

Из кафедры Патологической Анатомии. Завед. профессор Г. Я. Белкин

## ПАТОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У СВИНЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИХ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ.

*Профессор Г. Я. Белкин и аспирант А. М. Шлецер.*

При проведении патолого анатомической части работы гельминтологической экспедиции Наркомзема и Белорусской Академии Наук в 1932 году мы имели ввиду с одной стороны на основании вскрытий дать паразитологу фактический материал о наличии или отсутствии гельминтов у подвергшихся лечению четыреххлористым углеродом свиней, с другой стороны-главным образом, изучить влияние четыреххлористого углерода на организм свиньи путем гистологического обследования соответствующего материала.

Несмотря на наличие большого количества работ по применению  $CCl_4$  у животных, судя по доступной нам литературе, имеется мало гистологических обследований органов у подвергшихся лечению животных и, в особенности, это надо сказать о свиньях. Увязавши задачи патолого-анатомические с задачами паразитологическими, мы выработали в пределах представлявшейся нам возможности план продолжительности пребывания свиней под опытом с таким расчетом, чтобы гистологически проследить различные стадии изменения в органах; в нескольких случаях свиньи были не в плановом порядке вынужденно убиты, как находившиеся в тяжелом состоянии, одна свинья пала. Вскрыто нами было 32 экспериментальных свиньи, подвергавшихся лечению  $CCl_4$  и одновременно 2 контрольных. При вскрытии подверглись обследованию: весь дыхательный, пищеварительный, мочевой аппараты, сердце, селезенка, бронхиальные, порталные и брыжжеечные лимфатические узлы, от большинства свиней обследовался и головной мозг; для гистологического исследования во всех случаях брались кусочки легких, сердечной мышцы, печени, почек, селезенки, желудка, тонкого и толстого отдела кишек, брыжжеечных и порталных лимфатических узлов, в некоторых случаях кусочки головного мозга и скелетных мышц. Материал фиксировался частью в формалине, частью в I-м Kaiserling'e., кусочки заливались цел-

\*)Аутореферат — напечатан в журнале „Советская Ветеринария“ 1934 г. № 6.

лоидином (в некоторых случаях срезы готовились на замораживающем микротоме), окраска производилась гематоксилин-эозином, по V. Gieson'у, по Mallory, по Perls'у, Sudanom III и обрабатывались в некоторых случаях на извесь по V. Kossa.

В целях экономии места мы приводим результаты вскрытия и гистоисследования органов (кроме печени) в сжатом виде в таблице № 2 (см. стр. 35—41)

Обобщенное описание макроскопической картины печени, которая поражается в 100 проц. случаев,—мы даем в начале работы, а не при каждом отдельном случае, делая это в целях экономии места и для большей цельности впечатления. Что касается гистологической картины изменений в печени, то ее мы выделили и даем по отдельным группам случаев, причем в основу группировки положена длительность пребывания свиньи под опытом (от времени дачи  $CCl_4$  до момента смерти); сделано это нами для того, чтобы лучше проследить весь ход развития процесса в печени, и, опять таки, в целях экономии места.

Необходимый для сопоставления материал по дозировке и длительности пребывания каждого животного под опытом приведен в табл. № 1.

Таблица № 1

№№ свиной	Вес в кгр.	Время пребывания под опытом	ДОЗА			Способ введения	№№ свиной	Вес в кгр.	Время пребывания под опытом	ДОЗА*)			Способ введения
			$CCl_4$	Oleum ricini	$H_2O$					$CCl_4$	Oleum ricini	$H_2O$	
1	60	1 сут.	0,1	—	—	per os	17	40	4 сут.	0,2	—	—	per os
2	30	1 "	0,07	—	—	"	18	80	4 "	0,25	50,0	—	"
3	40	1 "	0,1	—	—	"	19	60	3 "	0,25	50,0	—	"
4	30	2 "	0,07	—	—	"	20	55	9 "	0,2	—	—	"
5	40	3 "	0,1	—	—	"	21	50	5 "	0,2	—	—	"
6	40	3 "	0,1	—	—	"	22	55	2 "	0,6	66,0	33,0	"
7	30	3 "	0,07	—	—	"	23	55	3 "	0,6	66,0	33,0	"
8	30	6 "	0,07	—	—	"	24	55	2 "	0,6	66,0	33,0	"
9	40	6 "	0,1	—	—	"	25	55	3 "	0,6	66,0	33,0	"
10	40	6 "	0,1	—	—	"	26	55	2 "	0,6	66,0	33,0	per rectum
11	40	8 "	0,15	—	—	"	27	40	3 "	1,25	50,0	50,0	per os
12	50	9 "	0,12	—	—	"	28	40	5 "	1,25	50,0	50,0	"
13	60	3 "	0,033	—	—	"	29	35	3 "	0,63	—	—	"
14	40	7 "	0,2	—	—	"	30	35	9 "	0,63	—	—	"
15	40	7 "	0,15	—	—	"	31	15	2 "	3,0	—	—	"
16	50	5 "	0,2	—	—	"	32	44	3 "	2,0	—	—	"

\*) Доза  $CCl_4$  показана на кило весу, а ol. ricini и  $H_2O$  на 1 животное.

Таблица № 2.

№ Свиньи	Легкие	Почки	Сердце	Лимфат. узлы	Кишки
1	Хронический глистной бронхит и перибронхит, участками эмфизема.	Цирроз	Мишеровы мешочки, кровоизлияние под эндocard.	Гиперемия брыжеечных.	Гиперемие, кровоизлияние в ободочную, аскариды
2	Тоже, что № 1.	Паренхиматозное перерождение, некроз эпителия, гнездная круглоклеточная инфильтрация интерстиции.	Мишеровы мешочки		Лимфоцитарные инфильтрации в слепой и ободочной, аскариды.
3	Тоже, что № 1.		Мишеровы мешочки	Гиперемия бронхиальных.	Хронический энтерит, гиперплазия лимф. фолликулов, аскариды.
4	Тоже, что № 1	Лимфоцитарные инфильтрации в интерстиции.			
22	Острая фокусная катаральная бронхопневмония	Много свернувшейся жидкости в полости Баумановских капсул, некроз эпителия извитых канальцев.	Тоже, что № 1.	Гиперемия и гемморрагии в портальных и брыжеечных.	Гиперемия.

Продолжение таблицы № 2.

№ свиных	Легкие	Почки	Сердце	Лимфат. узлы	Кишки
24			Мишеровы мешочки, мелко-клеточные инфилтратии.		Некроз солитарных фоликул.
26	Диффузные кровоизлияния, тромбоз сосудов.		Тоже, что и № 24.	Увеличение портовых.	Гиперплазия, места ми некроз лимф. фоликул.
31	Хроническая гнойная бронхопневмония.		Мишеровы мешочки	Гиперплазия бронхиальных.	Фоликулярный энтерит толстых со значительной эозинофилией.
5	Глистный бронхит и перибронхит, бронхоэктазия, эмфизема.	Точечные кровоизлияния.	Мишеровы мешочки.		Гиперплазия пейеровых бляшек, гиперемия толстых кишек.
6	Острая глистная бронхопневмония.	Круглоклеточные скопления в интерстиции.	Кровоизлияния под эндокард.		

Продолжение таблицы № 2.

№ свиная	Легкие	Почки	Сердце	Лимфат. узлы	Кишки
7	Эмфизема, глистный бронхит.	Кровоизлияние.	Мишеровы мешочки.	Паразитарные узелки брыжеечных.	Крупозный колит.
13	Глистный бронхит и перибронхит	Паренхиматозное перерождение, местами некроз эпителия, лимфоидные скопления в интерстиции.			
29	Фокусная гнойная глистная бронхопневмония.	Паренхиматозное перерождение.	Мишеровы мешочки.	Кровоизлияние в брыжеечных.	В тонких—1 живая аскарида, в толстых—5 живых аскарид, гиперемия слизистой.
32	Бронхоэктазия, местами кровоизлияние.	Паренхиматозное перерождение, кровоизлияние.			Катаральное воспаление.
19	Кровоизлияние, катаральный бронхит и перибронхит, местами карнификация.	Много свернувшейся жидкости в полостях Баумановских капсул.	Мишеровы мешочки, лимфоцитарные инфильтрации.	Гиперемия и гиперплазия поргальных	

Продолжение таблицы № 2.

№ сви нчи	Л е г к и е	П о ч к и	С е р д ц е	Л ам ф ат. уз лы	К и ш к и
23	Катаральная фокусная бронхопневмония.	Паренхиматозное перерождение, некроз эпителиальных клеток.	Мишеровы мешочки	Припухание портовых.	Гиперплазия лимфатического аппарата толстых
25	Глистный бронхит.	В полостях Баумановских капсул свернувшаяся жидкость.	Мишеровы мешочки, единичные круглоклеточные скопления.		Гиперплазия солитарных фолликулов
27	Глистный бронхит, местами карнификация.	Отложение жира в эпителии извитых капаляцев.	Кровоизлияние под эндокард.	Гиперплазия и геморагическая инфильтрация бронхиальных.	
17	Глистный бронхит, гнездная катаральная пневмония, кровоизлияния.	Паренхиматозное перерождение.	Мишеровы мешочки, кругло-клеточные инфильтрации.	Гиперемия брыжечных, кровоизлияние в бронхиальных.	В тонких—макрокантаринхус, некротизирующее гнездное воспаление в слепой и ободочной.
18	Катаральная бронхопневмония.		Мишеровы мешочки, мелко-клеточные инфильтрации.		

Продолжение таблицы № 2.

№ свиных	Легкие	Почки	Сердце	Лимфат. узлы	Кишки
16	Глистный бронхит и перибронхит, участками эмфизема.		Финноз.	Гиперплазия портовых с гнездой эозинофилией.	
21	Глистный бронхит и перибронхит.		Мишеровы мешочки, сращение листов перикарда.		В толстых кишках живые стронгилиды и трихоцефалиды
28	Глистный бронхит и перибронхит.	Свежие анемические инфаркты.	Мишеровы мешочки, кругло-клеточные инфильтрации.		
8	Катаральная бронхопневмония, кровоизлияния.		Мишеровы мешочки, мелко-клеточные скопления.		
9	Глистный бронхит и перибронхит.	Паренхиматозное перерождение, лимфоидное скопление в интестинах.			

Продолжение таблицы № 2.

№ свиных	Легкие	Почки	Сердце	Лимфат. узлы	Кишки
10	Хронический глистный бронхит и перибронхит.		Мишеровы мешочки.		
14		В полости Баумановских капсул свернувшаяся жидкость	Мишеровы мешочки, в интерстиции лимфоидные скопления.		Инфильтрация слизистой лимфоцитами и эозинофилами.
15	Глистный бронхит,	Кровоизлияние.		Гиперемия бронхиальных и портальных.	
11	Глистный бронхит.	Кровоизлияние.		Кровоизлияния в бронхиальных, эозинофилия брыжеечных.	
12			Мишеровы мешочки.	Гиперплазия портальных.	Толстые — инфильтрация эозинофилами.

Продолжение таблицы № 2.

Л е г к и е	П о ч к и	С е р д ц е	Л и м ф а г . у з л ы	К и ш к и
20 Кровоизлияние, тромбоз вен, местами карнификация.		Мйшеровы мешочки, отложение жира в интерстиции.		
30 Геморрагический инфаркт и глистный бронхит.			Об'известленные узелки брыжеечных, кровоизлияние в портальных.	

П р и м е ч а н и е к т а б л и ц е № 2:

1. Во всех случаях глистных бронхитов и пневмоний макроскопически были обнаружены живые метастронгилиды.
2. В данную таблицу не вошли некоторые органы, в которых изредка встречались изменения, не связанные, очевидно, с ССЛ.
3. В желудке №№ 1, 22, 23 — гиперемия, а №№ 13 и 14 — эозинофильная инфильтрация слизистой, в остальных случаях в желудке изменений не обнаружено.
4. Случай приведен не по порядку номеров, а по длительности пребывания животного под опытом.

# П е ч е н ь .

## Макроскопический вид.

Печень в большинстве случаев представляет более или менее сходную картину с некоторыми лишь отклонениями у отдельных свиней. Как с поверхности, так и на разрезе, она пестрая, при этом на общем, имеющем несколько желтоватый оттенок, фоне резко выделяются дольки, в которых то слегка, то сильно покрасневший центр охвачен желтоватой каймой, ограниченной в свою очередь серым окружением (междольчатая соединительная ткань). Попадаются случаи, в которых центр долек имеет более серо-желтоватый оттенок. При рассматривании печени с поверхности видно, что желтоватое окружение красных центров слегка приподнято по сравнению с этими последними.

## Микроскопическое описание.

### Однодневная группа (№№ 1, 2, 3)

В центральной части долек на площади, равной половине дольки, печеночные клетки некротизированы: протоплазма распалась и представлена в виде крупных, либо мелких глыбок, имеющих местами гомогенный, местами зернистый характер. Ядерный хроматин раскнут здесь в виде мелкой пыли и густо закрашенных комочков. В №№ 2 и 3, кроме описанных явлений, среди некротических масс видны значительные клеточные скопления, состоящие из круглых, частью неправильной формы, клеток, небольшие, густо-окрашенные ядра которых имеют то округлую, то овальную форму. Попадают клетки с большой протоплазмой и бобовидным ядром, несколько отодвинутым к периферии Эндотелий капилляров всюду значительно набухши. Сильно выделяется застой в капиллярах, в особенности в № 1; поближе к центральной вене имеется кровоизлияние. Во всех случаях и особенно в № 2 видно большое количество жира, отложившегося в небольшом количестве в центральной некротизированной части дольки и в клетках периферического слоя ее, и в огромном количестве в средней трети долек, окаймляя, таким образом, широкой полосой некротизированный участок. Жир имеет вид, большей частью мелких капель и зернышек, хотя местами он отложился и более крупными каплями.

### Двухдневная группа (№№ 4, 22, 24, 26, 31)

Изменения сходны между собою в №№ 22 и 26, в остальных они несколько отличаются друг от друга.

А) № 22 и 26. Виден некроз печеночных клеток, захватывающий в № 22 90 проц. дольки, в № 26  $\frac{1}{3}$  ее. Некоторые печеночные клетки представляют собою гомогенные, окрашенные в розовый цвет без'ядерные глыбы, в некоторых имеются остатки ядер; при этом по расположению этих глыб в очагах некроза еще улавливается балочная структура долек. В некротизированных очагах по ходу капилляров довольно широкими полосами расположены красные кровяные шарики. Клеточные скопления,

которых в этих случаях мало, состоят из клеток то округлой то полигональной формы, с круглыми, вытянутыми, а кое-где подковообразными ядрами. Ядра эндотелия капилляров сильно набухши. Жир имеется в значительном количестве.

Б) № 4. Бросается в глаза интенсивность поражения, местами более или менее неизменным остался только узкий слой печеночных клеток, расположенных по периферии долек. В центральных частях долек вокруг центральной вены поражение аналогично описанным в №№ 22 и 26. Но кроме этих, типичных почти для всех случаев, здесь имеются поражения несколько иного типа: в дольках с боку от центральной вены видны микроскопические узелки с некротическим центром, состоящим из розовых гомогенных глыб, среди которых рассеяны мелкие кусочки хроматина. Этот, сравнительно небольшой некротический центр окружен широкой каймой, состоящей из клеток большей частью круглых, частью удлинённых, имеющих то круглое малое, густо-закрашенное, то пузырчатое, то набухшее вытянутое ядро. В некоторых клетках ядра отодвинуты к периферии. Следов печеночной структуры в этих узелках не видно. Местами они (узелки) как бы прорываются из паренхимы в междольчатую соединительную ткань. Эндотелий капилляров набухший; в капиллярах имеются клетки с густо покрашенными круглыми ядрами. Жир в умеренном количестве отложился как в сохранившихся печеночных клетках, так и в клетках описанных скоплений.

В) № 24. Очаги такого-же типа, как и в № 4, но они значительно меньше. Типичных очагов вокруг центральной вены нет. Сильный венозный застой. Жир—в незначительном количестве.

Г) № 31. В центральной половине долек-некротические массы обычного типа. В имеющихся здесь, как и в других случаях клеточных скоплениях много клеток с палочковидными ядрами окаймленными тонким слоем протоплазмы, отходящей от концов клетки в виде тонких жгутиков. Эндотелий капилляров набухший. Жир в умеренном количестве отложился как в участках центрального некроза, так и в окаймляющей его зоне печеночных клеток.

### Трехдневная группа

#### А. (№ 5, 6, 7, 8, 29, 32).

Изменения в общем такого же порядка, как и в № 2 и 3 однодневной группы, но очаги некроза занимают от  $\frac{2}{3}$  до  $\frac{3}{4}$  дольки.

Из особенностей отдельных случаев можно отметить: а) в № 6—не резко выражено ожирение, б) в №№ 7 и 32—большое количество жировых масс заключено в протоплазму клеток центрального скопления, в) наиболее количественно выражены клеточные скопления в № 13 и меньше всего в №№ 29 и 32, в которых некроз занимает до 90 проц. дольки, г) в №№ 7 и 13 тромбоз вен (в междольчатой ткани).

Б. (№ 19, 23, 25, 27).

(Дается особое описание так как во всех этих случаях СС1<sub>4</sub> давался не *per se* как подгруппе А, а с *ol. ricini*). Поражения, занимающие до  $\frac{1}{3}$  площади долек, носят в общих чертах такой же характер, как и в предыдущей подгруппе. Здесь только бросается в глаза та особенность, что во всех случаях и, главным образом, в № 19 значительно преобладают клеточные скопления; безъядерных глыб клеточного распада сравнительно мало, часто в центральном очаге попадаются более или менее хорошо контурированные печеночные клетки с ядрами в состоянии деструкции. В капиллярах между балками попадают клетки с пузырьчатыми и вытянутыми ядрами. Ожирение выражено, как и в других случаях.

Четырехдневная группа (№№ 17 и 18)

Картина различная. В № 17 в паренхиме поближе к периферии долек, имеются небольшие инфильтрации состоящие из круглых клеток, частью лимфоцитарного типа, частью с крупными пузырьчатыми ядрами. Кое где, поотдаль от центральной вены, группы кровяных шариков и некроз в единичных печеночных клетках. Жир в умеренном количестве имеется в печеночной ткани и, в частности, в упомянутых очагах некроза. Эндотелий капилляров слегка набухши; внутри капилляров довольно много клеток с густо окрашенными ядрами круглой и подковообразной формы. В некоторых центральных венах тромбоз.

Междольчатая соединительная ткань разрослась; вокруг желчных протоков кругло-клеточные инфильтрации.

В № 18 вокруг центральной вены виден жировой распад и небольшие кровоизлияния, но преобладают скопления, состоящие из клеток частично лимфоидного типа, главным же образом из клеток с овально вытянутым то густо, то слабо окрашенным ядром. Эндотелий капилляров сильно набухши. Междольчатая соединительная ткань разрослась. В паренхиме попадают лимфоидные скопления. Жиру много как в печеночных клетках, так (в виде зернышек) и в протоплазме клеток центрального скопления и между последними. В таких же клетках он виден в просвете некоторых вен.

Пятидневная группа (№№ 16, 21, 28).

В центре долек, вокруг центральной вены на площади в  $\frac{1}{4}$  дольки имеются сравнительно немного мелко глыбчатых масс, окрашенных в сиреневый цвет, и густо окрашенные хроматиновые глыбки. Над некротическими массами преобладают клеточные скопления, которые состоят из круглых, частью неправильно овальных, частью вытянутых клеток; ядра этих клеток то мелкие, круглые, густо-окрашенные, то овальные попадают бобовидные и подково-образные; протоплазма в некоторых клетках охватывает ядра небольшим ободком, в некоторых широкой каймой. Эндотелий капилляров набухший. Кое-где в паренхиме попадают лимфоцитарные инфильтрации.

Жиру много, причем, как и в большинстве других случаев, он располагается, главным образом, кольцевой зоной, захватывающей среднюю треть дольки; имеется он и поближе к центру дольки, размещаясь здесь в виде мельчайших частиц, как в протоплазме описанных клеток, так и между ними.

#### Шестидневная группа (№№ 8, 9, 10).

В центре долек на площади в  $\frac{1}{10}$  дольки видны скопления клеток то с малой, то с большой протоплазмой, ядра этих клеток круглые, овальные и вытянутые, красятся интенсивно гематоксилином. Многие из этих клеток забиты желто-бурыми крупными зернами; между клетками—группы красных кровяных шариков; кое-где здесь встречаются мелкие гомогенные глыбки. Описанные очаги в количественном отношении выражены наиболее резко в № 6. В печеночных клетках, прилегающих к этим очагам, попадают большие, густо-закрашенные ядра в некоторых клетках имеются два рядом лежащих, а то и три ядра. Жиры сравнительно мало, располагается он, главным образом, в центральном клеточном скоплении, как между клетками, так и в протоплазме многих из них. В печеночных клетках поотдаль от центра жир почти не улавливается. Кое-где в паренхиме, а в № 10 и в интерстиции, видны небольшие лимфоидные скопления. В некоторых капиллярах—лимфоциты. В № 9 встречаются одиночные соединительно тканые волокна между балками.

#### Семидневная группа (№ 14 и 15).

Вокруг центральных вен на незначительной площади имеется небольшое количество клеток с ядрами круглой и вытянутой форм, окруженными небольшой протоплазмой. Несколько поотдаль попадают единичные печеночные клетки с ядрами в состоянии деформации. Жиру много, причем в № 14 он сконцентрирован в центральной половине дольки, а в № 15 расположился почти по всей долке, за исключением узкого периферического слоя; его очень много в виде мелких частиц и в клетках центрального скопления.

#### Восьмидневная группа (№ 11).

Вокруг центральной вены на небольшом участке—значительные скопления, состоящие из клеток с круглыми и частично вытянутыми ядрами, по периферии долек имеются мелкие инфильтрации лимфоцитарного типа. Около центральной вены в протоплазме клеток и вне их видны скопления желтовато-бурых зерен, которые встречаются также в аналогичных клетках, констатированных в просвете центральной вены. Эндотелий капилляров умеренно набухши. В некоторых печеночных клетках ядра сильно набухшие. На границе с центральным клеточным скоплением попадают печеночные клетки с двумя рядом лежащими ядрами. Жир в большом количестве в виде мелких частиц расположен внутри описанных клеток, между ними и в печеночных клетках.

### Девятидневная группа (№ 12, 20, 30)

Картина однородная. В центре, вокруг центральной вены на площади в  $\frac{1}{4}$  дольки, имеются скопления клеток частью с мелким круглым, густо окрашенным ядром, частью с бобовидным и малой протоплазмой; много клеток с сильно вытянутыми ядрами. В протоплазме многих клеток, имеющих круглое, или полукруглое, отодвинутое к периферии ядро, находится большое количество желто-бурых зернышек. Кое-где среди клеток попадаются безъядерные мелко глыбчатые массы (остатки некротизированных клеток). Видны соединительно-тканые волокна, расположенные между балками. На границе с описанными центральными участками встречаются печеночные клетки, содержащие по два ядра, то прилегающие непосредственно друг к другу, то несколько раздвинутые. В паренхиме местами попадаются скопления лимфоцитарного типа. Жиры много, как в протоплазме клеток центрального скопления, так и в печеночных клетках.

Приведенный фактический материал показывает, что при даче свиньям внутрь  $CCl_4$  в 100 проц имеется довольно резкое поражение печеночной ткани.

Факт 100 проц. поражения печени при незначительном поражении других органов, связанном с дачей  $CCl_4$ , говорят, очевидно, за то, что у всех наших экспериментальных свиней всасывание шло из кишечника по портально кровеносной системе.

Шульц — в своей сводной работе «Четыреххлористый углерод в ветеринарно-гельминтологической практике» указывает, что  $CCl_4$  частично всасывается при прохождении через кишечник, причем всасывание может происходить двумя путями: портально-кровеносной (как и в нашем материале) или лимфатической системами; полагают, что при наличии в кишечнике жиров — всасывание происходит преимущественно через лимфатические пути, и в этих случаях  $CCl_4$  минует печень, а из токсических явлений тогда преобладают симптомы со стороны нервной и дыхательной систем и сердца.

Поражение печени сводится к: А) дегенеративному ожирению, Б) некрозу и некро-биозу, идущему от центра дольки к периферии, в реакции со стороны ретикуло эндотелиального аппарата, выражающейся в размножении клеток его и в набухании эндотелия капилляров. Констатированные в некоторых случаях клеточные инфильтрации в интерстиции являются, очевидно, привходящими и непосредственно с  $CCl_4$  не связаны.

Литературных данных по гистологии поражения печени у животных при  $CCl_4$  в оригинале у меня, к сожалению, мало. По данным Шульца (из цитированной выше работы), базирующимся на сводке литературного материала, в печени развиваются жировая дегенерация, а при больших дозах — некроз, обычно начинающийся в центре долек. Некоторое поражение печени, видимо, имеет место во всех случаях даже при применении те

рапевтических доз. Wrings<sup>6</sup>), применяя  $CCl_4$  у овец при диктиокаулезе, констатировал некроз печеночных клеток в центре долек. Ehrlich<sup>3</sup>). испытывая  $CCl_4$  при фасциозе у рогатого скота, при гистологическом обследовании материала от 4-х павших голов нашел жировое перерождение, некробиоз и начинающуюся организацию. Таким образом, указаний на реакцию со стороны ретикуло—эндотелия печени, что сильно развито в наших случаях, мы в доступной нам литературе не нашли.

Обобщая результаты гистологического обследования от случаев с коротким сроком пребывания под опытом (1-4 дня), можно констатировать, что центральный некроз захватывает в разных случаях различные по величине участки, примерно, от 10 проц. до 90 проц. печеночной дольки; форма этих участков, большей частью, круглая, в некоторых случаях овальная. Сохранившиеся в очагах некроза в ряде случаев капилляры—расширены (из-за гибели печеночных балок), во многих случаях естественно здесь образуется кровоизлияние. Жировые отложения имеются как в центральных некротических очагах, располагаясь здесь вне клеток и в протоплазме размножившихся клеток (резорбция), так и в остальной печеночной ткани; главная масса жира откладывается в неширокой зоне печеночной ткани, окаймляющей непосредственно некротический центр дольки и переходящий по другую сторону в сравнительно мало—жиро-содержащую периферию печеночной дольки. Таким образом, мы имеем дело с так, назыв. токсическим распадом печеночной ткани.

Всасывающийся при прохождении через кишечник  $CCl_4$  попадая в печень. действует эпителиотропно, вызывая некробиоз и некроз печеночных клеток и эндотелиотропно, вызывая, с одной стороны, гибель части эндотелиальных клеток и, с другой стороны, реакцию ретикуло—эндотелия в виде, как это выше указано, набухания и размножения этих клеток.

Как видно из отдельных описаний, интенсивность поражения печени, в частности некроза, неодинакова, как и неодинаково соотношение между явлениями некроза и явлениями размножения местных клеточных элементов. Чем может быть вызвано это различие?

Чтобы ответить на этот вопрос, мы на основании нашего фактического материала разберем зависимость, существующую между характером поражения печени и 1) дозой  $CCl_4$ , 2) дачей его в чистом виде и с касторовым маслом, 3) сроком, протекшим от времени введения  $CCl_4$  до момента смерти свиньи. Само собой разумеется, что при обсуждении первых 2-х пунктов нам нужно будет оперировать данными по наиболее молодым, так сказать, случаям (1—2—3 дневным), т. к., естественно, в более старых случаях относительная картина может изменяться различно в связи с неодинаковой регенеративной способностью печени у разных свиней.

Перейдем к рассмотрению вопроса о зависимости интенсивности поражения печени от дозировки  $CCl_4$ . Здесь нужно отметить, что этот вопрос важен не только с гистологической точки зрения, но он имеет и большое клиническое значение при изучении величины терапевтической дозы, когда необходимо учитывать не только желательное действие на паразита, но и нежелательное—на организм животного. В случаях № 1 и № 3 (однодневные) и №№ 22 и 24 (двухдневные) при соответствующих одинаковых дозах имеются некоторые отличия в гистокартине; с другой стороны, при сопоставлении двухдневных случаев № 4 (доза 0,07 на кило) с № 3 (доза 3,0 на кило) или, трехдневных № 29 (доза 0,63) с № 32 (доза 2,0)—особо резкой разницы в интенсивности поражения печени не видно, на некоторых препаратах можно уловить, что поражение в № 4 даже более резкое, чем в № 31. Таким образом, мы полагаем, что связывать интенсивность поражения в печени с величиной дозы в известных пределах вряд ли возможно. Наши данные, следовательно, совпадают с данными Hall und Gram<sup>(4)</sup>, которые указывают, что количество всасываемого  $CCl_4$  не возрастает пропорционально усилению доз и что увеличение дозы не соответствует степени поражения печени. Это обстоятельство, очевидно, объясняется тем фактом, что, как указывают Chopra und Vail, благодаря слабой растворимости  $CCl_4$  только небольшими количествами всасывается и попадает в циркуляцию. Тут же нужно отметить, что в нашем материале даже небольшие дозы, как 0,07, 0,1 на кило (№№ 1, 2, 8, 4)—приводят к довольно сильно выраженному некрозу и нельзя, стало быть, согласиться, по крайней мере по отношению к свинье, с формулировкой Шульца, сделанной им на основании литературных данных, что при больших дозах получается некроз печеночной ткани.

В нашем эксперименте  $CCl_4$  задавался как *per se*, так и с касторовым маслом плюс вода, это случаи—18, 19, 22, 23, 24, 25, 26, 27 и 28. Сопоставление трехдневных случаев—19, 23, 25, 27 ( $CCl_4$  плюс касторовое масло) с трехдневными же—5, 6, 7, 13, 29 и 32 ( $CCl_4$  *per se*) показывает, что в первых 4-х в сравнении с последними 6-ю значительно преобладают клеточные скопления над явлениями некроза (некоторую разницу в дозах  $CCl_4$  в разных случаях из приведенных двух групп мы считаем возможным не учитывать при выяснении затронутого вопроса). То же самое можно констатировать и в 4-х дневной группе (№ 18 и № 17). Сопоставление в 2-х дневной группе № 24 ( $CCl_4$  с касторовым маслом) со сходными № 4 ( $CCl_4$  *per se*) показывает, что в № 24 поражение в количественном отношении выражено слабее.

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев, при даче  $CCl_4$  с касторовым маслом и водой меньше выражен некроз и значительно преобладают клеточные скопления. Мы, следовательно, имеем некоторое основание говорить, что в этих

случаях при меньшей токсичности действия на печеночные клетки, одновременно идет большое активирование ретикуло-эндотелия.

Остановимся, наконец, на вопросе о течении процесса в печени. Изучив описание печеней по группам, мы убеждаемся в том, что все наиболее характерные для  $CCl_4$  изменения, как некроз, дегенеративное ожирение и реакция ретикуло-эндотелия наступают очень быстро, при чем наибольшей интенсивности поражение достигает на протяжении первых двух суток, будучи иногда очень резко выраженным уже через 24 часа (случай № 1) и достигая большой интенсивности и в трехдневных случаях (№№ 29, 32). Шульц, в цитированной здесь работе, дает указание на то, что максимальное поражение в печени наблюдается через 48 часов

Начиная с группы 4 х дневных случаев в нашем материале бросается в глаза количественное уменьшение (по занимаемой площади) некротических явлений и все большее развитие клеточных скоплений. Уменьшение площади некроза идет, очевидно, за счет замещения регенерирующими печеночными клетками, явления регенерации со стороны которых нами отмечены в некоторых описаниях печеней. В отдельных 8-ми и 9-ти дневных случаях имеются соединительно тканые волокна между балками.

Здесь нужно указать, что Lamson и Wing, экспериментируя с  $CCl_4$  над двумя собаками, после 16 недель наблюдали цирроз, авторы считают, что при длительном введении  $CCl_4$  можно вызвать настоящий Леннековский цирроз с расстройством циркуляции.

Заканчивая разбор материала по изменению в печени, я позволю себе остановиться еще на одном обстоятельстве.

У нас имеются такие случаи, как двухдневные № 22 и 24 в которых при одинаковом весе животных, одинаковом кормлении, дозе и способе дачи  $CCl_4$  — в печенях, констатирована различная картина, отличающаяся по локализации и по интенсивности изменений; отметим, к стати, что свинью № 22 пришлось вынужденно убить вследствие плохого ее состояния. Можно привести еще однодневные случаи № 1 и № 3, с одинаковой дозой кормлением и способом дачи, из них № 1 вынужденно убита, № 3 — прирезана по плану; в печени № 1 — исключительно некроз, в печени № 3 — кроме некроза, размножение ретикуло-эндотелия. Уже приведенные 4 случая и ряд фактов, освещенных нами выше, показывают, что при одних и тех же условиях мы в печени у разных индивидуумов наблюдаем различную картину. Здесь уместно привести мнение Tienel 5) а который применяя  $CCl_4$  у рогатого скота при фасциолезе, говорит, что действие  $CCl_4$  зависит от индивидуума и конституции.

Из органов в которых у свиней наблюдаются изменения, связанные с дачей  $CCl_4$ , надо еще остановиться на почках, в

которых мы нашли в некоторых случаях (№№ 4, 14, 19, 22, 25,) свернувшуюся жидкость в полости Баумановских капсул. В №№ 1, 2, 4, 7, 9, 13, 17, 22, 23, 29, 32 констатировано разной степени паренхиматозное перерождение, в некоторых случаях-некроз почечного эпителия в извитых канальцах. Жир мы смогли установить в извитых канальцах только в одном случае (№ 27). Лимфоцитарные инфильтрации скорее всего надо считать явлениями, не связанными с  $CCl_4$ . Встречавшиеся точечные кровоизлияния являлись, очевидно, агональными, и связаны с убоем.

Указания на поражения почек при  $CCl_4$  дают Chandler, Asa and Chorga, которые говорят, даже, что изменение в почках в их наблюдениях над кошками резко выделялись и что именно страдание почек являлось причиной смерти ряда экспериментальных кошек. Эти изменения заключаются в следующем: Ожирение, часто некроз извитых канальцев, десквамация в петлях Генле, набухание эпителия гломерул, расширение сосудов их. Шульц указывает, что при больших дозах  $CCl_4$  в полости Баумановских капсул наблюдается белковый эксудат.

В легких в подавляющем большинстве случаев констатированы глистные бронхиты и перибронхиты, в некоторых кровоизлияния с наличием крови и в просвете бронхов и бронхопневмония. Не связаны ли эти бронхопневмонии и кровоизлияния с действием  $CCl_4$ ? Часть бронхопневмоний—хронического характера и, само собой разумеется, вопрос о них отпадает. Что касается острых бронхо-пневмоний, то, если бы они развились в результате вдыхания  $CCl_4$ , при возможном лопании желатиновых капсул в ротовой полости—мы бы должны были констатировать одновременно и соответствующие изменения со стороны трахеи, чего у экспериментальных свиней не было. Отмеченные в некоторых случаях свежие кровоизлияния, при которых кровь находилась как в альвеолах, как и бронхиолах с неповрежденными стенками, связаны, несомненно, с убоем, и они относятся к явлениям аспирации крови.

В сердечной мышце констатированы во многих случаях Мишерovy мешечки, кровоизлияния под эндокардом и мелкие кругло-клеточные скопления в интерстиции из единичных, иногда из большого количества лимфоцитарного типа клеток. В нескольких случаях—отложения жира в интерстиции. В желудочно-кишечном тракте иногда констатирована гиперемия, иногда гиперплезия лимф аппарата, в некоторых случаях-некроз солитарных фолликул, нередко значительные клеточные инфильтрации слизистой, в частности эозинофильные.

В брыжеечных и портальных лимфузах часто наблюдается эозинофилия.

В селезенке попадались под капсулой кровоизлияния.

Изменения в только что перечисленных органах, конечно не связаны с  $CCl_4$  и представляют собою явления, встречающиеся

нередко вообще у убойных свиней, Правда, некоторые изменения в кишечнике, как гиперемия, гиперплазия лимфопара-та могут, может быть, стоять в связи с  $CCl_4$ , но во всяком слу-чае, утверждать это на основании имеющегося материала-нельзя.

## В Ы В О Д Ы

1. При введении свиньям *per os* или *per rectum*  $CCl_4$  *per se* или с касторовым маслом плюс  $H_2O$ , как закономерное явление в 100 проц случаев наблюдается поражение печени

2. Изменение в печени, заключающееся в некробиозе, некрозе, идущем, обычно, от центра к периферии, дегенеративном ожирении и реакции со стороны ретикуло-эндотелия, носят характер токсического распада печеночной ткани.

3. Наибольшей интенсивности эти изменения достигают, обычно через двое суток, давая колебания в сторону снижения до одних суток и повышения до трех суток.

4 При даче  $CCl_4$  не *per se*, а с касторовым маслом плюс  $H_2O$  в печени меньше развивается некроз и сильнее реагирует ретикуло эндотелий.

5 В известных пределах степень поражения печени не возрастает соответственно повышению дозы  $CCl_4$ , при этом некроз печеночных клеток наблюдается даже при очень малых дозах.

6. Характер реакции печени у свиней в отдельных случаях (при  $CCl_4$ ) связан в некоторой степени с индивидуальными особенностями.

7. В почках может наблюдаться разной степени паренхиматозное перерождение, некроз эпителия извитых канальцев и свернувшаяся жидкость в полости Баумановских капсул.

8 Данные патолого-гистологического исследования говорят против применения четыреххлористого углерода у свиней.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Chandler, Asa C. and Chopra. The toxicity of carbon tetrachloride to cats a warning. «Vet. Record», Bd 6 № 2, 1925 цит. по Ellenberger—Schütz's jahresbericht'y.

2. Chopra and Vail. Carbon tetrachloride in pharmacology and therapeutiu. Und. Med. gas. Vol. 58, Цит. по Шульцу (№ 7) стр. 19.

3. Ehrlich. Beobachtungen über den Verlauf, die Erscheinungen und die Bekämpfung der Leberregelseuche des Rindes in der Provinz Hannover mit besonderer Berücksichtigung der Behandlung mit der Tetrachlorkohlenstoffmittel F 53 Merck. Deutsche Tier. Wochenschr., 1927, s. 793—798. Цит. по Ellenberg—Schütz's Jahrsbericht'y за 1927 г. стр. 1095.

4. Hall and Gram—цит по № 7, стр. 19.

5. Tienel. Die Einführung des Tetrachlorkohlenstoffes in der Therapie der Leberregelseuche, zugleich Entgegnung auf die Ausfubeungen des Nörrn Prof. Nöller über Leberregelimittel. Münch Fier Woch 1927, № 13, s 391. Цит по Jahresber. за 1927 г. str. 1095.

6. Wringt, Willard. Tests of carbon tetrachloride in the treatment of lunguworms in schein №. amer. veter. 10 № 7 (1929) Цит. по Jahresber. за 1929 г. стр. 1138.

7. Шульц Э. С. 4 х хлористый углерод в ветеринарно-гельментологической практике издн Сельколхозгиз'а 1931 г.

### **Prof. q. Belkin und Asp. A. Schiezer**

Pathologisch—anatomische Veränderungen bei den Schweinen bei ihrer Kur mit  $\text{CCl}_4$ . An 32 Schweinen wurde eine Kurmethode gegen Helminthosen (Nemathodosen) mit Einführung per os  $\text{CCl}_4$  durchgeführt. Es wurden Dosen von 0,07 bis 3,0 angewandt. Die Experimenten mit den Schweinen dauerten von 1 bis 9 Tage lang. Die ausgeführte Histologische Untersuchung zeigte in 100 proc. der Fällen eine scharfe Veränderung in der Leber, die aus Nekrobiose besteht, aus Nekrose, welche vom Zentrum des Läppchens ausgeht und zur Peripherie führt, aus Verfettung und aus Reaktion des Retikuloendoteliums, diese Veränderungen sind im allgemeinen von Charakter des toxischen Zerfalls. Bei der Gabe von  $\text{CCl}_4$  mit Rizinusöl und Wasser, (aber nicht per se) entwickelt sich in der Leber weniger Nekrose und reagiert stärker das Retikuloendotelium. Ein besondere Einwirkung der Dosis auf dem Grad der Veränderungen der Leber ist nicht zu bemerken. In den Nieren lässt sich eine parenchymatöse Entartung feststellen, Nekrose des Epiteliums der Harnkanälchen und eine geronnene Flüssigkeit in der freien Raum der Bowmanschen kapsel.

Im allgemeinen sprechen die Ergebnisse der pathologisch-histologischen Untersuchungen gegen die Anwendung von  $\text{CCl}_4$  bei Schweinen.