

С

К. 5011 1747

31/35

Изъ патолого-анатомическаго кабинета Проф. Н. П. Ивановскаго.

Серія диссертаций, допущенныхъ къ защитѣ въ ИМПЕРАТОРСКОЙ Военно-Медицинской Академіи въ 1891—1892 учебномъ году.

№ 41.

616.95

C-28

7-Ноя 2012

# КЪ ВОПРОСУ

ОБЪ ИЗМѢНЕНІЯХЪ,

ВЫЗЫВАЕМЫХЪ ВЪ ЖИВОТНОМЪ ОРГАНИЗМѢ

ОСЛАБЛЕННЫМИ КУЛЬТУРАМИ БАКТЕРІЙ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ.

ДИССЕРТАЦІЯ

НА СТЕПЕНЬ ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ

Ф. У. Сегаля.

Цензорами диссертации по порученію Конференціи были профессора: А. Е. Баталинъ, В. А. Ратимовъ и приватъ-доцентъ Н. В. Петровъ.

Д12819

1944

56884

Инв. № НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА 1-го Воен. Мед. Института

Принятъ 1906 г.

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.

Типо-Дитографія Бермана и Рабиновича. Исмайл. пр., 7. 1892.

1950

7 - ноя 1902

Докторскую диссертацию лекаря Бориса Сегали под заглавием: «Къ вопросу объ измененіяхъ, вызываемыхъ въ животномъ организмѣ ослабленными культурами бактерий сибирской язвы», было предать разрѣшается съ тѣмъ, чтобы, по отпечатаніи оной, было представлено въ Конференцію ИМПЕРАТОРСКОЙ Военно-Медицинской Академіи 500 экземпляровъ вл. С.-Петербургѣ. Января 11 дня 1892 года.

Ученый Секретарь *Лисиневъ.*

Переучет-60

Вопросъ о дѣйствіи на организмъ ослабленныхъ культуръ вообще, и сибирской язвы въ частности, имѣетъ несомнѣнно выдающееся значеніе, такъ какъ съ нимъ связанъ вопросъ о предохранительной прививкѣ и о восприимчивости къ заразнымъ заболѣваніямъ. Съ тѣхъ поръ какъ Pasteur <sup>1)</sup> показалъ, что ослабляя культуры бактерий куриной холеры и сибирской язвы и прививая этотъ ослабленный ядъ животному, можно вызвать невосприимчивость животного къ неослабленному яду, бактериологи занялись розыскиваніемъ причинъ этого явленія; но и въ настоящее время нельзя сказать, что вопросъ этотъ разрѣшенъ; уже одно существованіе многихъ гипотезъ указываетъ на то, что въ этой области много неустановившагося. — Моя работа касается одной стороны этого вопроса, именно, какое мѣстное дѣйствіе производитъ ослабленная культура бактерий сибирской язвы. Кожа есть та часть тѣла, чрезъ которую наичаще проникаетъ въ организмъ заразное начало; это есть также путь, чрезъ который мы вводимъ вакцину при предохранительной прививкѣ; поэтому мѣстные измѣненія, вызываемыя ими, могутъ служить подспорьемъ при объясненіи невосприимчивости. Для опытовъ взяты были бактерии сибирской язвы, какъ наиболѣе изученныя. Культура сибирской язвы любезно предоставлена была мнѣ приватъ-доцентомъ Н. В. Петровымъ, которому приношу благодарность, какъ за это, такъ и за указанія и совѣты,

*Лисиневъ*

5889

<sup>1)</sup> Comptes rendus XCI и XCII.

Харь. Гос. Универс.  
БАНКЪ ВА БІБЛІОТЕКА

которыми я пользовался в продолжении своей работы. Культура получена из карбункула человека, заразившегося от животного.

Посёвы на желатин<sup>1)</sup> и агар-агар<sup>2)</sup> дали характерный рост палочек сибирской язвы. Вирulentность культуры была испытана на кролике, которому было вприсунуто  $\frac{1}{2}$  правцовского шприца разжиженной желатинной культуры. Кролик пал на третьи сутки, при чем в крови найдены были палочки сибирской язвы; посёвы из крови и селезенки дали обильный рост палочек сибирской язвы. Далее сданы были посёвы на бульон<sup>3)</sup> в пробирки и приступлено к ослаблению.

По Flügge<sup>4)</sup>, способы ослабления бактерий можно разделить на две категории.

По первой из них бактерии культивируются в чуждых им условиях. Так бактерии, приспособленные к жизни в живом организме высших животных (streng oder obligat parasitischen Bacterien<sup>5)</sup>), будучи перенесены на мертвый питательный субстрат, теряют свою virulentность (рожистые коки, сапные палочки). Или же бактерии, способные жить и вне организма (facultative Parasiten), вводятся в такой организм, который представляет неблагоприятную среду для их развития; так палочки сибирской язвы, введенные в лимфатической мышечной лягушки, теряют свою силу; уже чрез 2—3 дня не действуют на кроликов, чрез 3—6 недельны и для мышей (Petruschky, Lubarsch и Мечников<sup>6)</sup>), Но Nuttall<sup>4)</sup> нашел чрез 16—17 дней еще virulentные

бациллы. Гораздо более важен второй способ искусственного ослабления бактерий. Он состоит в том, что на культуры действуют каким-нибудь вредно-действующим моментом: температурой различной силы, химическими веществами и т. п. Этот последний способ самый употребительный и им пользуются для приготовления ослабленных культур сибирской язвы. Наиболее известен способ действия повышенной температурой. Первый применивший ослабленные культуры для предохранительных прививок был Toussaint<sup>1)</sup>. Toussaint нагревал кровь сибиреязвенного животного до 55° С. в продолжении 10 минут и прививал ее животным. Он полагал, что при этом все бациллы погибают и приписывал предохранительное действие продуктам обмена бактерий. Но Pasteur показал, что эти способы не достигают полного ослабления, так как этой температурой не убиваются споры, из которых могут вырасти virulentные бациллы. Pasteur дал более верный способ достигнуть ослабления бактерий сибирской язвы<sup>2)</sup>.

Еще раньше Пастер<sup>3)</sup> нашел, что если предоставить культуру куриной холеры продолжительное время действию кислорода воздуха, то она теряет свою ядовитость. Применение этого способа к культурам сибирской язвы представлялось недостаточным, так как бактерии сибирской язвы дают споры, которые упорно противостоят вредно-действующим моментам. Предстояло найти такое средство, которое воспрепятствовало бы образованию спор. Pasteur вкорот<sup>4)</sup> нашел, что при t° более низкой, чем требуется для развития

<sup>1)</sup> Zeitschrift f. Hygiene T. IV, стр. 210.

<sup>2)</sup> Baumgarten. Lehrbuch der pathologischen Mykologie, стр. 66.

<sup>3)</sup> Мечников. Virchow's Archiv XCVII, Petruschky—Untersuchungen über die Immunität des Frosches gegen Milzbrand. Ziegler's Beiträge T. 3. Lubarsch. Fortschritte d. Medicin 1888 № 4.

<sup>4)</sup> Zeitschrift f. Hygiene T. IV стр. 360.

<sup>1)</sup> De l'immunité pour le charbon à la suite d'inoculation preventives. Comptes rendus T. XCI.

<sup>2)</sup> Comptes rendus T. XCII.—Chamberland. Le charbon et la vaccination charbonneuse стр. 107—114.

бактерий, т. е.  $16^{\circ}$ , бактерии не дают спор, то-же самое бывает и при температурѣ болѣе высокой. Въ осредненномъ бульонѣ бактерии не развиваются при температурѣ болѣе  $45^{\circ}$ , при  $t^{\circ}$ -же  $42^{\circ}$ — $43^{\circ}$  размножаются хорошо, но при этомъ условия споры ужь не образуются.—Если оставить культуры при этой температурѣ при доступѣ воздуха, то, по словамъ Pasteur'a, послѣ мѣсячнаго стоянія культура мертва, т. е., перенесенная въ свѣжій бульонъ, не даетъ въ немъ роста; до этого же (даже накануне!) ростъ на свѣжемъ бульонѣ возможенъ, но при этомъ замѣчается то измѣненіе въ бактеріяхъ, что ядовитость ихъ уменьшается, и тѣмъ значительнѣе, чѣмъ дольше подвергались дѣйствію означенной температуры. Причиной ослабленія Pasteur считалъ, какъ и при куриной холерѣ, кислородъ воздуха.—Болѣе подробно разобрали этотъ вопросъ Koch, Gaffky и Loeffler <sup>1)</sup>. Въ своихъ сообщеніяхъ Пастеръ не останавливается на различныхъ подробностяхъ при манипуляціяхъ съ цѣлью ослабленія. Такъ онъ не сообщаетъ, въ какихъ сосудахъ онъ держалъ культуру, сколько жидкости берется въ каждомъ сосудѣ и т. п. Названные авторы повторили опыты Pasteur'a, при этомъ оказались значительныя колебанія въ силѣ полученныхъ такимъ образомъ культуръ. Для приготовления культуръ они брали куриный бульонъ въ эрленмейеровскихъ колбочкахъ въ количествѣ 20 к. с.; колбочки засѣвались кровью животнаго, павшаго отъ сибирской язвы, и затѣмъ ставились въ термостатъ при  $t^{\circ}$   $42^{\circ}$ — $43^{\circ}$ . Въ первыхъ опытахъ уже черезъ 17 дней было достигнуто полное ослабленіе, т. е. культура была безвредна для мышей. При дальнѣйшихъ опытахъ по-

<sup>1)</sup> Experimentelle Studien über die künstliche Abschwächung der Milzbrandbacillen und Milzbrandinfection durch Fütterung. Mittheilungen aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte, Bd. II.

лучилось странное явленіе: колбочки съ культурами, находившимися при однихъ и тѣхъ же условіяхъ, показывали, однако, различную степень ядовитости: такъ, послѣ 6 дневнаго стоянія въ термостатѣ культура убивала морскихъ свинокъ черезъ 5—6 дней, а послѣ 7 дней—обѣ свинки здоровы; между тѣмъ, какъ послѣ 14 дневнаго стоянія культура убивала свинокъ черезъ 2 дня (вирулентность какъ будто усилилась). Изъ дальнѣйшихъ наблюденій Кохъ и его сотрудники пришли къ заключенію, что причиной такого неравномернаго ослабленія служитъ колебаніе температуры въ термостатѣ. Мало того, даже разница въ температурѣ на различной высотѣ термостата не остается безъ вліянія на ослабленіе; этимъ послѣднимъ обстоятельствомъ объясняется вышеупомянутый фактъ, что колбочки, находившіяся при однихъ и тѣхъ же условіяхъ, показывали различную степень ядовитости. Наблюдая тщательно за постоянствомъ температуры въ термостатѣ, они не замѣчали такого колебанія въ ослабленіи ядовитости. Кроме того, они показали, что безразлично, держать-ли бактерии все время при  $t^{\circ}$   $42^{\circ}$ — $43^{\circ}$  въ одномъ и томъ-же бульонѣ или-же переносить въ свѣжій бульонъ, стоящій при той-же температурѣ. Такимъ образомъ, можно было избѣгать зараженія культуры при частыхъ открываніяхъ колбочекъ для контрольныхъ опытовъ. Далѣе, ставя такимъ образомъ зараженный бульонъ при менѣе высокой температурѣ ( $t^{\circ}$   $35^{\circ}$ ), можно было сохранить культуру опредѣленной силы. Кроме того, авторы эти показали, что въ дѣлѣ ослабленія даже десятыя доли градуса имѣютъ значеніе; такъ, въ термостатѣ съ  $t^{\circ}$   $42^{\circ}$ , 8 культура черезъ 6 дней не убиваетъ кроликовъ и морскихъ свинокъ, при  $t^{\circ}$  же  $42,6^{\circ}$  это ослабленіе достигается только черезъ 10 дней; при этой-же температурѣ черезъ 20 дней культура дѣйстви-

тлена только для мышей, а при более продолжительном действии и на мышь перестает действовать. Они приходят к заключению, в противоположность Pasteur'у, что кислород в деле ослабления не играет никакой роли и что ослабление исключительно зависит от действия повышенной температуры, отчасти также и от накопления продуктов обмена бактерий. В последнее время, однако, Roux <sup>1)</sup> доказал, что в ослаблении играет роль и кислород воздуха; по его исследованиям, споры сибирской язвы, нагретые до 70° в присутствии воздуха, не давали роста, тогда как такие же споры, подвергнутые действию той же температуры в отсутствии воздуха давали обильный рост через 24 часа. — Chauveau <sup>2)</sup> несколько видовым способом Pasteur'a. Он сначала тоже подвергает культуры действию t° 42—43°; через 20 часов колбы вынимаются и ставятся в термостат при t° 47° в продолжении 1—2—3—4 часов, соответственно требуемой степени ослабления. — Культуры, подвергнутые действию 47° в продолжении 1 часа (после предварительного действия t° 42—43°), убивает еще морских свинок, но смерть наступает несколько позже (позже, чем через 48 часов), после 2-х часового действия t° 47° убивает некоторых морских свинок (?), а после 3 часового действия — все свинки остаются живыми. Chauveau и Вознесенский <sup>3)</sup> показали, что ослабление можно достигнуть, действуя повышенным давлением кислорода. Давление в 3—13 атмосфер уменьшает вирулентность, а давление в 15—20 атмосфер совершенно прекращает их рост и окончательно убивает. При более высокой температуре требуется меньшее давле-

<sup>1)</sup> Annales de l'Institute Pasteur 1888, № 8.

<sup>2)</sup> Comptes rendus T. XCVI.

<sup>3)</sup> Comptes rendus T. XCVIII.

ние: при 42—43° давление в 3—6 атмосфер ослабляет их рост и уменьшает их вирулентность. — Ослабление можно достигнуть также, действуя различного рода химическими веществами. Chamberland и Roux <sup>1)</sup> культивировали бактерии в бульон, содержащем карболовую кислоту (на 600—800 частей бульона одну часть карболовой кислоты); при этом условия бактерии размножаются, но не дают спор; через 20 дней эти культуры не действовали на морских свинок. Ослабление можно достигнуть и помощью двухром-кислого кали; таким способом ослабленная культура отличается тем, что не действует на морских свинок и кроликов, но может убить овец (или, по крайней мере вызвать сильное заболванье), между тем, как культура, ослабленная действием t° 42—43° до той степени, что не убивает овец, действует, однако, еще на кроликов и свинок. Те же авторы показали <sup>2)</sup>, что можно ослабить вирулентность бактерий, действуя на споры сѣрной кислотой. Споры вводятся в закрытые трубки с 2% сѣрной кислотой и ставятся при t° 35°. Каждые два дня маленькия количества этих спор заставляются на бульон. Через 8—10 дней споры настолько ослабляются, что приготовленные из них культуры не действуют на кроликов и морских свинок. При этом авторы указывают на тот страшный факт, что те культуры, которые не убивают кроликов и свинок, действуют еще на овец (из 10 умерли 7 от привития культуры). — Наконец, Мечников <sup>3)</sup> показал, что ослабление можно достигнуть, культивируя бактерии в крови овец, сделанных невосприимчивыми.

<sup>1)</sup> Comptes rendus T. XCVI.

<sup>2)</sup> Comptes rendus XCVI. Sur l'attenuation de la bacterie charbonneuse et des ses germes sous l'influence des substances antiseptiques.

<sup>3)</sup> Annales de l'Institute Pasteur 1887 № 1.

Что касается морфологии и биологии ослабленных культур, то первые исследователи мало на это обратили внимания, и только Смирнов показал, что при ослаблении бактерии подвергаются глубоким изменениям в своих жизненных свойствах. Еще Rastear<sup>1)</sup> заметил, что при действии  $t^{\circ}$  меньшей  $16^{\circ}$  бактерии принимают неправильную форму: грушевидную, шарообразную; то-же самое и при  $t^{\circ}$   $42-43^{\circ}$ ; но эти формы исчезают при переносе на новую почву. Овь заметил, кроме того, что нити ослабленных культур в бульоне короче и при взбалтывании легче распределяются в жидкости, чем вирулентныя, но это различие исчезает при повторных пересадках на новую почву. Koch, Gaffky и Loeffler<sup>2)</sup> тоже не признают никаких морфологических и биологических особенностей за ослабленными культурами: форма их не изменена, палочки неподвижны; они образуют длинные нити и в них блестящя овалныя споры. В одномъ случаѣ при посѣвѣ на желатинную пластинку замѣчалась разница в ростѣ отъ вирулентной: колоніи были в общемъ меньше, нити короткія; при микроскопическомъ исследованіи найдены были изменения в формѣ: на концахъ ихъ вздутія, контуры ихъ неясныя. Но все эти отступления отъ нормальнаго замѣтны были только в первыхъ генераціяхъ; при дальнѣйшихъ пересадкахъ на новую почву эти особенности исчезли. Авторы предполагаютъ, что такой ненормальный ростъ вначалѣ произошелъ вслѣдствіе того, что на пластинку были перенесены изъ бульонной культуры продукты метаморфоза, которые и были причиною ослабленнаго роста на первой пластинкѣ. — Chauveau<sup>3)</sup> говоритъ, что ослабле-

<sup>1)</sup> Л. с.

<sup>2)</sup> Л. с.

<sup>3)</sup> Comptes rendus LXVI p. 612.

ніе бактерий помощью высокой температуры не производитъ никакихъ измененийъ въ ихъ жизненныхъ свойствахъ и способности размножаться; перенесенныя изъ  $t^{\circ}$   $47^{\circ}$  на свѣжій бульонъ при  $t^{\circ}$   $32-35^{\circ}$ , бактерии даютъ нормальный ростъ. Тѣмъ не менѣе вначалѣ, по его словамъ, замѣчается разница въ быстротѣ роста культуръ различной степени ослабленности. Если ослабленныя культуры, приготовленныя по его способу, поставить въ термостатъ съ  $t^{\circ}$   $32-38^{\circ}$ , то чрезъ 8 часовъ замѣчается слѣдующее: культуры, подвергавшіяся действию  $t^{\circ}$  въ  $47^{\circ}$  впродолженіи одного часа, даютъ значительную муть; тѣ культуры, которыя подвергались 2-хъ часовому действию означенной температуры, — меньшую; еще меньшую муть даютъ культуры, которыя находились три часа при  $t^{\circ}$   $47^{\circ}$ . Но эта разница только временная и чрезъ нѣсколько дней совершенно сглаживается. — Тѣмъ не менѣе эти культуры по своей ядовитости были равносильны. На этомъ основаніи Chauveau приходитъ къ заключенію, что высокая температура вліяетъ только на изменение вирулентности. — Такимъ образомъ, первые исследователи единственную разницу между вирулентными и ослабленными культурами видѣли въ различной степени ядовитости. Но въ виду того, что вирулентность есть тоже одно изъ жизненныхъ проявленій бактерий, и притомъ одно изъ самыхъ важныхъ, слѣдуетъ ожидать, что здѣсь идетъ дѣло о болѣе глубокихъ измененияхъ, о перерожденіи протоплазмы, которое должно проявиться и въ другихъ свойствахъ ослабленныхъ бактерий (Fraenkel<sup>1)</sup>). Но это предположеніе, по словамъ Fraenkel'я, оправдывается только въ очень ограниченныхъ размѣрахъ. Ослабленныя бактерии имѣютъ тотъ-же видъ, какъ и вирулентныя; ростъ ихъ на пластин-

<sup>1)</sup> Grundriss der Bakterienkunde p. 181.

какъ и въ пробиркахъ (уколѣхъ) ничѣмъ не отличается отъ вирулентныхъ. Единственная разница—это та, что ослабленныя культуры растутъ въ организмѣ животныхъ въ видѣ длинныхъ нитей, что служить признакомъ ослабленной жизненной энергіи, вирулентныя же—въ видѣ отдѣльныхъ члениковъ. —Что измѣненія въ ослабленныхъ бактеріяхъ не ограничиваются только лишеніемъ ихъ вирулентности, но касается и другихъ жизненныхъ проявленій, доказано точными изслѣдованіями Смирнова <sup>1)</sup>. Онѣ показали, что, вмѣстѣ съ ослабленіемъ вирулентности, уменьшается и жизненная энергія бактерій, что выражается съ одной стороны ослабленной способностью къ размноженію, съ другой стороны—меньшимъ противодѣйствіемъ вредно-дѣйствующимъ моментамъ. —Если въ три колбочки, содержащія 20 к. с. бульона, сдѣлать посѣвы изъ вирулентной культуры и 2-хъ различной степени ослабленныхъ культуръ (premier и deuxième vaccin Pasteur'a, изъ которыхъ первая сильнѣе ослабленная—болѣе 20 дней подвергалась дѣйствию t° 42—43°; вторая—deuxième vaccine—менѣе ослабленная; обѣ эти культуры употребляются Pasteur'омъ для предохранительныхъ прививокъ) и поставить въ термостатъ при t° 35°, то по прошествіи 24 часовъ замѣчается рѣзкая разница въ культурахъ. Въ то время, какъ въ колбѣ съ вирулентной культурой замѣчаются густыя хлопья на днѣ сосуда, въ сосудѣ съ deuxième vaccin слой на днѣ гораздо менѣе густой и состоитъ изъ маленькихъ хлопьевъ; въ колбѣ съ premier vaccin на днѣ замѣчается тоненькій бѣловатый осадокъ безъ образованія хлопьевъ; при встряхиваніи сосуда получается равномерная муть. При зараженіи 10% желатинны уколѣхъ тоже замѣчается рѣзкое замедленіе роста; никогда не получается

<sup>1)</sup> Ueber das Wesen der Abschwächung pathogener Bacterien—Zeitschrift f. Hygiene T. IV p. 231. и др.

отъ ослабленныхъ культуръ такой сильный ростъ, какъ отъ вирулентныхъ; хотя тоже являются древоидныя разбѣтвленія, но только при болѣе высокой t°, когда начинается разжиженіе желативы; ослабленныя культуры, слѣдовательно, оказываются чувствительными къ большому содержанию желативы (большой твердости субстрата). Можно также констатировать разницу въ ростѣ на коcosмъ агара: ослабленныя культуры (особенно 30—35 дневныя) никогда даже чрезъ продолжительное время, не даютъ такого сильнаго вѣтеса, какъ вирулентныя. —Далѣе Смирновъ старался количественно опредѣлить разницу въ быстротѣ роста ослабленныхъ культуръ, вычисляя количество колоній, которое каждая изъ нихъ даетъ, сравнительно съ вирулентными. На основаніи этихъ вычисленій можно заключить о дѣйствительно существующемъ ослабленіи роста ослабленныхъ культуръ, но они не даютъ абсолютныхъ данныхъ для сравненія роста различной степени ослабленныхъ культуръ. Большее значеніе для сравненія различно ослабленныхъ культуръ Смирновъ придаетъ методу непосредственнаго измѣренія діаметра отдѣльныхъ колоній на пластинкахъ; такъ, изъ его измѣреній яствуетъ, что средній діаметръ колоній отъ культуры 16—18 дневной ослабленной въ два раза меньше, чѣмъ отъ вирулентной, а отъ 35-дневной—въ 4 раза меньше. Другое отличіе ослабленныхъ культуръ, по Смирнову, состоитъ въ томъ, что они оказываютъ болѣе слабое противодѣйствіе вліянію антисептическихъ веществъ. Опыты были поставлены такимъ образомъ, что споры культивировались въ желатинѣ, къ которой прибавлялись различныя количества карболовой и соляной кислоты;—другой рядъ опытовъ состоялъ въ томъ, что споры вводились въ растворъ карболовой или соляной кислоты; по прошествіи известнаго времени споры оттуда пере-

носились в желатину, где наблюдался их рост. На основании этих опытов, Смирнов приходит к заключению, что чувствительность бактерий къ дезинфицирующимъ веществамъ растетъ пропорціонально ихъ степени ослабленія. Но, на основаніи приводимыхъ имъ таблицъ такого заключенія дѣлать нельзя; изъ нихъ только видно, что въ этомъ отношеніи существуютъ рѣзкая разница между вирулентными и ослабленными культурами, но не между послѣдними. Въ нѣкоторыхъ таблицахъ видно даже какъ бы противорѣчіе. Такъ, въ таблицѣ IV <sup>1)</sup> (2% соляная кислота) культура, къ которой прибавлено 6 капель 2% раствора соляной кислоты, чрезъ 16 дн не даетъ роста, а отъ прибавленія 8 капель — ростъ только замедляется (сильно); въ таблицѣ V приводится ростъ споръ послѣ пребыванія въ 5% карболовой кислотѣ; между прочимъ 18 дневная ослабленная культура, послѣ 7 дневнаго пребыванія въ 5% карболовой кислотѣ, не даетъ роста, а 30-дневная растетъ, хотя очень медленно и очень слабо. — Больше точную разницу въ морфологіи и биологіи ослабленныхъ культуръ старается проводить Гамалѣй <sup>2)</sup>. Онъ приготавливаетъ предохранительную вакцину по способу Chamberland'a и Roux помощью прибавленія двухромовкислаго кали, при чемъ замѣтилъ въ культурахъ нѣкоторыя особенности, по которымъ онъ и опредѣляетъ степень ослабленія. Макроскопически разница въ культурахъ не замѣтна, только ростъ ихъ нѣсколько замедленъ, подобно съ количествомъ прибавленнаго двухромовкислаго кали. Микроскопическое же изслѣдованіе показываетъ присутствіе особахъ формъ бациллъ, не встречающихся въ вирулентныхъ культурахъ. Кромѣ инво-

люціонныхъ формъ, которыя встрѣчаются и въ вирулентныхъ культурахъ, Гамалѣй различаетъ три формы измѣненныхъ палочекъ: 1) палочки, уменьшенная во всѣхъ своихъ размѣрахъ; онѣ короче и тоньше нормальныхъ; концы ихъ не означиваются подъ прямымъ угломъ, но заострены или зазубрены; 2) другая форма образуется вслѣдствіе распадненія палочекъ; отдѣльныя частички распавшихся палочекъ вздуваются, получаютъ видъ большихъ кокковъ. Эту форму можно легко воспроизвести, дѣйствуя на нормальныя бациллы желудочнымъ сокомъ. Наконецъ, третья форма представляетъ палочки, окруженныя оболочкой, которая въ 2—3 раза превышаетъ ширину нормальной палочки; эта оболочка сильно окрашивается анилиновыми красками, почему палочка, лежащая внутри, съ трудомъ дѣлается замѣтной. Если изъ этихъ культуръ дѣлать посѣвы въ свѣжей бульонъ, то при 35° получаютъ типичскіе хлопья, какъ въ вирулентной культурѣ, только хлопья отличаются тѣмъ, что они тоньше; въ очень же ослабленныхъ культурахъ почти совсѣмъ отсутствуютъ хлопья, муть въ бульонѣ равномерная. При обыкновенной t° развитіе ихъ идетъ очень медленно. При микроскопическомъ изслѣдованіи находятъ, что вторая и третья форма измѣненныхъ палочекъ исчезли, осталась только первая форма, уменьшенная во всѣхъ размѣрахъ; кромѣ величинны, эти палочки отличаются отъ вирулентныхъ закругленными концами. Уменьшеніе въ величинѣ идетъ, по Гамалѣю, пропорціонально степени ослабленія, такъ что о степени ослабленія можно судить по величинѣ бациллы. Онъ отличаетъ двѣ степени ослабленія (его premier et deuxième vaccin) и самымъ важнымъ ихъ отличіемъ отъ вирулентныхъ культуръ онъ считаетъ величину палочки. Послѣ тщательныхъ измѣреній онъ пришелъ къ заключенію, что premier vaccin состоитъ изъ

<sup>1)</sup> L. с. стр. 254.

<sup>2)</sup> Etude sur la vaccination charbonneuse. Annales de l'institute Pasteur. 1888, № 10.



палочек вдвое тоньше, чѣмъ нормальныя; въ деижіе casein палочки имѣютъ ширину равную  $\frac{3}{4}$  нормальной. Если этими культурами заразить животное (мышь) и сдѣлать посѣвы изъ органовъ животного, то такимъ образомъ полученныя культуры не показываютъ замедленія въ ростѣ (на что указываетъ Смирновъ и что послѣдній считаетъ важнымъ признакомъ ослабленія). Гамалѣй указываетъ на другой отличительный признакъ; именно, отношеніе этихъ культуръ къ молоку. Вирулентныя культуры, по Гамалѣю, свертываютъ молоко (при 35°) на 3 день, ослабленныя же чрезъ 10—15 дней и то въ незначительной степени.

Изъ всего вышесказаннаго мы должны заключить, что на основаніи морфологическихъ и биологическихъ особенностей мы не можемъ судить о степени ослабленія. Какъ мы видѣли, первые изслѣдователи не признавали никакой видимой разницы между жизненными свойствами ослабленныхъ и вирулентныхъ культуръ; единственнымъ критеріумомъ для нихъ служила вирулентность. Изслѣдованія Смирнова несомнѣнно доказали, что ослабленіе производитъ глубокія измѣненія въ жизненныхъ свойствахъ бактерій и Flügge<sup>1)</sup>, на основаніи его изслѣдованій, считаетъ быстроту роста вакцины и ея отношеніе къ известнымъ дезинфицирующимъ веществамъ чувствительнымъ реактивомъ для опредѣленія степени ослабленія. Но самъ Смирновъ не придаетъ „абсолютнаго значенія“ тѣмъ цифрамъ, которыя имъ получены при опредѣленіи быстроты роста различно ослабленныхъ культуръ; эти цифры только показываютъ разницу между вирулентными и ослабленными культурами. Болѣе данныхъ даетъ другой его методъ, сравненіе роста различныхъ культуръ при одновременномъ

дѣйствіи антисептическихъ веществъ. Но, какъ мы видѣли выше, и здѣсь встрѣчаются противорѣчія, такъ что и онъ абсолютнаго значенія имѣть не можетъ. Что разница въ ростѣ не всегда связана съ различіемъ вирулентности, доказываетъ вышеприведенный случай Chauveau, гдѣ три культуры, подвергавшіяся разное время дѣйствію t° 47° и показывавшія различный ростъ, тѣмъ не менѣе обладали одинаковой вирулентностью. Lubarsch<sup>2)</sup> говоритъ, что измѣненія въ формѣ бацилл, ея способности окрашиванія и т. п. указываютъ на ея ненормальное состояніе, но не на степень вирулентности. Гамалѣй старается проводить рѣзкую морфологическую разницу между ослабленными культурами, но его способъ не точный, такъ какъ даетъ только приблизительныя данныя. — Для сужденія, о степени ослабленія, мы не можемъ пользоваться морфологическими и биологическими особенностями ослабленныхъ культуръ; единственнымъ критеріумомъ можетъ служить вирулентность, т. е. дѣйствіе данной культуры на извѣстнаго рода животное. Pasteur<sup>3)</sup> этимъ способомъ пользовался при опредѣленіи степени ослабленія. По его указаніямъ, при дѣйствіи на вирулентныя культуры t° 42—43° происходитъ постепенное ослабленіе ядовитости ея; чрезъ 8 дней культура безвредна для овецъ и кроликовъ, чрезъ 12 дней взрослыя морскія свинки не убиваются этой культурой; чрезъ 30 дней взрослыя мыши противустоятъ ея дѣйствію; при дальнѣйшемъ ослабленіи культура перестаетъ дѣйствовать и на молодыхъ мышей, животныхъ чрезвычайно чувствительныхъ къ сибирской язвѣ. Такимъ образомъ, по Pasteur'у, по мѣрѣ дѣйствія на

<sup>1)</sup> Ueber die bacterienvernichtende Eigenschaften des Blutes und ihre Beziehung zur Immunität—Centralblatt f. Bacteriologie 1889 № 18 u. 20.

<sup>2)</sup> L. c.

<sup>3)</sup> L. c. стр. 115.

культуру повышенной температуры (и кислорода), происходит довольно равномерное убывание адвонитости, при чем о степени ослабления довольно правильно можно судить, испытывая действие культуры на известного вида и возраста животное. Исследования Коха показали однако, что если держать  $t^{\circ}$  на высоте  $42^{\circ}$ — $43^{\circ}$ , то такой правильности не замечаем. Так, в его первых опытах <sup>1)</sup> 18, 22 и 24 дневны ослабленные культуры на мышей уже не действовали, между тем 20 дневны убили обих мышей, употребленных для опыта; в другом случае, приведенном выше, тоже заметно было еще большее колебание (после 14 дневного действия в  $t^{\circ}$   $42-43^{\circ}$  культура оказалась сильнее по действию, чем после 6—7 дневного). Кох указывает также <sup>2)</sup> на то, что вакцины, приготовленные самим Pasteur'ом и представляющие собою двѣ различной степени ослабленные культуры, не всегда обладают одним и тем же действием. Так, в одном случае его premier vaccin (т. е. культура подвергавшаяся действию  $t^{\circ}$   $42-43^{\circ}$  в продолжении болѣе 20 дней) не убивала мышей, в другом случае такая же вакцина убивала взрослых кроликов. Тоже самое замѣтил и Kitt <sup>3)</sup>: отъ первой вакцины изъ 5 мышей погибла одна, а отъ второй вакцины 1 мышь изъ 5 осталась в живых, между тем какъ всѣ свинки погибли. Какъ мы видѣли выше, причиной такихъ колебаний вирулентности служитъ колебание температуры в термостатѣ; чемъ температура ближе подходит къ  $43^{\circ}$ , темъ скорѣе достигается ослабление. После 20 дневного действия  $t^{\circ}$   $42^{\circ}$  должно происходить полное ослабление вирулентности (отрицательный результат,

<sup>1)</sup> L. c.

<sup>2)</sup> Ueber Milzbrandimpfung стр. 17.

<sup>3)</sup> Werth und Unwerth der Schutzimpfung gegen Thierseuchen, стр. 112.

полученный Кохомъ в одномъ изъ его опытовъ, гдѣ после 24 дневного действия  $t^{\circ}$   $42^{\circ}$ , культура еще убивала мышей, онъ объясняетъ тѣмъ, что въ концѣ опыта термостатъ имѣлъ меньшую температуру, чемъ вначалѣ <sup>1)</sup>). Такимъ образомъ при действиіи на вирулентныя культуры температуры известной силы и продолжительности происходитъ изменение въ силу адвонитости культуръ, которое выражается тѣмъ, что постепенно теряется действие на известного рода животномъ, сначала на овецъ и кроликовъ, затѣмъ морскихъ свинокъ (сначала взрослыхъ, потомъ молодыхъ), мыши отъ этой культуры еще погибаютъ (мышиная сибирская язва, Mausmilzbrand — Koch); наконецъ прекращается действие и на мышей. Хотя всѣ эти данныя слѣдуютъ изъ точно поставленныхъ опытовъ, тѣмъ не менѣе часто бываютъ необъяснимыя колебания и отступленія отъ этого правила. Поэтому Кохъ заключаетъ свой трудъ тѣмъ, что при выборѣ ослабленныхъ культуръ для предохранительныхъ прививокъ необходимо каждый разъ испробовать на животныхъ, иначе могутъ произойти неожиданныя потери. Chamberland и Roux тоже указываютъ на необходимость передъ прививаніемъ испытывать на животныхъ вирулентность приготовленной вакцины.

При изученіи действия бактерий на организмъ весьма важенъ вопросъ объ отношеніи ихъ къ красящимъ веществамъ. Какъ известно, вирулентныя бациллы сибирской язвы принадлежатъ къ самымъ неперихотливымъ; они окрашиваются одинаково хорошо всеми существующими способами, даже карминомъ, гематоксилиномъ. Что касается ослабленныхъ культуръ, то на этотъ счетъ въ литературѣ существуетъ мало данныхъ. Въ виду того, что какъ теперь доказано, ослабление бациллъ производить изменение въ ихъ протоплазмѣ, особѣе

<sup>1)</sup> Mittheil. et cet. Bd. II стр. 159.



перерождение (Entartung, Fraenkel), то à priori слѣдуетъ ожидать, что они будутъ относиться къ красящимъ веществамъ иначе, чѣмъ вирулентныя; въ этомъ отношеніи они приближаются къ перерожденнымъ формамъ (инволюционнымъ), которыя отличаются своею слабою способностью окрашиваться. На счетъ окрашиванія послѣднихъ существуетъ много указаній. По Braem'у <sup>1)</sup>, при окрашиваніи палочекъ сибирской язвы на покрывательныхъ стеклышкахъ по способу Gram'a, получается неравнобѣрный видъ палочекъ, онѣ представляются зернистыми, какъ бы распавшимися на отдѣльныя, неравнобѣрныя частички; только немногія палочки получаютъ равномерное синевагое окрашиваніе; тоже самое утверждаетъ и Fraenkel <sup>2)</sup>. Между тѣмъ, другіе авторы признаютъ преимущества Грамовскаго метода при окрашиваніи палочекъ въ тканяхъ. Baumgarten <sup>3)</sup> объясняетъ это противорѣчіе тѣмъ, что ткани до обработки красящими веществами подвергаются дѣйствию абсолютнаго алкоголя, который дѣлаетъ протоплазму палочекъ устойчивыми противъ извлекающаго краску дѣйствія йода. Если покрывное стеклышко до окрашиванія опустить въ алкоголь, то при примѣненіи Грамовскаго способа получается равномерно синее окрашиваніе.—Мечниковъ <sup>4)</sup> указываетъ на то, что старый водный растворъ везувины имѣетъ способность окрашивать только мертвыя бациллы, оставляя неокрашенными живыя и лейкоциты. Franck <sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Untersuchungen über die Degenerationserscheinungen der pathogenen Bacterien im destillirten Wasser. Ziegler's Beiträge T. VII.

<sup>2)</sup> Grundriss d. Bacterienkunde стр. 283.

<sup>3)</sup> Вь ставѣ Braem'a—привѣзаніе на стр. 35.

<sup>4)</sup> Theorie des phagocytes. Annales de l'Institute Pasteur. 87, T. I. стр. 325.

<sup>5)</sup> Der Untergang d. Milzbrand im Thierkörper. Centralblatt f. Bacteriologie 1889, стр. 739.

употребляеть для окрашиванія мышьяковистый фуксинъ (Magentaoth); онъ считаетъ Грамовскій способъ непригоднымъ для окрашиванія палочекъ сибирской язвы; въ нѣкоторыхъ случаяхъ (у человѣка) ему удалось открыть палочки самыми простыми способами окрашиванія, въ то время, какъ Грамовскій методъ давалъ отрицательный результатъ.—Bitter <sup>1)</sup>, напротивъ, признаетъ несомнѣнныя преимущества за Грамовскимъ способомъ при окрашиваніи перерожденныхъ и ослабленныхъ (premier vaccin) бациллъ предъ всѣми другими способами; этимъ именно способомъ ему удавалось найти бациллы въ такихъ случаяхъ, гдѣ другими методами окрашиванія невозможно было вовсе или съ трудомъ доказать ихъ присутствіе. Petruschky <sup>2)</sup> видѣлъ хорошіе результаты отъ окрашиванія бациллъ метиленовой синькой, везувиномъ. Метиленовую синьку и Лефферловъ растворъ примѣняли Bitter <sup>3)</sup> и Nuttall <sup>4)</sup>. Гамалій <sup>5)</sup> въ своихъ опытахъ съ ослабленными культурами пользовался способомъ Kühne (анилинъ-генціанъ violetъ, Грамовъ растворъ, обезвѣчиваніе анилиновымъ масломъ. Buchner <sup>6)</sup>) примѣняетъ Грамовскій способъ съ послѣдовательнымъ окрашиваніемъ везувиномъ; тогда мертвыя бациллы принимаютъ бурое окрашиваніе.—

Патолого-анатомическія измѣненія, вызываемыя ослабленными культурами, стали изучаться только въ послѣднее время. Точнасть послѣ открытія замѣчательнаго дѣйствія ослабленныхъ культуръ, именно, что прививка ихъ можетъ вызвать невосприимчивость къ зараженію

<sup>1)</sup> Zeitschrift f. Hygiene T. IV стр. 311.

<sup>2)</sup> Zeitschrift f. Hyg. т. VII.

<sup>3)</sup> L. c.

<sup>4)</sup> Ibidem.

<sup>5)</sup> Annales de l'inst. Past. № 10.

<sup>6)</sup> Emmerich-Archiv f. Hygiene стр. 483.

неослабленным ядомъ, вниманіе всѣхъ было обращено на практическую сторону этого вопроса: дѣйствительно ли прививка ослабленныхъ культуръ вызываетъ иммунитетъ. На мѣстныхъ измѣненія мало обращали вниманія. При предохранительныхъ прививкахъ довольно часто были констатированы макроскопическихъ измѣненій. У Chamberland'a <sup>1)</sup> упоминается, что въ нѣкоторыхъ случаяхъ при предохранительныхъ прививкахъ, особенно послѣ второй вакцины, замѣчается довольно часто легкой отекъ на мѣстѣ прививки, который, однако, скоро исчезаетъ. Kech, Gaffky и Loeffler <sup>2)</sup> у своихъ привитыхъ овецъ не замѣчали никакихъ мѣстныхъ измѣненій или ничтожныхъ. Kitt <sup>3)</sup> тоже не замѣчалъ никакихъ мѣстныхъ измѣненій ни у крупныхъ животныхъ, ни у мелкихъ (кролики, морскія свинки, мыши). Гамалѣй <sup>4)</sup>, пригнѣя свои вакцины, не замѣчалъ въ большинствѣ случаевъ никакихъ макроскопическихъ измѣненій (только въ одномъ случаѣ замѣчалась отечность и уплотненіе кожи на мѣстѣ прививки; при прививкѣ второй вакцины замѣчалась болѣе часто мѣстная реакція: уплотненіе кожи, гипермія, отечность; макроскопическаго изслѣдованія мѣста прививки не было сдѣлано). У Bitter'a <sup>5)</sup> при прививкѣ первой вакцины кромѣ красноты ничего не замѣчалось; послѣ вырыскиванія второй вакцины въ одномъ случаѣ образовался маленький, твердый, величиною въ горошину узелокъ, который оказался маленькимъ абсцессомъ. Г-жа Мечникова <sup>6)</sup> при прививкѣ первой

<sup>1)</sup> Le vaccin et la vaccination charbonneuse стр. 188.

<sup>2)</sup> Л. с.

<sup>3)</sup> Л. с.

<sup>4)</sup> Л. с.

<sup>5)</sup> Л. с.

<sup>6)</sup> Annales de l'institute Pasteur 1891, № 3. Contribution à l'étude de la vaccination charbonneuse.

вакцины замѣчала гиперемію только въ одномъ случаѣ; тоже самое и при примѣненіи второй вакцины. Микроскопическія измѣненія, вызываемыя ослабленными культурами, первый изслѣдовалъ Мечниковъ <sup>1)</sup>; онъ вводилъ подъ кожу кролику ослабленную культуру, заключенную въ стеклянную трубочку, и тамъ разбивалъ послѣднюю; чрезъ 12—15 часовъ замѣчалось на мѣстѣ введенія культуры образованіе гнойнаго экссудата; въ гноѣ масса лейкоцитовъ, содержащихъ бактеріи, распавшіяся на мелкія зернышки; бациллы имѣютъ заостренныя концы. Кролику подѣ кожу одного уха онъ ввелъ вирулентную культуру, а на противоположной сторонѣ — ослабленную культуру; черезъ 16—17 часовъ замѣчалось слѣдующее: на ухѣ, гдѣ привита была вирулентная культура, никакихъ макроскопическихъ измѣненій, на другомъ же ухѣ, гдѣ была введена ослабленная, — опуханіе кожи. При уколтъ изъ перваго выступила капля крови, въ которой кромѣ красныхъ кровяныхъ тѣлецъ находились многіе лейкоциты, не содержащіе бактерій; изъ другаго уха — капля гноя, въ которой мало свободныхъ бактерій, но большіе лежащихъ въ лейкоцитахъ. Christmas-Dircking-Holmfeld <sup>2)</sup> изслѣдовалъ мѣстныя измѣненія, которыя происходятъ на мѣстѣ прививки патогенныхъ микроорганизмовъ. Онъ экспериментировалъ надъ животными, имѣющими различную восприимчивость къ сибирской язвѣ, а также изучалъ мѣстныя измѣненія, которыя происходятъ у одного и того-же животнаго при прививкѣ вирулентныхъ и ослабленныхъ культуръ. Его опыты состояли въ слѣдующемъ: въ кожѣ

<sup>1)</sup> Beziehung d. Phagocytose zur Milzbrand. Wirochow's Archiv т. 97, также Annales de l'institute Pasteur 1887, № 7. Sur la lutte des cellules de l'organisme contre l'invasion des microbes.

<sup>2)</sup> Ueber Immunität und Phagocytose. Fortschritte d. Medicin 1887, Bd. V, № 13.

животного дѣлался маленькій кармашекъ (при соблюденіи, конечно, всевозможныхъ антисептическихъ предосторожностей) и въ него помѣщались различной силы культуры. Черезъ 24 часа рана раскрывалась, и оттуда помощью капиллярной стеклянной трубочки высасывался секретъ, который подвергался изслѣдованію. Для эксперимента брались кролики, мыши и крысы. При этомъ авторъ получилъ тотъ замѣчательный результатъ, что существуетъ несомнѣнно разница въ теченіи раны, смотря по большей или меньшей воспримчивости животнаго и сообразно съ вирулентностью употребленной культуры. У очень воспримчивыхъ животныхъ (мышь, кроликъ) вирулентныя культуры не вызываютъ никакой мѣстной реакціи или же незначительную: вокругъ мѣста прививки замѣчался отекъ (легкій); при открытіи кармашка вытекала капля прозрачной серозной жидкости, содержащей мало лейкоцитовъ, но много палочекъ. У менѣе-же воспримчивыхъ животныхъ (крысь) прививка той-же вирулентной культуры вызвала значительное воспаление, которое тѣмъ болѣе приближалось къ нагноенію, чѣмъ незначительнѣе была воспримчивость. Такъ, чѣмъ моложе животное (и слѣдовательно чѣмъ воспримчивѣе), тѣмъ реакція слабѣе. То-же самое замѣчалось и по отношенію къ ослабленнымъ культурамъ. Въ то время, какъ у кроликовъ вирулентныя культуры не вызывали никакой реакціи или очень незначительную, ослабленныя культуры производили значительную реакцію, доходящую до образованія гноя; здѣсь повторяется то-же, что замѣчалось у крысь, для которыхъ вирулентныя культуры имѣютъ то-же значеніе, какъ ослабленныя для кроликовъ и мышей. Что касается отношенія между клѣточками и палочками, то немногія изъ послѣднихъ поглощаются лейкоцитами. У крысь перерожденныя бациллы

лежали внѣ клѣтокъ свободно. Точно также ослабленныя бактеріи у крысь и кроликовъ уничтожаются внѣ клѣтокъ. Съ другой стороны, у воспримчивыхъ животныхъ, привитыхъ вирулентной культурой, если только были лейкоциты, палочки находились внутри клѣтокъ. На основаніи своихъ опытовъ, авторъ заключаетъ, что нагноеніе есть дѣятельная сила организма, являющаяся какъ реакція противъ вѣдренія бактерій, но что уничтоженіе бактерій должно приписываться скорѣе химико-биологическимъ процессамъ, чѣмъ дѣятельности клѣтокъ. Высоковичъ \*) замѣтилъ, что впрыскиваніе ослабленныхъ культуръ сибирской язвы вызывало нагноеніе (абсцессъ). Онъ бралъ ослабленную культуру такой силы, что мыши погибали чрезъ 1—1½ сутокъ, кролики же выживали; разводка этихъ палочекъ на агаръ давала ядовитое вещество въ большемъ количествѣ, чѣмъ разводка на желатинѣ.—По прошествіи 3—4 дней при 30°C на косой поверхности агара получался довольно толстый слой разводки; употребилась вытяжка изъ этой разводки. Впрыскиваніе этой вытяжки вызывало уже по прошествіи 1½—2 сутокъ скопленіе бѣлаго густаго гноя, при чемъ замѣчалась наклонность нагноенія къ распространенію на довольно значительную глубину въ подлежащія мышцы.

Изъ вышеприведеннаго видно, что ослабленныя культуры способны вызвать довольно сильную реакцію въ мѣстѣ прививки. Но упомянутыя изслѣдованія не касаются измѣненій въ самой кожѣ, которая вызываютъ эти культуры: Christmas-Dirking-Holmfeld и Мечниковъ изслѣдовали только секретъ, образующійся при введеніи подъ кожу ослабленныхъ культуръ помощью стеклянной трубочки; они совсѣмъ не касаются измѣ-

\*) Врачъ 1887 № 35.

ней самой ткани. Кроме того, они не обозначают, какой степени ослабления была взята ими для опыта культура. (Высоковичъ экспериментировалъ надъ стерилизованными культурами). Между тѣмъ, а priori можно ожидать, что различной степени ослабленныя культуры имѣютъ различное мѣстное дѣйствіе въ виду того, что они обладаютъ различной вирулентностью. Изъ этихъ изслѣдованій также неизвѣстно, какія мѣстныя дѣйствія производятъ одна и та-же ослабленная культура на различныхъ животныхъ; а между тѣмъ послѣдній вопросъ весьма важенъ для разрѣшенія вопроса о зависимости мѣстной реакціи отъ общаго дѣйствія, вызываемаго извѣстной культурой. Въ виду этого и были произведены мною опыты съ различно-ослабленными культурами бактерий сибирской язвы. — Для опытовъ были выбраны два вида животныхъ, — кролики и мыши — различно относящихся къ яду сибирской язвы. Хотя кроликъ тоже легко поддается дѣйствію бактерий сибирской язвы, но онъ въ ряду восприимчивыхъ къ сибирской язвѣ животныхъ занимаетъ второе мѣсто послѣ овецъ (Lubarsch причисляетъ его даже къ относительно восприимчивымъ, такъ какъ онъ не погибаетъ отъ очень малыхъ дозъ <sup>1)</sup>). Мышь-же, какъ извѣстно, есть самое чувствительное къ сибирской язвѣ животное (по Lubarsch'у оно абсолютно-восприимчивое, такъ какъ можетъ погибнуть при введеніи одной только бактерии <sup>2)</sup>).

При приготовленіи ослабленныхъ культуръ были сдѣланы нѣкоторыя отступленія отъ обыкновенныхъ правилъ. Такъ, Koch и другіе, какъ сосудъ для культуры употребляли эрленмейеровскія колбочки; субстра-

томъ для нея служилъ куривый бульонъ, который за-сѣвался кровью сибиреязвеннаго животнаго. У меня для той-же дѣли употреблялись обыкновенныя пробирки съ говяжьимъ бульономъ; вмѣсто крови бульонъ засѣвался зародышами, взятыми изъ вирулентной культуры на желатинѣ (вирулентность была испытана на кроликѣ, который погибъ чрезъ 2 сутокъ). Эти отступленія мнѣ казались не существенными и дѣйствительно нисколько не мѣшали ослабленію; (по Loeffler'у <sup>1)</sup>), пробирки можно считать даже болѣе пригодными для этой дѣли, чѣмъ колбочки, такъ какъ, по его мнѣнію, при t° 43° здѣсь менѣе всего можно ожидать образованія споръ, что весьма важно).

Что касается выбора способа ослабления, то слѣдовало остановиться на томъ, который даетъ наиболѣе вѣрные результаты. Изъ всѣхъ вышеописанныхъ способовъ несомнѣнно самый точный—это способъ Pasteur'a, наиболѣе изученный и всѣмъ принятый; кроме того, по этому способу можно было получить ослабленіе любой степени. Хотя, какъ мы видѣли и при этомъ способѣ получаются неожиданныя колебанія въ силѣ вирулентности, такъ что предъ каждымъ употребленіемъ необходимо раньше убѣдиться въ силѣ культуры опытомъ надъ животнымъ, но и другіе способы не лишены этого недостатка, нѣкоторые изъ нихъ менѣе вѣрны, напримѣръ способъ Toussaint'a. Способъ Gamal'я (по Chamberland'у и Roux) на первый взглядъ какъ бы имѣетъ то преимущество, что даетъ будто бы возможность по морфологическимъ и биологическимъ особенностямъ культуры опредѣлять степень ослабленія (premier et deuxième vaccine). Но его данныя довольно неопредѣленны; такъ, напримѣръ, одно

<sup>1)</sup> Centrallblatt f. Bacteriologie 1889, № 18 и 19. Ueber die Bacterienvernichtende Eigenschaften des Blutes und ihre Beziehung zur Immunität.

<sup>2)</sup> Ibidem.

<sup>1)</sup> Zur Immunitätsfrage. Mittheilungen aus d. Kaiserlichen Gesundheitsamte, Bd. I стр. 149.

изъ главныхъ отличій, по его мнѣнію, между двумя культурами—это различная величина палочекъ; но при этомъ онъ не даетъ точныхъ измѣреній ихъ величинъ, говоря только, что premier vaccinъ содержитъ бактерии въ 2 раза тоньше, чѣмъ вирулентныя, а въ deuxième vaccinъ ширина бациллы равна  $\frac{3}{4}$  нормальной. Но по этому трудно составить заключеніе. Кромѣ того его вакцины для мышей цѣлей представлялись черезъ чуръ сильными (по отношенію къ выбраннымъ мною животнымъ): его premier vaccinъ убивала мышей и морскихъ свинокъ, а deuxième—кроликовъ безъ исключенія.

Какъ показалъ Кохъ, для скорого и вѣрнаго достиженія ослабленія самымъ важнымъ обстоятельствомъ служитъ постоянство температуры. Поэтому термостатъ съ хорошимъ регуляторомъ составляетъ необходимое условіе для получения вѣрныхъ результатовъ. Самымъ лучшимъ термостатомъ считается термостатъ д'Арсонвали съ водянымъ регуляторомъ; имъ пользовался и Кохъ при своихъ изслѣдованіяхъ. Менѣе точенъ термостатъ съ ртутнымъ регуляторомъ Рейхерта. Вслѣдствіе независимости отъ меня обстоятельствъ, мнѣ вначалѣ пришлось пользоваться термостатомъ съ регуляторомъ Рейхерта. Но при довольно значительныхъ колебаніяхъ, которыя бывають при этомъ регуляторѣ, ослабленіе чрезвычайно затянулось, такъ что и чрезъ 26 дней полное ослабленіе культуры не было достигнуто. Только послѣ примѣненія термостата д'Арсонвали ослабленіе пошло быстрѣе. Температура въ термостатѣ была поставлена на  $42^{\circ},8$ . Но и здѣсь колебанія въ нѣсколько десятыхъ имѣли мѣсто, что находится, очевидно, въ зависимости отъ общаго давленія газа. Температура провѣрялась 2 раза въ день. Пробирки съ культурами ставились на дно термостата, такъ что всѣ пробирки подвергались дѣйствию одной и той же температуры,

что невозможно бываетъ при употребленіи эрленмейеровскихъ колбочекъ, такъ какъ ихъ приходится (при маломъ объемѣ термостата) ставить въ нѣсколько этажей, такъ что стоянія ниже подвергаются дѣйствию иной  $t^{\circ}$ , чѣмъ верхнія. Термометръ доходилъ почти до два термостата, такъ что температура, имъ указываемая, почти соответствовала той, которая была на уровнѣ пробирокъ. По прошествіи извѣстнаго времени нѣсколько пробирокъ вынимались и дѣлались пробы на вирулентность (на кроликѣ и мыши). Изъ взятой культуры дѣлались перевивки на свѣжій бульонъ, который ставился при  $t^{\circ} 35^{\circ}$ — $36^{\circ}$ . Кромѣ того изъ той же культуры дѣлались посѣвы на желатиновыхъ пластинкахъ и въ пробиркахъ съ желатиной (уголомъ); одновременно приготовлялся препаратъ изъ культуры на покрывательномъ стеклышкѣ для микроскопическаго изслѣдованія. Такимъ образомъ могла быть изслѣдована вирулентность культуры, чистота ея (отсутствіе постороннихъ микроорганизмовъ), способность къ росту и размноженію.

Изъ всѣхъ ослабленныхъ культуръ были выбраны 6 дневная, 14, 24 и 30 дневная. Шестидневная ослабленная культура убивала еще кроликовъ, но нѣсколько позже, на четвертыя сутки, такъ что ослабленіе этой культуры было только относительное; 14 дневная не убивала кроликовъ, но мышь погибала (на 3 сутки); 24 и 30 дневная и на мышей уже не дѣйствовала. Животныя, умершія отъ выпрыскиванія, вскрывались (по возможности точчасъ послѣ смерти) и кровь изслѣдовалась микроскопически; кромѣ того, изъ крови и селезенки дѣлались посѣвы на желатинѣ. Мѣсто прививки вырѣзывалось, по возможности, чрезъ одинакій срокъ послѣ выпрыскиванія, чтобы продолжительность дѣйствія введеннаго вещества была одинакова; большею частью это дѣлалось чрезъ 2 сутокъ. Въ нѣкоторыхъ случаяхъ вы-

рфывалось и раньше. Вырфзанный кусок кожи клался въ абсолютный алкоголь или въ жидкость Флемминга. Въ алкоголь препарат оставался двое суток, отсюда переносился въ фотоксилить. Изъ флемминговой жидкости препараты чрезъ 2 сутокъ вынимались, промывались въ текучей водѣ и затѣмъ клались на сутки въ абсолютный алкоголь; изъ алкоголя тоже въ фотоксилить (преимущество послѣдняго предъ целлодиномъ указаны Крузинскимъ въ Wirchow's Archiv T. 103, стр. 217). Препараты клались сначала въ слабый растворъ фотоксиллина (1%) на 2 сутокъ, а за тѣмъ тоже на 2 сутокъ въ болѣе крѣпкій (5%). Послѣ этого они наклеивались на пробки и клались въ 70% спиртъ.

Разрѣзы приготавлились помощью микротома Шанце, переносились въ абсолютный спиртъ и подвергались различнымъ способамъ окрашиванія. Препараты, сдѣланные изъ культуръ вли крови, послѣ высушиванія на покрывательныхъ стеклышкахъ, окрашивались 2% спиртово-воднымъ растворомъ генцианъ виолета. Грамовскій способъ для окрашиванія такихъ препаратовъ не всегда бываетъ пригоденъ, такъ какъ часто получается неравнобѣрный, какъ-бы зернистый видъ (на это указываетъ Вгаен <sup>1)</sup>). Срѣзы изъ тканей окрашивались гематоксилиномъ, квасцовымъ карминомъ (по Гренахру) и сафраниномъ. Для открытiя бактерий употреблялись Грамовскій способъ, Лефлеровъ растворъ и сафранинъ; для двойнаго окрашиванiя Грамовскiй способъ съ послѣдующимъ окрашиванiемъ 1% спиртово-воднымъ растворомъ сафранина (неопубликованный способъ привать-доцента Левина, сообщенный мнѣ привать-доцентомъ Н. В. Петровымъ; часто даетъ хороше результаты).

Впрыскиванiе производилось помощью Коховскаго шприца; при этомъ все манипуляцiи производились при соблюденiи антисептическихъ мѣръ. Шприцы предъ употребленiемъ стерилизовались въ Пастеровской печи въ продолженiи 20 минутъ. Кожа на мѣстѣ впрыскиванiя тщательно выбривалась, обмывалась сулемой, спиртомъ и эфиромъ. Мѣсто укола иглы тотчасъ послѣ введенiя жидкости закрывалось колодиемъ. Мѣстомъ впрыскиванiя у кролика служила обыкновенно область живота, а у мыши кожа спины у корня хвоста. Количество вводимой жидкости у кролика равнялось  $\frac{1}{2}$ —1 шприца, а для мыши—2—4 дѣленiя.

Разсмотримъ измѣненiя, какiя были найдены при микроскопическомъ изслѣдованiи. Сначала для сравненiя опишемъ измѣненiя, найденныя въ кожѣ животнаго, павшаго отъ вирулентной культуры.

Кролику было впрыснуто  $\frac{1}{2}$  шприца разжиженной вирулентной культуры. Черезъ 50 часовъ кроликъ палъ, причѣмъ въ крови найдена масса палочекъ. Микроскопическое изслѣдованiе мѣста прививки показало слѣдующее. Соединительно-тканныя волокна представляются набухшими, щели между ними нѣсколько увеличены. Тотчасъ подъ Мальпигиевымъ слоемъ замѣчается утѣренное скопленiе лейкоцитовъ; кѣточки болѣею частью одноядерныя, но есть и многоядерныя, правильной круглой формы, съ хорошо окрашивающимися ядрами; рядомъ съ ними мѣстами попадаются кѣтчки (въ небольшомъ количествѣ), подвергшиися перерожденiю: онѣ набухши, протоплазма зернистая, ядро плохо окрашивается. Сосуды нѣсколько расширены, изъ нихъ происходитъ эмиграцiя бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ, которые скопились главнымъ образомъ вокругъ сосудовъ, но вообще значительнаго скопленiя лейкоцитовъ не замѣчается ни около сосудовъ, ни далѣе. Па-



лочки замѣчаются въ значительномъ количествѣ, онѣ правильной формы, хорошо окрашенныя. Онѣ располагаются дѣльными кучами, главнымъ образомъ, въ промежуткахъ соединительной ткани, при чемъ въ мѣстахъ наибольшаго скопления палочекъ лейкоцитовъ не замѣчается вовсе или въ очень незначительномъ числѣ; особенно много палочекъ находится въ нижней части cutis, на границѣ съ подкожной кѣлѣчаткой. Тамъ, гдѣ палочки разъединены (не лежатъ въ такихъ скопищахъ, какія описаны выше), лейкоцитовъ больше, причеиъ палочки лежатъ болѣею частью свободно; попадаютъ палочки, лежащія внутри кѣлѣтокъ.

Мыши было вырѣснуго 2 дѣленія ширица бульонной культуры, вирулентной. Смерть послѣдовала чрезъ 36 часовъ. Въ подкожной кѣлѣчаткѣ значительный отекъ. При микроскопическомъ изслѣдованіи найдено слѣдующее: сосуды расширены, кругомъ нихъ выслившіеся кѣлѣчные элементы; по всему cutis разсыяны лейкоциты въ небольшомъ количествѣ; они лежатъ между пучками соединительной ткани; въ нѣкоторыхъ мѣстахъ щели между волокнами увеличены. Встрѣчаются и болѣе крупныя набухшія кѣлѣтки съ плохо окрашивающимся ядромъ. Вациллы въ громадномъ количествѣ; онѣ, главнымъ образомъ, сгруппированы въ видѣ большихъ массъ въ подкожной кѣлѣчаткѣ, но лежатъ и выше, въ промежуткахъ между волокнами соединительной ткани cutis. Кромѣ этихъ скопленій естъ и меньшія группы палочекъ; тамъ и лейкоцитовъ больше. Дополню много палочекъ встрѣчается въ сосудахъ. Встрѣчаются и одиночныя палочки, лежащія внутри кѣлѣтокъ, но свободно лежащихъ гораздо больше.

Шести дневныя ослабленныя культуры на кроликовъ еще дѣйствовали, но смерть наступила позже; на мышей культуры дѣйствовали какъ вирулентныя. При

микроскопическомъ изслѣдованіи препарата (на покрывательномъ стеклышкѣ), сдѣланнаго изъ культуры, бактерии представляются мало отличными отъ нормальныхъ вирулентныхъ, въ небольшомъ количествѣ встрѣчаются и формы инволюціонныя. Ростъ ихъ на пластинкахъ вначалѣ былъ медленный, но вскорѣ нельзя было замѣтить разницы отъ вирулентныхъ. Ростъ при укобѣ въ желатину болѣе медленный и не такой обильный, какъ у вирулентныхъ. У кролика замѣчалось довольно сильное уплотненіе кожи на мѣстѣ инъекціи; предъ смертью это уплотненіе значительно уменьшилось. Микроскопическое изслѣдованіе кожи на мѣстѣ прививки дадо слѣдующее: кожа представляетъ картину довольно сильнаго воспалительнаго состоянія: сосуды расширены; волокна соединительной ткани набухши, щели между пучками увеличены значительно, въ этихъ расширенныхъ пространствахъ скопились массы лейкоцитовъ и палочекъ. Изъ сосудовъ замѣтна эмиграція бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ. Большинство кѣлѣчекъ со многими хорошо окрашивающимися ядрами; встрѣчаются въ нѣсколько увеличенномъ числѣ соединительнотканныя кѣлѣтки; мѣстами попадаютъ кѣлѣтки, подвергшіеся бѣлковому перерожденію: протоплазма зернистая, кѣлѣтка набухшая, ядро плохо окрашивается. Палочки попадаютъ въ значительномъ количествѣ, но не группируются въ такія большія кучи, какія мы видѣли на препаратѣ изъ кожи животнаго, павшаго отъ вирулентной культуры. Здѣсь палочки болѣе разсыяны по всему полю зрѣнія. Лейкоциты въ мѣстахъ нахождения палочекъ видны въ большомъ количествѣ, нѣкоторыя кѣлѣчки содержатъ внутри себя палочки, но послѣднія болѣе лежатъ въ свободномъ состояніи, внѣ кѣлѣтокъ. Въ нѣкоторыхъ мѣстахъ палочки проникаютъ въ стѣнки сосудовъ и мѣстами лежатъ уже внутри со-

судовъ. Большинство палочекъ представляются нормальными, но попадаются и перерожденныя, представляющія начало распада.

У мыши та же культура даетъ слѣдующія измѣненія: гистологическая картина похожа на ту, какую мы видѣли на препаратѣ, полученномъ изъ кожи мыши, погибшей отъ вирулентной культуры; реакція, впрочемъ, здѣсь нѣсколько значительнѣе. Въ соединительной ткани кожи немного ниже Мальпигиеваго слоя видно нѣсколько скопленій палочекъ (препаратъ окрашенъ по Грамовскому способу съ послѣдовательнымъ окрашиваніемъ сафраниномъ, влѣдствіе чего палочки окрашены частью въ синій, частью въ красный); онѣ густо пронизываютъ подлежащую ткань. Волокна соединительной ткани неясны (набухши). Кругомъ скопленія палочекъ умѣренный лейкоцитозъ. Большинство клѣточекъ съ однимъ ядромъ, встрѣчаются и многоядерныя. Увеличеніе въ числѣ соединительно-тканннхъ элементовъ не замѣчается. Идя далѣе въ сторону отъ описаннаго мѣста, мы замѣчаемъ болѣе значительное скопленіе клѣточекъ, хотя палочки здѣсь рѣдко встрѣчаются; довольно большія скопленія ихъ замѣчаются въ подкожной клѣтчаткѣ. Попадаютъ отдѣльныя клѣтки, содержащія внутри себя палочки, хорошо окрашивающіяся. Между палочками встрѣчаются формы перерожденныя (неправильной формы, вздутыя), не окрашивающіяся; онѣ лежатъ свободно между клѣтками.

Культура, подвергавшаяся 14 дней дѣйствию повышенной температуры, содержала палочки, отличающіяся отъ вирулентныхъ нѣсколько меньшей шириной. Ростъ ихъ на пластинкахъ довольно хорошій; но въ пробиркахъ съ желатиной при уколѣ не даетъ того роста, какой бываетъ отъ вирулентной культуры: получается тонкая полоска, дающая мало боковыхъ развѣтвленій.

Въ бульонѣ чрезъ сутки при  $t^{\circ} 35^{\circ}$ — $36^{\circ}$  даетъ не очень значительный хлопчатый осадокъ. Выпрснутый кроликъ подъ кожу въ количествѣ  $\frac{1}{2}$  шприца вызываетъ значительную красноту и уплотненіе кожи, которое держится довольно долго, постепенно исчезая. Смерть у кроликовъ не вызываетъ. Мышь пала на вторыя сутки, при чемъ замѣтенъ былъ значительный отекъ на мѣстѣ прививки и далѣе. При изслѣдованіи кожи кролика чрезъ  $\frac{1}{2}$  часа послѣ выпрыскиванія мы находимъ, что сосуды расширены; чрезъ нихъ произошла эмиграція бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ, которые и располагаются вокругъ сосудовъ; лейкоциты попадаютъ впрочемъ и вдали отъ сосудовъ. Въ соединительной ткани находятся нѣсколько крововизляній. Черезъ двое сутокъ воспалительное состояніе доходитъ до высшей степени развитія. Реакція распространяется во все слои кожи. Сосуды плохо видны (влѣдствіе сдавленія клѣточнымъ эксудатомъ). Клѣтки болѣею частью многоядерныя съ хорошо окрашивающимися ядрами. Попадаютъ клѣтки, подвергнушія обратному метаморфозу. Скопленіе лейкоцитовъ вообще очень значительное, такъ что напоминаетъ картину микроскопическаго гнояника. Что касается палочекъ, то онѣ встрѣчаются въ значительно меньшемъ количествѣ, чѣмъ въ препаратахъ изъ кожи животныхъ, павшихъ отъ вирулентной культуры. Онѣ болѣе разбѣднены, среди и вокругъ нихъ масса лейкоцитовъ. Такихъ колосальныхъ количествъ бактерий, какія мы видѣли въ предыдущихъ случаяхъ, мы здѣсь не встрѣчаемъ. Здѣсь сравнительно чаще палочки лежатъ внутри клѣтокъ. Палочки плохо окрашиваются, особенно по Грамовскому способу: онѣ получаютъ зернистый видъ, какъ бы распадаются на отдѣльныя зернышки.

Иную картину представляетъ кожа мыши, павшей

отъ той же культуры; реакція здѣсь слабѣе выражена. Микроскопическія измѣненія почти такія же, какія мы видѣли на препаратахъ, полученныхъ отъ животныхъ, павшихъ отъ вирулентныхъ и 6-ти дневныхъ ослабленныхъ культуръ: сосуды расширены, кругомъ нихъ незначительна скопленія лейкоцитовъ. Кѣтки большею частью одноядерныя, въ меньшемъ количествѣ встрѣчаются и многоядерныя. Въ нижней части cutis, на границѣ съ подкожною кѣтчаткою мы видимъ расширенныя сосуды, изъ которыхъ превосходить еще выселеніе бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ; на стѣнкахъ сосудовъ замѣчаются шарики эмигрирующие: одна половина находится внутри сосуда, другая — внѣ его; одновременно съ выселеніемъ бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ происходитъ иммиграція палочекъ внутрь сосуда, кѣточки какъ бы сталкиваются съ палочками; нѣкоторыя палочки (даже большинство въ этомъ мѣстѣ) лежатъ внутри кѣттокъ. Въ общемъ кѣтточная эмиграція незначительна сравнительно съ той, которую вызываетъ та же культура у кролика. Увеличеніе соединительно-тканыхъ элементовъ не замѣтно; они представляются только набухшими. По близости отъ описаннаго мѣста палочки лежатъ въ видѣ большого скопленія; но и здѣсь мы ужъ не видимъ той сильной скученности ихъ, какую видѣли на препаратахъ изъ кожи животнаго, павшаго отъ вирулентной культуры. Здѣсь чаще палочки лежатъ среди лейкоцитовъ или внутри ихъ.

Культура 24-хъ дневнаго ослабления. На препаратѣ изъ культуры бациллы подъ микроскопомъ представляются въ видѣ нитей, изъ которыхъ нѣкоторыя состоятъ изъ очень маленькихъ членковъ; нѣкоторыя членки похожи на кокки; толщина палочекъ какъ-бы нѣсколько меньше вирулентныхъ. При окрашиваніи по способу Грама не все палочки окрашиваются. Отно-

сительно роста онѣ представляютъ нѣкоторыя отступленія отъ нормальнаго. Ростъ на желатинѣ въ пробиркѣ (Stich-kultur) еле замѣтны: получается сѣрватая полоска, которая не даетъ развѣтвленій. На пластинкѣ ростъ медленней, колонія небольшая; нѣсколько лучше ростъ на картофельѣ. При посѣвѣ на бульонъ чрезъ 24 часа при 35°—36° получается незначительный осадокъ. Ни кролики, ни мыши этой культурой не убиваются.

Въ кожѣ кролика, вырѣзанной чрезъ 18 часовъ послѣ впрыскиванія, мы находимъ слѣдующія измѣненія: сосуды представляются значительно расширенными, изъ нихъ произошло сильное выселеніе бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ, которые и скопились главнымъ образомъ вокругъ сосудовъ. Кѣтки большею частью многоядерныя, меньше одноядерныхъ, регрессивныхъ формъ сравнительно мало. Кѣтточная инфильтрація распространялась и дальше сосудовъ, много кѣтточекъ проникли между соединительно-ткаными волокнами, сами волокна представляются набухшими. Соединительно-тканная кѣтка набухши.

Черезъ двое сутокъ инфильтрація представляетъ въ нѣкоторыхъ мѣстахъ картину микроскопическаго абсцесса. При маломъ увеличеніи можно замѣтить три пояса ткани различныхъ между собой. Сначала идетъ поясъ здоровой ткани; слѣдующій слой представляетъ сильно расширенныя соединительно-тканые промежутки (вѣроятно, наполненные какимъ нибудь безцвѣтнымъ эксудатомъ), волокна утончены; въ пучкахъ волоконъ замѣчается кѣтточная инфильтрація; сосуды сильно расширены. Идя далѣе къ центру, мы замѣчаемъ все болѣе увеличивающееся скопленіе лейкоцитовъ, принимающее видъ гнойника. Соединительно-тканые пучки совершенно не видны, они сплошь покрыты лейкоцитами; сосуды тоже сдавлены кѣтточнымъ эксудатомъ.

При большем увеличении мы находим, что клетки большей частью одноядерны есть и многоядерны. Много клеток в состоянии регрессивного метаморфоза. Соединительно-тканная клетки сильно набухли. Что касается палочек, то в 18-часовом препарате мы их находим в умеренном количестве, сильно измененными, они утончены, неправильной формы, слабо окрашены (удается их открыть Грамовским способом, тогда как другими способами их нельзя найти). Они лежат большей частью внутри клеток. Через двое суток мы их совсем не находим; только с трудом удается найти остатки их: они представляются утолщенными, неправильной формы.

Та-же культура, вприсунутая мыши, вызывает картину почти тождественную с той, которую мы видели у кролика. Через 14 часов мы имеем сильно инфильтрованную ткань. И здесь, как у кролика, можно заметить три слоя. За слоем здоровой ткани следует второй слой — начинающейся инфильтрации: сосуды расширены, эндотелий их разбух, около них много выселившихся белых кровяных шариков. В центре скопление лейкоцитов доходит до значительных размеров. Клеточки небольшой величины, круглой формы, с одним или многими, хорошо окрашивающимися ядрами. Регрессивных форм очень мало. Через 2 суток картина мало изменяется; инфильтрация диффузная с местами более сильного скопления лейкоцитов, регрессивных форм несколько больше, чем в предыдущем случае. На препарате, полученном от вприскивания 30-дневной ослабленной культуры мы получаем картину, похожую на предыдущую. Что касается палочек, то они у мыши встречаются в несколько большем количестве чем у кролика; кроме того они менее изменены. Через 2 суток их находят

в меньшем количестве, чем через 14 часов. Здесь палочки чаще лежат внутри клеток.

Сопоставляя найденные нами данные, мы видим, что существует резкая разница в местном действии вирулентных и ослабленных культур; эта разница возрастает тем значительно, чем в большей степени произошло ослабление культур. Вирулентная культура вызывает вообще незначительную местную реакцию, скопление лейкоцитов ничтожно и замечается больше в тех местах, где палочек сравнительно мало; в тех же местах, где скопление палочек наибольшее, их почти нет. При действии же ослабленных культур мы находим сильную местную реакцию (расширение сосудов, эмиграция лейкоцитов, набухание соединительно-тканных волокон). Но и здесь мы замечаем некоторую разницу в реакции в зависимости от степени ослабления культуры: при действии 14 и 24 дневных ослабленных культур скопление лейкоцитов доходит до образования микроскопического гнойника; от действия же 6-ти дневных такого лейкоцитоза не замечается. Кроме разницы в степени реакции мы замечаем разницу в отношении лейкоцитов к палочкам. В то время как при действии вирулентных культур лейкоциты не собираются на место скопления палочек, а напротив как бы отталкиваются ими, при действии ослабленных — лейкоциты проникают между группами палочек, окружают их со всех сторон; здесь мы чаще находим их внутри клеток. Все сказанное относится к явлениям, замечаемым у кролика. У мыши же мы находим иное отношение. Так 6-ти и 14-ти дневная ослабленная культуры у мыши вызывают местные явления, мало чем отличающиеся от тех, которая бывают при действии вирулентных; только при действии вполне ослабленных культур, которые уже

не убивают мышей, мѣстная реакція походитъ на ту, которую мы видѣли у кроликовъ. Изъ этого видно, что мѣстная реакція, вызываемая ослабленными культурами, находится въ зависимости отъ обѣаго дѣйствія данной ослабленной культуры: если культура еще въ состояннн убить животное, то мѣстная реакція незначительна; напротивъ, реакція болѣе сильна, когда культура не вызываетъ общаго зараженія.—Аналогичное этому нашелъ Bouchard <sup>1)</sup> при опытахъ съ bacillus pyocyanicus надъ животными, сдѣланными невоспримчивыми къ яду этого микроба: прививая культуру его животному невоспримчивому, онъ находилъ сильно выраженную мѣстную реакцію, въ то время какъ у животныхъ воспримчивыхъ мѣстныя явленія были незначительны.—Принимая во вниманіе разницу въ количествѣ и расположеніи лейкоцитовъ при дѣйствіи вирулентныхъ и ослабленныхъ культуръ и прибѣгая къ новѣйшей теоріи химіотаксиса, можно оказать, что вирулентныя культуры дѣйствуютъ какъ бы отталкивающимъ образомъ на лейкоциты (химіотактически отрицательно), тогда какъ ослабленныя—противоположно (химіотактически-положительно). Massart и Bordet <sup>2)</sup> объясняютъ дѣйствіе бактерий такимъ образомъ, что попавшія въ ткань бактерии выдѣляютъ изъ себя растворимые продукты, которые распространяются во всѣ стороны; эти продукты производятъ особое химическое воздѣйствіе на лейкоциты, благодаря чему лейкоциты направляются въ мѣста, гдѣ скопляются бактерии. Съ

<sup>1)</sup> La Semaine Médicale 69, стр. 413.

<sup>2)</sup> Recherches sur l'irritabilité des leucocytes et sur l'intervention de cette irritabilité dans la nutrition des cellules et dans l'inflammation. Journal, de médecine, de chirurgie et de pharmacologie 1890.

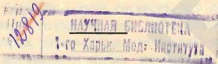
другой стороны бактерии <sup>1)</sup> могутъ вырабатывать такіе продукты, которые дѣйствуютъ химіотактически—отрицательно.—Такимъ образомъ нужно предположить, что ослабленныя бактерии сибирской язвы выдѣляютъ продукты отличные отъ продуктовъ, вырабатываемыхъ вирулентными; эти продукты различны въ зависимости отъ степени ослабленія и дѣйствуютъ на лейкоциты различныхъ животныхъ неодинаково; (что лейкоциты различныхъ животныхъ могутъ относиться различно къ однимъ и тѣмъ же веществамъ, доказано Габричевскимъ <sup>2)</sup>): такъ лейкоциты кролика гораздо чувствительнѣе къ токсинамъ, чѣмъ лейкоциты лягушки). Что касается дальнѣйшей дѣятельности лейкоцитовъ, то, по Мечникову, они активно уничтожаютъ бактерии, воспринимая ихъ и переваривая. При дѣйствіи ослабленныхъ культуръ мы находимъ ихъ болѣе внутри кѣтокъ; тѣмъ не менѣе много палочекъ встрѣчается и внѣ кѣточекъ; по этому нужно допустить, что въ уничтоженіи бактерий участвуетъ и другой моментъ (химическая теорія. Wehner, Fodor.)

<sup>1)</sup> Massart et Bordet. Le chemiotaxisme de leucocytes et l'infection microbienne. Annales de l'Institute Pasteur 91, № 7.

<sup>2)</sup> Annales 91.

### Curriculum vitae.

Ворисъ Уріашевичъ Сегаль, сынъ купца, іудейскаго вѣроисповѣданія, родился въ 1862 г. въ г. Ковнѣ; среднее образованіе получилъ въ Шавельской Гимназіи, по окончаніи которой въ 1882 г. поступилъ на медицинскій факультетъ Кіевскаго университета, гдѣ окончилъ курсъ въ 1888 г. Экзаменъ на доктора медицины держалъ при Военно-Медицинской академіи въ продолженіи 1890/91. Въ настоящее время представляетъ диссертацию подъ заглавіемъ: «къ вопросу объ измѣненіяхъ, вызываемыхъ въ животномъ организмѣ ослабленными культурами бактерий сибирской язвы».



### Положенія.

1. Предохранительныя прививки противъ инфекціонныхъ болѣзней имѣютъ за собой прочную научную основу.
2. Теорія фагоцитоза въ настоящее время должна быть дополнена теоріей химіотаксиса.
3. Продукты жизнедѣятельности микробовъ на различныхъ питательныхъ средахъ и при различныхъ условіяхъ не всегда одинаковы.
4. Изъ всѣхъ симптомовъ gastroecstasiae самымъ важнымъ слѣдуетъ считать постоянное нахожденіе пищи въ желудкѣ на тощакѣ.
5. Кардинальные симптомы tabes dorsualis встрѣчаются и при neuritis multiplex и потому эти болѣзни иногда смѣшиваются.
6. Медицинская помощь народу въ земскихъ губерніяхъ гораздо лучше поставлена, чѣмъ въ неземскихъ.

58 884