногда обнаруживать вирус в мозгу (Тессье и др., 1929; Митамура, 1935. и др.). Мак Кинли (1929) показал возможность заражения морских свинок через нос. При заражении морских свинок в мозг развивается менинго-энцефалит. Е. Гильдемейстер и И. Альфельд (1937), Е.Д. Кильбурн и Ф.Л. Хорсфолл (1951) показали, что новорожденные мыши очень восприимчивы к вирусу герпеса и погибают на 5 или 6 день после внутрибрюшинного введения вируссодержащего материала.

Куриный эмбрион заражают в хориоаллантоинную оболочку. Через 48—72 часа инкубации при 4ГС оболочку исследуют при хорошем освещении на чашке Петри на черном фоне. Характерные изменения зависят от количества вируса и от степени его адаптации к эмбрионам. При соответствующем разведении вируса на оболочке находят большое количество мелких приподнятых белых бляшек. Они имеют овальную форму или же бывают вытянуты в виде хвоста и располагаются поверхностно. Этим картина поражения отличается от поражений, вызванных вирусом осповакцины, для которой характерны выраженные некрозы (В.И. Беверидж и Ф.М. Вернет, 1946). Специфические поражения следует отличать от изменений, вызываемых неспецифическим раздражением, например, от утолщений и помутнений, неравномерно возникающих вдоль сосудов. У первых зараженных эмбрионов различить бляшки бывает трудно, а в некоторых случаях оболочка может быть утолщена и отечна. Для того чтобы образовались характерные изменения, необходимо, по меньшей мере, три пассажа.

При патогистологическом исследовании сердца, печени, селезенки, почек, легких, сосудов через 20 часов после заражения удастся выявить большое количество мелких узелков, состоящих из клеток, 90% которых содержат гомогенные, окрашивающиеся в голубоватый цвет включения, наполняющие ядро. Еще через 72 часа наблюдаются следующие изменения:

эпителиальные клетки слущиваются, остающиеся включения сморщиваются, в мезодерме отмечается воспалительная реакция и присутствие некоторого количества телец-включений, энтодерма утолщается благодаря пролиферации клеток (X. В. Кроуз и др., 1950). Вирус герпеса можно культивировать и в культуре ткани (Г. Барски, И. Маурин и П. Ленин, 1949).

**Вирусная инфекция слюнных желез**

Возбудителем генерализованной вирусной инфекции слюнных желез является маловирулентный вирус, образующий в клетках многих органов и слюнных желез внутриядерные и цитоплазматические включения. Четкое воспроизведение этой инфекции в эксперименте оказалось возможным только на мышах и морских свинках. Однако некоторые признаки ее могут быть воспроизведены у крыс, хорьков, кротов и обезьян. Внутрибрюшинное заражение молодых мышей этим вирусом вызывает генерализованное заболевание с тяжелым некрозом внутренних органов, приводящее животных к смерти через 4—7 дней после появления первых признаков болезни (X.А. Мак-Кордок и М.Г. Смит, 1936). У молодых морских свинок внутримозговым или внутриплодным введением вируса также может быть вызвана летальная инфекция (Ф.С. Маркхэм и Н.П. Гудзон, 1936).

При гистологическом исследовании обнаруживаются сильно увеличенные клетки (обычно в эпителиальных тканях), в ядрах которых содержатся крупные базофильные включения, окруженные световой зоной. В цитоплазме может находиться несколько маленьких базофильных телец-сателлитов, расположенных по периферии клетки. У экспериментально зараженных морских свинок тельца — включения обнаруживаются только в мезодермальных клетках (слюнных желез, легких, печени, поджелудочной железы, почек, желез внутренней секреции, а иногда и головного мозга). Отличные цветные фотографии вируса слюнной железы представлены в работе Д.Ф. Капелла, М.Н. Мак-Фарлана (1947).

**Инфекционный мононуклеоз**

Л. Ван-ден-Берге и П. Лисеснс (1939) вызвали у обезьяны моноцитарный лейкоцитоз и образование гетерофильных антител путем внутримышечного введения крови человека, больного инфекционным мононуклеозом. Сыворотка крови больного животного, профильтрованная через фильтр Зейтца, обусловливала такое же состояние у другой обезьяны. В более поздних исследованиях активный агент, культивированный в культуре ткани на протяжении 10 пассажей, также вызывал мононуклеарный лейкоцитоз у обезьян. Р. Сойер и др. (1940) наблюдали увеличение числа одноядерных клеток и небольшую лихорадку у резуса, вводя ему кровь больного человека, взятую в острой стадии болезни. Кровь этой обезьяны при введении молодому человеку вызвала образование гетерофильных антител. П.И. Уайинг (1942) описал увеличение лимфатических узлов и незначительный моноцитоз у обезьян в результате внутри мозгового, внутрибрюшинного или подкожного введения им эмульгированных лимфатических узлов больных. мононуклеозом людей. Было успешно проведено 5 пассажей на обезьянах при заражении материалом из иссеченных лимфатических узлов, причем титрогетерофильных антител в сыворотке животных достигал 1: 128.

**Литература**

1. Асколонов С.И. Врачебное дело. 5. 433 — 436, 1953.

2. Баев В.П. Вестник эндокринологии. 5, 880--392. 1932

3. Березовская Н.II. и Ильина Г.II. Влияние токсина В. на обмен фосфорных соединений у морских свинок. 1954.

4. Бунин К.В. Заслуги отечественных ученых. Журн, мпкробиологии, зпидемиологии и нммунобиологии № 8, стр. 85. 1968.

5. Пайль С.С. О некоторых особенностях патологической анатомии туберкулеза морских свинок, зараженных люпозной тканью. 1928.

6. Воинов И.К проблеме инфекции Гейдельберг. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. №3. 53—57, 1953.

7. Рабинович Е.М. Роль лимфатической и ретикуло-эндотелиальной систем при экспериментальном заражении мышей. Сб. научн. работ Минского мед. ин-та. 13, 59 — 67, 1953.