

-37 5258
Серія докторскихъ диссертаций, допускаемыхъ къ защитѣ въ ИМПЕРАТОР-
СКОЙ Военно-Медицинской Академіи въ 1909—1910 учебномъ году.

Ш

№. 46.

Р. ВАШИНГЕНСКОЕ
10—

КЪ ВОПРОСУ
ОБЪ АКТИВНОЙ ИММУНИЗАЦІИ
ПРОТИВЪ ДИФТЕРІИ
ЧЕРЕЗЪ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ.

Экспериментальное изслѣдованіе.

Изъ отдѣленія практической гигиены ИМПЕРАТОРСКАГО
Института Экспериментальной Медицины.

ДИССЕРТАЦІЯ
НА СТЕПЕНЬ ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ
П. П. Шевелева.

Цензорами диссертации, по порученію конференціи, были: ака-
демикъ Н. П. Симановскій, профессоръ Н. Я. Чистовичъ и при-
вать-доцентъ В. Н. Болдыревъ.

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.
Типографія М. И. Акцифова, Басковъ пер., 10.
1910.

616.331 + 616-093
Ш-34
Серия докторских диссертаций, допущенных къ защите въ ИМПЕРАТОРСКОЙ Военно-Медицинской Академии въ 1900—1910 учебном году.

№. 46.

7-Ноя-2009
къ вопросу

ОБЪ АКТИВНОЙ ИММУНИЗАЦІИ

ПРОТИВЪ ДИФТЕРІИ
ЧЕРЕЗЪ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ.

Экспериментальное изслѣдованіе.

Изъ отдѣленія практической гигиены ИМПЕРАТОРСКАГО Института Экспериментальной Медицины.

ДИССЕРТАЦІЯ

НА СТЕПЕНЬ ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ

П. П. Шевелева.

Цензорами Диссертации, по порученію конференціи, были: академикъ Н. П. Симановскій, профессоръ Н. Я. Чистовичъ и приватъ-доцентъ В. Н. Болдыревъ.



С-ПЕТЕРБУРГЪ.
Типографія М. И. Аксакова, Васковъ пер., 10.
1910.

ПРОВЕРЕНО

1558
11282
615.34
37

1950

Переучет-50

7 - МАЯ 2012

Печатано съ разрѣшенія Конференціи Императорской Военно-
Медицинской Академіи.



ВВЕДЕНІЕ.

Мечниковъ въ своей книгѣ «Невосприимчивость въ инфекціонныхъ болѣзняхъ» говоритъ, что всѣми признано и оцѣнено огромное значеніе великаго открытія, сдѣланнаго Ф. Берингомъ, при содѣйствіи Китазато⁵, достигшихъ иммунитета животнаго организма путемъ постепеннаго введенія въ него возрастающихъ дозъ дифтерійнаго и столбнячнаго токсина, и открывшихъ антитоксическія свойства его крови. Открытіе Беринга и Китазато проложило новый путь въ наукѣ, оказавшійся плодотворнымъ во многихъ отношеніяхъ.

Эрлихъ²⁷ примѣнилъ методъ Беринга къ иммунизации животныхъ растительными ядами: ршннъ, абринъ и робинъ, что дало ему возможность выработать точные способы иммунизации противъ этихъ растительныхъ ядовъ, по своей природѣ близкихъ къ микробнымъ токсинамъ. Эрлихъ нашелъ у иммунизированныхъ животныхъ рѣзко выраженную антитоксическую способность крови.

Опытами многихъ изслѣдователей было доказано, съ одной стороны (Gamaleia, Charred³⁹, Selander³², Behring⁶), что животныя, защищенныя отъ инфекцій, т. е. пріобрѣвшія иммунитетъ противъ бактерій, могутъ быть чувствительными къ выдѣляемымъ бактеріями токсинамъ и что, съ другой стороны (Metchnikoff, Roux, Salimbeni²⁸, Behring, Ransom⁸), животныя, иммунизированные токсинами, пріобрѣтаютъ невосприимчивость какъ противъ токсиновъ, такъ и противъ бактерій.

65419

НБ
ХИ

ПЕРЕВІРНО
936

БІБЛІОТЕКА
Харківського Медич. Інституту
№ _____
Шифр _____

Исследования van de Welde⁹³ показали, что при иммунизации дифтерийными токсинами сыворотка крови, по мѣрѣ иммунизации животных, приобретает какъ антитоксическія, такъ и антиинфекціонныя свойства.

Эти исследования подтверждаютъ громадное значеніе иммунитета, выработаннаго путемъ введенія токсиновъ въ организмъ. Такой приобретенный иммунитетъ Эрлихъ называетъ активнымъ въ противоположность пассивному иммунитету, если въ организмъ введены готовые анитоксины.

Берингъ⁹⁴, не желая словами: активный и пассивный, дѣлать какое либо различіе между активнымъ и пассивнымъ иммунитетомъ, такъ какъ и тотъ и другой иммунитетъ гематогенный, а есть еще иммунитетъ и гистогенный, предлагаетъ называть активный иммунитетъ изопатическимъ, а пассивный анитоксическимъ.

Активный или изопатическій иммунитетъ имѣетъ цѣлый рядъ преимуществъ надъ пассивнымъ.

Мечниковъ⁹⁵ называетъ общепринятымъ мнѣніе, что активный иммунитетъ, какъ приобретающійся медленно, продолжается болѣе долго, чѣмъ пассивный, анитоксическій, который приобретается точчасъ же послѣ введенія анитоксина, но за то и мало продолжителенъ.

Берингъ считаетъ, выводы подтвержденные и Рансомомъ⁷⁴, что изопатическій иммунитетъ такъ же продолжителенъ, какъ и анитоксическій, если вводить анитоксинъ сыворотки того же вида животныхъ.

Но при пассивной иммунизации человѣка приходится пользоваться анитоксиномъ сыворотки не человѣка же, а животныхъ.

Для доказательства продолжительности активнаго иммунитета, Держковскій²⁴ лошадамъ, иммунизированнымъ противъ дифтеріи, спустя 5—6 лѣтъ выписывалъ ту же самую максимальную дозу дифтерійнаго токсина, какую онъ вводилъ послѣдній разъ въ періодъ ихъ иммунизации, и лошади оста-

лись въ живыхъ. По его исследованиямъ сохранилась и анитоксическая сила сыворотки ихъ крови.

Говоря о преимуществахъ для организма обладанія активнымъ иммунитетомъ передъ пассивнымъ, Держковскій²⁵ говоритъ, что активный иммунитетъ навѣрное предохраняетъ организмъ отъ смерти при его зараженіи или интоксикаціи, пассивный же можетъ предохранить его въ условіяхъ и въ границахъ избѣтной индивидуальности.

Противодифтерійная сыворотка, введенная въ организмъ съ цѣлью предохранительной прививки, сообщаетъ ему пассивный иммунитетъ въ теченіе короткаго времени, 3—4 недѣли, потомъ организмъ вновь становится подверженнымъ инфекціи.

Противодифтерійная сыворотка, хотя и составила эпоху въ леченіи дифтеріи, тѣмъ не менѣе не всегда гарантируетъ заболѣвшему организму безусловный успѣхъ въ борьбѣ съ инфекціей, такъ какъ успѣхъ зависитъ отъ времени выскриванія и отъ размѣровъ тѣхъ разстройствъ въ организмѣ, которыя уже вызваны инфекціей до выскриванія сыворотки; врачъ, имѣя въ рукахъ сыворотку, не можетъ никогда ручаться, что спасетъ больного.

По мнѣнію Держковскаго нужно стремиться въ виду сказаннаго не допустить организмъ къ заболѣванію. Профилактика безусловно цѣлесообразнѣе леченія, и поэтому, чтобы организмъ человѣка сдѣлать невосприимчивымъ, нужно его иммунизировать активно.

Въ стремленіи къ обобщенію, Держковскій высказываетъ глубокое убѣжденіе, что только путемъ активной иммунизации удастся вполнѣ предохранить человѣка отъ заболѣванія, и что только путемъ наследственности активнаго иммунитета, удастся вычеркнуть дифтерію изъ списка бѣдствій человѣчества.

Болдыревъ¹⁰ указываетъ, что въ активной иммунизации мы имѣемъ вѣками пробрѣренный способъ, такъ сказать, скопированный съ приобретаемой естественнымъ путемъ невосприимчивости, и настолько коренной, что онъ можетъ совер-

шенно уничтожить въ данной странѣ болѣзн, противъ которой приѣмается.

Въ 1902 г. Дзержговскій ²⁴ на собственномъ организмѣ поставилъ первый опытъ активной иммунизации человѣка. Опытъ доказалъ, что активная иммунизация человѣка дифтерійнымъ токсиномъ вполне возможна безъ всякаго вреда для его организма. Выпрыскиваніе токсина производилось въ подкожную кѣтчатку ногъ выше области бедра, съ обѣихъ сторонъ живота, и въ области лопатокъ.

За время иммунизации, продолжавшейся 3 мѣсяца и 5 дней, было сдѣлано 24 выпрыскиванія, при чемъ Дзержговскій дошелъ до дозы токсина, равнявшейся 1704 наименьшимъ смертельнымъ дозамъ для морской свинки въ 250 гр., и за все время иммунизации ввелъ себѣ огромное количество дифтерійнаго токсина, а именно около 4300 наименьш. смерт. дозъ для свинки.

Максимальная температура, наблюдавшаяся во время реакціи, была 37,3. Сила антитоксина крови дошла до 1 нормальной единицы. Мѣстная реакція послѣ выпрыскиванія токсина не достигала большихъ размѣровъ и не отличалась особой болѣзненностью; паденія въ вѣсѣ, бѣлка въ мочѣ, ни другихъ особенныхъ явленій наблюдаемо не было.

Въ направленіи выработки медленнаго и вполне безвреднаго для человѣка метода иммунизации въ лабораторіи Дзержговскаго работалъ Болдыревъ ¹⁰. Болдыревъ выпрыскивалъ себѣ самую малую количественна токсина, чтобы убѣдиться въ возможности накопленія антитоксина въ организмѣ съ наименьшимъ для организма рискомъ. Выпрыскиванія производились въ подкожную кѣтчатку обѣихъ рукъ и ногъ, а также и по всей поверхности живота, груди и боковъ, — ежедневно. Всѣхъ выпрыскиваній было 36. Первая выпрыснутая доза была $\frac{1}{10000}$ наименьш. смерт. дозы для морской свинки; постепенно увеличивая дозу, Болдыревъ послѣдній разъ выпрыснулъ себѣ $\frac{8}{10}$ наименьш. смерт. дозы для свинки. Не смотря на ничтожное количество всего выпрыснутаго токсина, 5 наименьшихъ

смертел. дозъ для морской свинки, антитоксическая сила крови дошла до 0,4 нормальной единицы.

На мѣстѣ выпрыскиванія реакція и боль были незначительны. Все время температура была нормальна. Со стороны почекъ и другихъ органовъ ничего ненормальнаго не замѣчалось. Вѣсъ тѣла не убавился.

Такимъ образомъ оказалось, что дифтерійный токсинъ, одинъ изъ самыхъ страшныхъ ядовъ для человѣческаго организма, можетъ быть употребляемъ для иммунизации человѣка вполне безъ вреда.

Эти опыты въ соединеніи съ фактомъ, что активный иммунитетъ сохраняется у животныхъ въ теченіе цѣлаго ряда лѣтъ, и что для достиженія высокаго иммунитета не требуется ни температурной, ни общей, ни мѣстной реакціи организма, уполномочиваетъ предполагать (Дзержговскій ²⁴), что возможно выработать методъ активной иммунизации человѣка противъ дифтеріи, вполне для него безвредный и предохраняющій его на всю жизнь.

По совету проф. Н. П. Симановскаго и по предложенію С. К. Дзержговскаго я занялся выработкой экспериментально такого метода иммунизации противъ дифтеріи, который былъ бы легокъ и практиченъ, и для этой цѣли воспользовался введеніемъ дифтерійнаго токсина черезъ верхніе дыхательные пути.

Наиболѣе привлекательнымъ способомъ введенія токсина явилось бы вдыханіе раствора токсина, распыляемого пульверизаторами. Примѣненіе этого способа усложняется тѣмъ, что токсинъ по пути поступалъ бы въ полость рта и глотки, т. е. первыхъ этаповъ пищеварительнаго тракта, и часть токсина присасывалась бы въ легкія. Въ виду сказаннаго явилось необходимымъ изучить два вопроса: 1) какъ относится пищеварительный трактъ къ токсинамъ — отвѣтъ дается литературными справками, такъ какъ по этому вопросу много уже сдѣлано; на второй вопросъ, какъ отнесется легочная ткань къ токсину, мы искали отвѣта и въ литературныхъ справ-

ках и въ своихъ опытахъ, для чего воспользовались главнымъ образомъ интратрахеальными вливаніями.

Методы иммунизациі.

Въ главѣ о методахъ иммунизациі маленькихъ животныхъ въ *Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung von Kraus und Levaditi, Madsen* ⁵⁴ перечисляетъ всѣ методы, которыми вводится антигенъ въ организмъ: подкожный, мышечный, подбрюшинный, въ кровь—въ вену, черезъ пищеварительный трактъ. Къ числу особнякомъ стоящихъ методовъ Madsen причисляетъ плевроальный, внутричерепной, кожный (*Einreibung der rasierten Haut*), вкапыванія въ конъюнктивальный мешокъ, и инъекціи въ переднюю камеру глаза.

Въ статьѣ объ иммунизациі крупныхъ животныхъ въ томъ же *Handbuch Kretz* ⁴⁹ упоминаетъ методы подкожныхъ и путемъ введенія токсина въ кровь.

Методы иммунизациі черезъ дыхательные пути не упоминаются вовсе.

При активной иммунизациі животныхъ токсинами дифтеріи, столбняка, дизентеріи, ботулизма, зѣбнымъ ядомъ обычное мѣсто введенія токсина—подъ кожу.

Изъ упомянутыхъ выше методовъ насъ болѣе всего могутъ интересовать методы введенія токсина въ кровь и черезъ пищеварительный трактъ. Первый методъ интересенъ тѣмъ, что легкія имѣютъ слишкомъ тѣсное соприкосновеніе съ кровеносной системой, второй—часть пищеварительнаго тракта, а именно ротъ и глотка, служатъ входными воротами и при нашемъ методѣ введенія токсина черезъ верхніе дыхательные пути; кромѣ того можетъ быть нѣкоторая аналогія, такъ какъ при одномъ и другомъ методѣ объектомъ дѣйствія токсина имѣется слизистая оболочка.

Madsen ⁵⁴, ссылаясь на Держговскаго, говоритъ, что

иммунизациі введеніемъ токсина въ кровь имѣеть гораздо болѣе несприятныхъ сторонъ, чѣмъ подкожный методъ. Madsen сообщаетъ, что дифтерійный токсинъ, введенный лошади въ яремную вену, не вызвалъ никакой реакціи, т. е. нарастанія антитоксина, а тоже количество токсина, введенное подъ кожу, вызвало поднятіе кривой образованія антитоксина. Madsen замѣчаетъ, что при введеніи яда въ кровь, много заботъ надо прилагать, чтобы не попалъ воздухъ въ кровь и не вызвалъ бы эмболій, и что надо помнить, что можетъ вызвать вещество, токсически дѣйствующее, введенное въ вену въ большомъ количествѣ, а при подкожномъ способѣ безвредное.

Forsmann ⁵² нашелъ, что при выпрыскиваніи токсина ботулизма въ кровь, кривая образующагося антитоксина много ниже, чѣмъ при введеніи его подъ кожу.

Держговскій ⁵³ вводилъ лошади въ одну яремную вену—токсинъ, въ другую—антитоксинъ, и нашелъ, что при такихъ условіяхъ образованія антитоксина почти не происходитъ. Этотъ фактъ становится понятнымъ, если вспомнить, что смѣсь антитоксина и токсина *in vitro* не способна вызвать въ организмѣ образованія антитоксина, а при введеніи токсина въ вену условія уподобляются условіямъ въ пробиркѣ.

Такимъ образомъ приведенными авторами хотя доуказывается образованіе антитоксина при введеніи токсина въ вену, но очень мало.

О судьбѣ и дѣйствіи токсиновъ въ пищеварительномъ трактѣ и объ иммунизациі черезъ пищеварительный трактъ.

О дѣйствіи и судьбѣ токсиновъ въ пищеварительномъ трактѣ имѣется уже довольно много изслѣдованій, равно какъ и по вопросу объ иммунизациі токсинами черезъ пищеварительный трактъ.

Эрлих²⁷ иммунизировалъ бѣлыхъ мышей, вводя вмѣстѣ съ пищей рингитъ и абринъ въ постепенно возрастающихъ дозахъ, благодаря чему выработалъ точные способы иммунизации.

О зѣбиномъ ядѣ Fraser³⁴ говорить, что хотя ядъ и является инертнымъ при введеніи въ желудокъ, но сообщаетъ животнымъ нѣкоторый, правда, весьма слабый иммунитетъ. Gibier⁴¹) подтверждаетъ заключенія Fraser'a. Carriere⁴⁷) не могъ подтвердить наблюденія Fraser'a.

Габричевскій^{36, 37} въ статьяхъ: «объ иммунизации черезъ пищеварительный трактъ» и «объ иммунизации per rectum» говорить, что искусственная иммунизация человѣка и животныхъ противъ различныхъ заразныхъ болѣзней получаетъ все болѣе и болѣе широкое практическое примѣненіе. Несмотря на извѣстныя преимущества подкожный способъ представляетъ и нѣкоторые недостатки. Необходимость дѣлать уколъ, болѣзненность въ мѣстѣ укола, сопровождаемая сильной мѣстной и общей реакціей, возможность образованія абсцесса и такъ далѣе, все это служитъ иногда значительной помѣхой для болѣе широкаго примѣненія одной изъ рациональныхъ мѣръ борьбы съ заразными болѣзнями. Остановившись на разсмотрѣніи вопроса о введеніи бактеріальныхъ продуктовъ черезъ пищеварительный трактъ, Габричевскій приводитъ данныя, что иммунизация черезъ пищеварительный каналъ по отношенію къ культурамъ бактерій возможна не только въ лабораторныхъ условіяхъ (Cantacusen, Вакуленко, Розенталь, Цейтлинъ), но осуществлена и на человѣкѣ (Klemperer, Савченко и Заболотный поставили опыты надъ самими собой, Wright). По отношенію къ токсинамъ Габричевскій поставилъ опыты съ введеніемъ въ rectum свинокъ, кроликовъ и собакъ тетаническаго и дифтерійнаго токсина, которые повели къ смертельной интоксикаціи съ пораженіемъ у собаки кишекъ въ формѣ язвеннаго фолликулярнаго энтерита и почекъ въ формѣ остраго геморрагическаго гломерулонефрита.

Gibier⁴² и Ransom⁷² пришли къ заключенію, что токсины, введенные въ пищеварительный трактъ, не являются ядовитыми для организма и иммунитета не вызываютъ.

Общій выводъ изъ приведенныхъ данныхъ, что токсины обезвреживаются въ пищеварительномъ трактѣ и иммунитета вызвать не могутъ.

Исключеніе въ смыслѣ дѣйствія черезъ кишечникъ составляетъ токсинъ ботулизма. Остановившись на свойствѣ его производить токсическое дѣйствіе черезъ кишечникъ, Чикину³⁰ удалось продолжительнымъ кормленіемъ кроликовъ токсинномъ ботулизмомъ сообщить имъ несомнѣнную, хотя, правда, и не особенно большую невосприимчивость какъ противъ ротового, такъ и подкожнаго введенія кратныхъ смертельной дозы этого яда. Такимъ образомъ поставленный принципиально вопросъ о возможности активной иммунизации токсинномъ ботулизмомъ черезъ пищеварительный трактъ рѣшается въ положительномъ смыслѣ—фактъ безспорно важный и для нашей работы—возможность иммунизации черезъ воздѣйствіе токсина на слизистую оболочку.

Почему токсины обезвреживаются въ пищеварительномъ каналѣ, существуетъ цѣлый рядъ мнѣній и наблюденій. Для насъ самыми интересными будутъ данныя, объясняющія обезвреживаніе токсиновъ въ полости рта и глотки.

Fermi и Pernossi³⁰ приписываютъ способность разрушать тетаническій токсинъ живой кишечной стѣнкѣ.

Rèpin⁷⁵ на основаніи того, что дифтерійный токсинъ проходитъ весьма трудно черезъ діализирующія перепонки, склоненъ преимущественно, если не исключительно, этими свойствами объяснять потерю токсичности его при введеніи черезъ кишечникъ.

Gibier⁴² думаетъ, что слизистая оболочка recti, при введеніи токсина въ rectum, удерживаетъ дѣйствующія начала токсиновъ и, можетъ быть, и разрушаетъ ихъ.

Cano Brusso¹⁶ настаиваетъ на томъ, что главную роль

при разрушении тетанического яда играет сама слизистая оболочка.

Caussad'e Soltraîne²⁰, изучавшей влияние экстракта кишечной слизистой на бульонной тетанической культуры, склоненъ приписывать этой слизистой важную роль въ обезвреживании тетанического токсина.

Чичкинъ⁸⁰, изъ книги котораго: «Пищеварительный трактъ въ бактериологическомъ отношеніи», мы цитировали вышеупомянутыхъ авторовъ, говоритъ, что, если и имѣется дѣйствіе живой слизистой оболочки кишечника, то повидимому оно не особенно значительно; тоже значеніе онъ приписываетъ и наблюденію Мечникова, что микробная флора тетанического бульона разрушаетъ токсинъ, заключающійся въ бульонѣ. Мечниковъ такое же явленіе предполагаетъ и въ кишечномъ каналѣ.

Чичкинъ отмѣчаетъ еще въ обезвреживаніи токсиновъ и процессъ элиминаціи. Оказалось, что обезвреживаніе громаднаго количества введеннаго въ кишечникъ токсина основано не на нейтрализаціи или уничтоженіи токсина кишечнымъ содержимымъ и не на быстромъ удаленіи яда черезъ задній проходъ, но оно зависитъ отъ того, что содержимое названныхъ частей кишечника элиминируетъ токсинъ изъ его растворовъ. Стерилизація кишечнаго содержимаго не измѣняетъ дѣло.

Forssmann нашелъ, что 10 граммъ содержимаго слѣпой кишки можетъ элиминировать по крайней мѣрѣ 1000 смертельныхъ дозъ, при чемъ процедура эта не оказываетъ повидимому никакого влияния на силу токсина.

Приведенныя наблюденія слишкомъ мало объясняютъ процессъ обезвреживанія токсиновъ въ пищеварительномъ трактѣ; главную роль въ обезвреживаніи играютъ секреты пищеварительнаго канала.

По Гамалѣѣ дифтерійный токсинъ разрушается пепсиномъ и трипсиномъ.

Изъ опытовъ Charrin²¹ видно, что пепсинъ нѣсколько

ослабляетъ дѣйствіе дифтерійнаго токсина. Защиту организма отъ вреднаго дѣйствія токсиновъ Charrin видитъ въ цѣломъ рядѣ явленій; первую группу составляютъ агенты извнѣ: свѣтъ, сухость, кислородъ и т. д., вторую группу: слизь, кислоты, различныя производныя пищеварительнаго тракта, эпителий и жизненная борьба, третью группу составляютъ дѣйствіе тканей, фагоцитовъ, другихъ бактерий и ихъ секретій.

Наиболѣе существенной по разбираемому вопросу, всесторонне освѣщающей его, явилась работа Ненцаго, Зиберъ и Шумовой-Симаховской⁸². Авторы пользовались пищеварительными соками, выдѣленными изъ организма по способу проф. Павлова.

Цѣлымъ рядомъ изслѣдованій они нашли, что 1 кубикъ желудочнаго сока разрушаетъ до 50 смертельныхъ дозъ дифтерійнаго токсина и 500 смерт. дозъ тетанотоксина; 1 кубикъ поджелудочнаго сока способенъ разрушить отъ 10000 до 100000 смерт. дозъ дифтерійнаго токсина; трипсинъ съ желчью, въ пропорціи 3 на 1, энергично разрушаетъ токсинъ, напр. 0,06 трипсина и 0,02 желчи разрушаютъ 10000 смерт. дозъ тетанотоксина.

Слѣдующей работой въ этомъ направленіи явилась работа Зиберъ и Шумовой-Симаховской⁸³ о дѣйствіи эрепсина и кишечнаго сока на токсинъ и абринъ. Эрепсинъ и кишечный сокъ (фильтрованный) едва способны разрушать 1—2 смерт. дозы тетанотоксина, эрепсина 1 кубикъ разрушаетъ отъ 40 до 50 смерт. дозъ дифтерійнаго токсина, а дѣйствіе фильтрованнаго кишечнаго сока на дифтерійный сокъ очень слабое, едва подающееся опредѣленію.

Держговскій и Зиберъ-Шумова⁸⁰ изслѣдовали дѣйствіе пищеварительныхъ соковъ на абринъ, и нашли, что абринъ, при введеніи его per os, теряетъ значительную часть своей ядовитости.

Наиболѣе интересными для нашей работы являются изслѣдованія упомянутыхъ авторовъ о муцинѣ, слюбѣ и окислахъ и ихъ дѣйствіи на токсинъ.

Опыты Ненцаго, Зиберъ и Шумовой-Симаповской съ стерильнымъ муциномъ и дифтерійнымъ токсиномъ, взятыми въ различныхъ отношеніяхъ, дали почти отрицательный результатъ, въ исключительныхъ случаяхъ было замѣчено слабое уменьшеніе токсичности токсина.

Впрочемъ растворы муцина черезъ повторное воздѣйствіе 0,15% HCl и промываніе осадковъ водою и фильтрованіе черезъ шамберландовскія свѣчи, вырѣзанные подъ кожу морскимъ свинкамъ, вызывали у нихъ инфилтраты, животные худѣли и только постепенно выздоравливали.

1 кубикъ слюны изъ подчелюстной железы собакъ, смѣшанный съ 0,15 куб. дифтерійнаго токсина, т. е. 5 смерт. дозъ, послѣ 17 часового стоянія при комнатной температурѣ, вырѣзанный подъ кожу морскимъ свинкамъ въсомъ 300 гр., оказался безъ дѣйствія на токсинъ, животное погибло 36 час. спустя отъ дифтеріи.

Слюна изъ околоушной железы собаки также оказалась безъ дѣйствія. Морская свинка 257 гр., 30 час. спустя послѣ вырѣзыванія погибла отъ дифтеріи.

Только послѣ длительнаго стоянія дифтерійнаго или тетаническаго токсина со слюною въ температурѣ термостата (до 20 часовъ), токсины терли ядовитость.

Въ работѣ о разрушеніи токсиновъ при помощи перекисей, а также животныхъ и растительныхъ оксидазъ Зиберъ⁸⁶ пишетъ, что разрушеніе токсиновъ тетаническаго и дифтерійнаго, происходящее подъ вліяніемъ пищеварительныхъ соковъ, можетъ вполнѣ объяснить сравнительно малую ядовитость этихъ токсиновъ при введеніи ихъ per os. При изученіи дѣйствія окисленія на токсины — опыты показали, что оксидазы довольно энергично разрушаютъ токсины дифтеріи и тетануса. Большая часть опытовъ для изученія дѣйствія оксидазъ на токсины, была произведена съ смѣсями, которыя подвергались взаимодѣйствію въ термостатѣ въ теченіе нѣсколькихъ часовъ (до 24 ч.). Другимъ родомъ опытовъ Зиберъ убѣдилась, что непосредственно смѣшанные токсины дифтеріи и тетануса съ

оксидазами при вырѣзываніи животнымъ оказываются безвредными для этихъ послѣднихъ — и даже при вырѣзываніи одновременно въ различныхъ части тѣла. Глобулинъ оксидазы, будучи примѣненъ въ количествѣ 1 кубика эмульсіи разрушаетъ до 100 смерт. дозъ тетанотоксина и 600 смерт. дозъ дифтерійнаго токсина. Приводимъ таблицу опытовъ съ дѣйствіемъ оксидазы околоушной железы собаки на дифтерійный токсинъ.

Число вырѣзанныхъ собакъ до въ-зрѣлости.	Количество оксидазы въ куб. сант.	Время дѣйствія оксидазы на дифтер. токсинъ до вырѣзыванія.	Вѣсъ морской свинки до вырѣзыванія въ граммахъ.	Вѣсъ животного послѣ вырѣзыванія въ грам.	
1	20	2	24 часа	380	440
2	20	1	24 »	245	280
3	50	0,5	24 »	330	385
4	60	1	24 »	410	460
5	100	1	24 »	370	405
6	200	1	24 »	350	390
7	400	1	24 »	285	315
8	10	1	15 минутъ	250	280
9	20	1	30 »	285	320

Всѣ животныя по прошествіи 30 дней остались здоровыми.

По отношенію къ змѣнному яду Wehrmann⁸⁵ изъ лабораторіи Calmette опубликовалъ въ 1898 г. свой этюдъ о дѣйствіи на этотъ ядъ различныхъ пищеварительныхъ ферментовъ. Wehrmann нашелъ, что пталинъ, желчь, панкреатическій сокъ in vitro оказываютъ на змѣнный ядъ энергичное разрушительное дѣйствіе; пепсинъ очень мало активенъ, лейкоцитарная оксидаза бездѣятельна.

За работою Ненцаго, Зиберъ и Шумовой-Симаповской послѣдовала работа Garriga^{18,19}, подтвердившая выводы первыхъ авторовъ. Carrier смѣшывалъ растворы пталина, пепсина, трипсина и желчи съ смертельными дозами тетанотоксина и змѣннаго яда, и, давая смѣсямъ стоять при 40° — 24 часа, пришелъ къ известнымъ даннымъ, которыя схематизировалъ въ приводимой таблицѣ, вмѣстѣ съ данными дѣй-

ствя на тѣ же яды кишечныхъ бактерій, кишечнаго эпителия, лейкоцитарной оксидазы:

Исчущаемый агентъ.	Дѣйствіе на	
	Токсинъ тетаническій.	Змѣнный ядъ.
Птилявія.	Значител. задерживаніе.	Сильно выраж. задерж.
Желудочный сокъ.	>	Почти полное разрушен.
Лягуш.	>	>
Панкреатинъ.	Разрушеніе.	>
Кишечн. бактеріи.	Очень легкое задерживаніе.	Очень легкое задержив.
Кишечн. эпителий.	Почти отрицател.	Почти отрицателное.
Лейкоцит. оксидаза.	Значител. задерживаніе.	Значител. задерживаніе.

Baldwin и Levene² нашли въ своихъ изслѣдованіяхъ, что пепсинъ и трипсинъ разрушили дифтерійный токсинъ.

По отношенію къ судьбѣ дифтерійнаго токсина въ полости рта изъ приведенныхъ работъ ясно, что слюна сама имѣетъ очень слабое обезвреживающее дѣйствіе на дифтерійный токсинъ; главную же роль въ уменьшеніи ядовитости токсина въ полости рта надо видѣть въ быстромъ смываніи его слюной наружу и въ пищеварительный трактъ, гдѣ токсинъ совершенно теряетъ свою ядовитость подѣ дѣйствіемъ пищеварительныхъ соковокъ.

О роли токсиновъ при введеніи ихъ въ дыхательные пути и о возможности иммунизации черезъ дыхательные пути.

О роли токсиновъ при введеніи ихъ въ дыхательные пути изъ литературы извѣстно очень мало и также мало извѣстно о возможности такимъ образомъ иммунизировать.

По Мечникову⁵⁷ токсическія вещества могутъ всасываться слизистой оболочкой дыхательныхъ путей. Какъ извѣстно, легкія доступны проникновенію токсическихъ газообразныхъ веществъ, и кромѣ того, поверхность ихъ способна очень легко всасывать жидкіе яды.

Roger и Bayeux⁷⁷ на основаніи своихъ опытовъ пришли къ заключенію, что дифтерійный токсинъ вызываетъ образованіе ложныхъ пленокъ на слизистой оболочкѣ безъ предварительнаго поврежденія ея. Они вводили токсинъ въ дыхательные пути морскихъ свинокъ и кроликовъ черезъ гортань. Свинки очень скоро гибли отъ вырскиванія смертельныхъ дозъ, какъ наиболѣе чувствительныя къ яду. На вскрытіи не было найдено образованія ложныхъ пленокъ, а найдены обычныя измѣненія при интоксикаціи дифтерійнымъ токсиномъ. У кроликовъ, при вырскиваніи смертельныхъ и не смертельныхъ дозъ токсина, были найдены ложныя пленки въ глоткѣ, въ гортани, и въ бронхахъ.

Morax и Elmassian⁶⁰ повторили опыты Roger и Bayeux⁷⁷ на кроликахъ, вырскивая токсинъ въ трахею проколомъ иглы, чтобы избѣжать пораненія слизистой оболочки. Авторы замѣтили образованіе пленокъ въ незначительномъ количествѣ только у мѣста вкола иглы, гдѣ создались условія наиболѣе интенсивнаго всасыванія токсина слизистой оболочкой. Для изученія дѣйствія дифтерійнаго токсина на слизистую оболочку Morax и Elmassian вводили токсинъ въ конъюнктивальный мѣшокъ и нашли слѣдующія гистологическія измѣненія: расширеніе сосудовъ съ лейкоцитарной реакціей, доходящей maximum'a въ 30—40 часовъ послѣ вырскиванія, когда черезъ измѣненныя ткани создаются наилучшія условія для всасыванія токсина и происходитъ образованіе фибринознаго экссудата на поверхности слизистой оболочки, въ ткани ея, и въ передней камерѣ глаза. Главное препятствіе для всасыванія токсина авторы видятъ въ эпителий, что подтверждается и работой Mertzet⁶⁰ о всасываніи слизистой оболочкой.

Держговскому²⁴ удалось иммунизировать лошадей смазываніемъ ноздрей дифтерійной культурой, бактеріями, отмытыми отъ токсина, и чистымъ токсиномъ, и доказать въ ихъ крови образованіе сравнительно большаго количества анти-токсина.

Копія
1-го Харків. Мед. Інститута
НАУЧНАЯ БІБЛІОТЕКА
№

БІБЛІОТЕКА
Харківського Медичного Інституту
№ 5258

ПЕРЕВІРНО

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.

Методы активной иммунизации.

Приступая къ работѣ, намъ пришлось разобратся въ различныхъ методахъ активной иммунизации.

Такъ какъ при иммунизации восходящими дозами токсиновъ животныя не всегда выдерживали иммунизацию, въ концѣ концовъ худѣли и умирали (Мечниковъ), то ученые выработали цѣлый рядъ методовъ иммунизации животнаго организма ослабленными токсинами, не вредными для него.

Токсины ослабляли или нагреваниемъ, или дѣйствіемъ на нихъ различныхъ химическихъ веществъ.

Впервые Fraenkel²³ сталъ иммунизировать подогрѣтымъ дифтерійнымъ токсиномъ, тетанической токсинъ подогрѣвали Vaillard²², Ehrlich; токсинъ ботулизма подогрѣвалъ Forsmann²⁴; зѣбийный ядъ—Phisalix и Bertrand²⁵, Calmette^{14,15}. Держговскій²³ ставилъ опыты съ 4 козами; двухъ онъ иммунизировалъ дифтерійнымъ токсиномъ неподгрѣтымъ, а другихъ двухъ—подогрѣтымъ, т. е. токсиномъ съ большимъ содержаниемъ токсодовъ; въ результатъ оказалось, что, при одинаковыхъ условіяхъ иммунизации, козы, получившія неподгрѣтый токсинъ, дали сыворотку въ 10 разъ крѣпче сыворотки двухъ другихъ козъ, иммунизированныхъ подогрѣтымъ токсиномъ. Токсины, содержащіе большое количество токсодовъ, вызываютъ сильную мѣстную реакцію, способствуютъ болѣе продолжительному подъему температуры и нарушенію

нормальныхъ отправленій организма вредному для образованія антитоксина. Такимъ образомъ иммунизация подогрѣтыми токсинами не является выгодной.

Behring и Kitasato⁵ начинали иммунизировать животныхъ дифтерійнымъ и тетаническимъ токсинами, ослабленными трихлористымъ іодомъ, а потомъ переходили къ иммунизации чистыми токсинами; Roux²⁸ ослаблялъ дифтерійный и тетанической токсинъ Люголевскимъ растворомъ іода, уменьшая постепенно при иммунизации количества іода въ смѣси съ токсинами. Brieger¹² ослаблялъ тетанической ядъ сѣвродородомъ, а Calmette^{14,15}—зѣбийный ядъ хлорноватистымъ натромъ.

Методы Behring'a и Roux не имѣютъ преимуществъ передъ современными способами иммунизации чистыми токсинами.

Roux и Martin²⁹ иммунизировали животныхъ, вводя подъ кожу дифтерійный ядъ въ постепенно увеличиваемыхъ дозахъ въ промежутки, обусловливаемые концомъ реакціи, т. е. достиженіемъ нормальной температуры и исчезновеніемъ опухоли на мѣстѣ выскриванія.

Родзевичъ²⁶ иммунизируетъ учащенными выскриваніями дифтерійнаго токсина подъ кожу въ дозахъ, не вызывающихъ ни мѣстной, ни общей реакціи. Тѣмъ же методомъ пользуется и Коршунъ.

Методъ Никанорова²³ (за границей такой же методъ Babes'a²) иммунизацией нейтральной смѣсью токсина съ антитоксиномъ, чтобы обезвредить токсинъ, не получилъ права гражданства, какъ спорный. Эрлихъ называетъ этотъ способъ иммунизацией токсинами. Держговскій²³ выскривалъ животнымъ нейтральную смѣсь сыворотки и токсина, безвредную для морской свинки, но ни въ одномъ случаѣ не получалъ образованія въ крови антитоксина.

Другой методъ иммунизации раздѣльными выскриваніями токсина и антитоксина, которымъ пользовался Держговскій²³ найдетъ имъ прекраснымъ въ смыслѣ сохраненія животнаго и полученія болѣе сильной антитоксической сыворотки.

Мы выбрали для своих опытов метод Родзевича, как наиболее подходящий для нас. Этим методом пользовались и Держговский и Болдырев при активной иммунизации самих себя.

Выпрыскивая маленькия дозы въ дыхательные пути, мы тѣмъ самымъ старались избѣгнуть возможнаго раздраженія токсиномъ слизистыхъ оболочекъ и нѣжной ткани легкихъ.

Выпрыскивать раздѣльно токсинъ и сыворотку не представлялось удобнымъ по нѣкоторымъ обстоятельствамъ, лежащимъ въ основѣ нашей работы: 1) выпрыскиваніе сыворотки подъ кожу противорѣчило бы нашей идеѣ избѣгнуть подкожныхъ выпрыскиваній, 2) при выпрыскиваніи сыворотки часто появляются сыпи, и 3) антитоксическая сыворотка сама по себѣ является препаратомъ дорогимъ.

Выборъ животнаго для опытовъ.

Для своихъ опытовъ мы избрали собаку, руководствуясь данными опыта Держговскаго.

По Держговскому ²⁴ животнымъ различнаго рода, въ отношеніи образованія антитоксина подъ вліяніемъ иммунизации токсиномъ прямо пропорціональныхъ ихъ вѣсу, можно поставить въ слѣдующій рядъ: лошадь, коза, кроликъ, собака, человекъ.

За періодъ иммунизации отъ 2 до 2½ мѣсяцевъ постепенно увеличиваемыми дозами дифтерійнаго токсина, лошади, послѣ послѣдняго выпрыскиванія токсина въ количествѣ 100 куб. сант., накапливаютъ обыкновенно столько антитоксина, что сыворотка ихъ крови содержитъ отъ 100 до 300 нормальныхъ единицъ антитоксина — свойство полиантитоксичности.

За то же время иммунизации собаки при тѣхъ же условіяхъ иммунизации, какъ и у лошадей, приобретаютъ сыворотку съ содержаніемъ отъ 5 до 10 единицъ антитоксина.

Когда Держговскій выпрыскивалъ самому себѣ токсинъ,

то антитоксическая сила его крови дошла до 1 нормальной единицы.

Такимъ образомъ собака въ отношеніи накопленія антитоксина ближе всего стоитъ къ человеку и въ этомъ отношеніи болѣе всего подходитъ для нашихъ опытовъ.

По Держговскому у собакъ естественный иммунитетъ выраженъ слабо, такъ что хотя собаки естественнымъ путемъ и не заражаются, т. е. способны противостоятъ малымъ дозамъ инфекции, тѣмъ не менѣе искусственно при введеніи большихъ дозъ они могутъ подлежать зараженію и даже гнѣбнуть, такъ какъ способны сразу продуцировать очень малое количество антитоксина.

Исслѣдованіе свойствъ крови собаки показывасть отсутствіе въ ней антитоксина, а потому въ естественномъ иммунитетѣ обыкновенно видятъ явленіе своеобразное, принципиально разнѣющееся отъ естественнаго иммунитета, связаннаго съ появленіемъ въ крови антитоксина.

Приготовленіе дифтерійнаго токсина.

Мы пользовались для иммунизации собакъ дифтерійнымъ токсиномъ, приготовленнымъ по тому же методу, какимъ пользуются въ Институтѣ Экспериментальной Медицины для иммунизации лошадей съ цѣлью приготовленія противодифтерійной сыворотки.

Токсинъ приготовлялся такъ: одинъ фунтъ взрубленнаго въ котлетной машинѣ телячьяго мяса, безъ сухожилій и жира, обливался 1 литромъ дистиллированной воды. Къ смѣси прибавляли 2 грамма сухихъ прессованныхъ продажныхъ дрожжей, и она наставлялась, поставленная въ термостатъ при 37°, въ теченіи 12 часовъ. Потомъ настой процеживался черезъ марлю, отжимался и нагревался до кипѣнія.

Горячій еще растворъ фильтровался. Къ фильтрату добавляли воды до первоначальнаго объема, потомъ 2% пептона

Witte и $\frac{1}{2}$ ‰ поваренной соли, и нагревали раствор вновь до кипения. Так как реакция раствора большей частью кислая, то раствор подщелачивался 20% раствором Na_2CO_3 натра до той поры, когда лакмусовая бумажка начнет синеть, а раствор фенол-фталеина будет показывать еще кислую реакцию. После подщелачивания раствор кипятили вновь около четверти часа, фильтровали и добавляли водой до первоначального объема. Фильтрованный раствор разливали в широкие, плоские колбы Ру, и стерилизовали их полчаса в автоклаве при 120°C .

Стерилизованный бульон засевался разводками дифтерийной палочки (изъ известной американской культуры Парк Вилламса), и ставился в термостат на 6—8 дней, смотря по энергии роста. Вынув из термостата, бульон фильтровали через бумажный фильтр, прибавляли $\frac{1}{2}$ ‰ карболовой кислоты, и вновь фильтровали через Беркефельдовы или Шамберланд-Пастеровские свечи в вакуум, разряжая воздух водяным насосом.

Профильтрованный бульон сливался в стерилизованные бутылки оранжевого стекла, закрыты резиновыми пробками с сифоном. Поверх уровня токсина наливался слой толуола.

Приготовленные таким образом токсины дают в Институте прекрасные результаты при иммунизации лошадей.

Для иммунизации мы пользовались кристичными токсинами, т. е. такими, которые не содержат в себѣ токсондов. О вредном же влиянии токсондов на иммунизацию у нас сказано выше.

Дифтерийный токсин принадлежит к ядам, токсическую силу которых мы можем определять особенно точно на морских свинках.

Мы брали такие токсины, отъ выпрыскивания 0,01—0,005 куб. сант. которых морские свинки вѣсомъ въ 250,0 падали при типичныхъ для нихъ признакахъ отравления дифтерийнымъ токсиномъ: инфальтратъ на мѣстѣ выпрыскивания, эксудативный плевритъ и гиперемія надпочечниковъ.

До постановки опытовъ съ введеніемъ токсина въ дыхательные пути, явилась необходимость въ предварительной работѣ, задачей которой было установить известное мѣрло для сужденія, достигла ли собака иммунитета, или нѣтъ, и второе: выяснитъ вообще условия иммунизации собакъ дифтерийнымъ токсиномъ.

Для рѣшенія первой задачи мы старались опредѣлить минимальную смертельную дозу дифтерийнаго токсина для собакъ, такъ какъ это дѣлается для опредѣленія минимальной смертельной дозы на морскихъ свинкахъ; для рѣшенія второй задачи нѣсколько собакъ были иммунизированы подожнымъ введеніемъ токсина различной дозировкой.

Минимальная смертельная доза дифтерийнаго токсина для собаки при введеніи подъ кожу.

Для опредѣленія минимальной смертельной дозы для собаки—цѣлой серіи собакъ выпрыскивались подъ кожу различныя количества дифтерийнаго токсина, соответствующія тому или другому числу минимальныхъ смертельныхъ дозъ для морской свинки, вѣсомъ въ 250 гр.

Изъ опытовъ выяснилось, что для затравленія собакъ вѣсомъ одинъ пудъ, надо брать токсинъ въ количествѣ 4,2 минимальныхъ смертельныхъ дозъ для морской свинки въ 250 гр.; 4,2 минимал. смертельн. дозы для свинки будутъ соответствовать одной минимальной смертельной дозы для собаки, рассчитываемой на пудъ ея вѣса.

Гибель животного, какъ видно изъ таблицы, наступаетъ довольно поздно, на 9—11 день послѣ выпрыскиванія токсина, а иногда и еще позже—на 14—18 день.

3 собаки погибли при дозахъ меньшихъ, чѣмъ при расчетѣ 4,2 смерт. дозъ для свинки на пудъ вѣса собаки. Опредѣленіе минимальной смертельной дозы для собаки, оче-

Таблица 1

опытов для определения минимальной смертельной дозы дифтерийного токсина для собаки при вырыскивании под кожу.

№ табл.	№ по книге.	Весь собак.		Кол-во токсина со- общенного 1 мин. введенного в дозу, содержание в 1 куб. см. сыворотки в 1 дозе.	Кол-во вырыс- киваемого токсина на собаку токсина.	Судьба жи- вотного.	Число мин. смерт. доз для морск. свинки в 250 гр., приходящиеся на:					
		пуд., фунт.	Грамм.				пало.	На ка- кой день.				
								1 фунт.	1 пуд.	1 кило.		
1	31	—	17	6800	0,012	0,036	+	9	—	0,176	7,05	0,441
2	13	1	25	26000	»	0,12	+	8	—	0,153	6,15	0,384
3	22	—	18	7200	»	0,024	+	10	—	0,111	4,44	0,277
4	17	1	31	28400	»	0,09	+	11	—	0,105	4,22	0,264
5	25	—	22½	9000	»	0,023	+	11	—	0,087	3,51	0,219
6	26	—	15½	6200	»	0,0181	—	—	~	0,067	2,68	0,167
7	24	—	22½	9000	»	0,019	—	—	~	0,071	2,84	0,177
8	27	1	4	17600	»	0,05	—	—	~	0,095	3,8	0,237
9	28б	1	17	22800	»	0,066	—	—	~	0,097	3,9	0,243
10	28а	1	5½	18200	»	0,055	+	10	—	0,102	4,09	0,255
11	14	2	4	33600	»	0,012	—	—	~	0,012	0,47	0,029
12	16	1	35	30000	»	0,036	—	—	~	0,04	1,6	0,1
13	15	1	35	30000	»	0,06	—	—	~	0,066	2,66	0,166
14	18	—	31	12400	»	0,036	—	—	~	0,096	3,87	0,241
15	29	—	15½	6200	»	0,019	—	—	~	0,102	4,1	0,256
16	—	1	8	19200	0,021	0,1008	—	—	~	0,1	4	0,25
17	—	1	7½	19000	»	0,1016	+	10	—	0,102	4,1	0,256
18	—	1	28½	27400	»	0,1515	+	10	—	0,105	4,2	0,262
19	—	—	28	11200	»	0,0602	—	—	~	0,102	4,1	0,256
20	—	—	20¾	8900	»	0,0447	—	—	~	0,102	4,1	0,256
21	—	1	02	16800	0,006	0,0275	+	14	—	0,157	6,3	0,393
22	—	—	34	13600	»	0,0266	+	14	—	0,131	5,25	0,325
23	—	—	34	13600	»	0,0214	+	18	—	0,105	4,2	0,262

видно, не может быть таким точным, как для морской свинки.

По всей вероятности колебания в величии минимальной смертельной дозы токсина для собак зависят как от индивидуальных особенностей, так и от породы собак, причем величина этих колебаний обуславливается особенной чувствительностью собак к дифтерийному токсину.

Методика опытов с активной иммунизацией собак против дифтерийного токсина

В работ Болдырева¹⁰ приведены данные иммунизации 3-х собак, введением им под кожу маленьких доз дифтерийного токсина. Двум собакам вырыскивания были начаты с 0,0001 миним. смерт. дозы для морской свинки, т. е. с тех самых доз, которыми Болдырев иммунизировал самого себя, и доведены до 1 смерт. дозы. Под конец иммунизации у одной собаки антитоксина накопилось 0,4 единицы Беринга, а у другой—1 единица. 3-я собака была иммунизирована большими дозами токсина, чем первые. Всем трем собакам по окончании иммунизации было вырыгнуто по 20,0 живой дифтерийной разводки и собаки остались в живых, контрольные же погибли.

В своих опытах мы хотели убедиться в безвредности для иммунизации больших доз токсина, и потому первую группу собак начали иммунизировать с 0,001 минимальной смертельной дозы для морской свинки. Другую серию собак иммунизировали, начав с 0,0001 минимальной смерт. дозы. Для доказательства же, что возможна иммунизация с еще меньшими дозами токсина, третьей серией собак мы вырыскивали токсин от 0,00001 минимальной смерт. дозы.

В том, что иммунитет достигнут, мы приходили к

убъждению, если собака оставалась жива послѣ выпрыскивания ей подъ кожу, по окончаніи иммунизации, одной или нѣскольких смертельныхъ дозъ токсина для собаки. По сопротивляемости организма собаки большому или меньшему числу смертельныхъ дозъ, мы судили о силѣ приобретеннаго ими иммунитета. Для этой цѣли собакамъ второй и третьей серіи по окончаніи иммунизации выпрыскивали разное число смерт. дозъ для собаки.

До выпрыскивания смертельныхъ дозъ, у собакъ опредѣлялась антитоксическая сила сыворотки ихъ крови.

Испытаніе антитоксической силы сыворотки основано на способности ея связывать нейтрализаціонную дозу токсина въ томъ или другомъ количествѣ. Нейтрализаціонная доза токсина испытывается «нормальной сывороткой» Эрлиха²⁸. Такимъ образомъ въ основу испытанія положенъ не измѣняющійся токсинъ, а болѣе устойчивая сыворотка. Сыворотка въ сухомъ видѣ можетъ безгранично сохраняться въ приборахъ, устраняющихъ вліяніе свѣта, влаги и воздуха. Эрлиховская «нормальная сыворотка» (Normal serum), по почину Madsen²⁴ принята за образецъ въ лабораторіяхъ большей части европейскихъ государствъ, въ томъ числѣ и въ Россіи. Каждые два мѣсяца, лабораторіи получаютъ изъ Франкфуртскаго института экспериментальной терапіи свѣжій глицериново-солевой растворъ сыворотки, содержащій въ 1 к. стм. 10 единицъ антитоксина. Удесятеренная сыворотка содержитъ въ 1 к. стм. 100 единицъ антитоксина. (Предтеченскій²⁹).

Количество токсина, нейтрализующее 0,1 к. стм. нормальной сыворотки или 0,01 к. стм. удесятеренной сыворотки, т. е. 1 единицу антитоксина, не дасть инфилтрату у морской свинки, и называется нейтрализаціонной дозой. Для опыта выпрыскиваютъ серіи морскихъ свинокъ разное количество токсина, смѣшанное съ 1 к. стм. нормальной сыворотки. Высшая доза токсина, которая не дасть инфилтрата, будетъ нейтрализаціонной.

Для опредѣленія числа единицъ антитоксина въ испы-

туемой сывороткѣ по Берингъ⁷—Эрлиху, выпрыскиваютъ серіи морскихъ свинокъ нейтрализаціонную дозу токсина, смѣшанную съ различными количествомъ сыворотки. Меньшая доза сыворотки, которая не дасть инфилтрата, нейтрализуетъ всю выпрыснутую дозу токсина. По этой меньшей дозѣ сыворотки высчитываютъ, сколько единицъ антитоксина содержится въ 1 к. стм. ея, принявъ по Берингу, что 1 нормальная единица антитоксина содержится въ 0,1 к. стм. нормальной сыворотки. Следовательно, если для связыванія нейтрализаціонной дозы токсина пошло 0,025 к. стм. сыворотки, то число единицъ антитоксина въ 1 куб. стм. сыворотки будетъ 4, и т. д. Для скорости вычисленія существуетъ таблица Дзербговскаго, гдѣ въ одномъ столбцѣ указано число нормальныхъ единицъ антитоксина въ 1 к. стм. сыворотки, а въ другомъ соответственное количество сыворотки въ к. стм., связывающее нейтрализаціонную дозу токсина.

Если выпрыснутой сыворотки недостаточно для связыванія нейтрализаціонной дозы токсина, то свинка падетъ при явленіяхъ интоксикаціи дифтерійнымъ токсиномъ; если же свинка останется жива, и образуется инфилтратъ, то сыворотка только отчасти нейтрализуетъ токсинъ, часть же токсина, меньше одной смертельной дозы для свинки, останется не связанной.

Для полученія сыворотки, кровь добывалась изъ наружной яремной вены уколомъ въ нее широкой иглой черезъ кожу. Вена на шеѣ опредѣлялась довольно легко небольшимъ вдутиемъ, если прижать ее пальцемъ на шеѣ ниже предполагаемаго укола. Вытекающая изъ иглы кровь собиралась въ пробирку и, по прибавленіи нѣсколькихъ кристалликовъ камфоры, оставалась на холоду; отстоявшаяся сыворотка бралась для изслѣдованія.

Дифтерійный токсинъ для выпрыскиванія разводился стерилизованнымъ физиологическимъ растворомъ поваренной соли въ стерилизованныхъ колбочкахъ въ 10 гр. и 100 гр. Выпрыскиваніе дѣлалось подъ кожу сбоку туловища; при развитіи инфилтрата уколъ иглы производился въ новомъ мѣстѣ.

Последняя доза, полученная собакой во время иммунизации, 22500 смерт. доз для свинки, т. е. 3061,22 смерт. доз для собаки.

За все время иммунизации собака получила 65511,103 смерт. доз для свинки, т. е. 8926,68 для собаки.

Определение антитоксина: 1) на 18-й день иммунизации, после выпрыскивания 0,1 см. дозы токсина: 2 кубика сыворотки не нейтрализовали нейтрализационной дозы токсина: свинки пали. (№ 1383, 1384, 1385, 1386).

2) На 100-й день иммунизации, после выпрыскивания 10 см. доз токсина: 2 куб. сыворотки не вносили обезвредили нейтрализационную дозу токсина; свинки остались живы, но дали инфильтрат (№ 1532, 1533, 1534)—антитоксина меньше $\frac{1}{20}$ единицы.

3) На 300-й день иммунизации, после введения 8000 см. доз токсина: 0,0333 сыворотки обезвредили нейтрализ. дозу токсина: (свинки № 646, 647, 656, 657, 672, 673)—антитоксина 3 единицы.

4) На 310-й день иммунизации, после введения 22500 смерт. доз токсина: 0,02 сыворотки нейтрализовали токсин (свинки № 716, 717, 740, 741)—антитоксина 5 единиц.

На 22-й день по окончании иммунизации, собак вь отпрепарованную на шеь яремную вену было введено 30000 смерт. доз токсина для морской свинки, т. е. 4081,63 смерт. доз для собаки. Собака осталась вь живых и реагировала на введение яда небольшимъ поднятиемъ температуры.

Собака № 2.

Вьсь ея до иммунизации 2 пуда, после иммунизации 2 п. 6 ф. Смертельная доза токсина для нея 9 смерт. доз для морской свинки.

Последняя доза, полученная собакой во время иммунизации, 22500 смерт. доз для свинки, т. е. 2500 смерт. доз для собаки.

За все время иммунизации собака получила 65511,103 смерт. доз для свинки, т. е. 7279 для собаки.

Определение антитоксина:

1) На 300-й день иммунизации, после введения 8000 смерт. доз токсина: 0,0666 к. стм. сыворотки нейтрализовали токсин (свинки № 644, 645, 654, 655, 671).— антитоксина 1,5 единицы.

2) На 310-й день иммунизации, после введения 22500 смерт. доз токсина: 0,0333 к. стм. сыворотки нейтрализовали токсин (свинки № 714, 715, 738, 739).— антитоксина 3 единицы.

На 20-й день, по окончании иммунизации, собак вь отпрепарованную

на шеь яремную вену было введено 30000 смерт. доз токсина для свинки, т. е. 3333,3 смерт. доз для собаки. Собака осталась вь живых, и реагировала на введение яда небольшимъ поднятиемъ температуры.

II. ГРУППА ОПЫТОВЪ.

4 собаки были иммунизированы вьпрыскиваниемъ подь кожу дифтерийнаго токсина, начиная съ 0,0001 миним. смерт. дозы для морской свинки, вьсьомъ 250 гр.

Собаки:	№ 3.		№ 4.		№ 5.		№ 6.		
	Число смерт. доз токсина для морской свинки вьсьомъ вь 250 гр.	Вьсь.	Температура.	Вьсь.	Температура.	Вьсь.	Температура.		
1	0,0001	1 п. 13 ф.	—	1 п. 6 ф.	—	1 п. 27 ф.	—	2 п. 1 ф.	—
2	0,0002								
3	0,0003								
4	0,0004								
5	0,0005								
6	0,0006								
7	0,0007								
8	0,0008								
9	0,0009								
10	0,001								
11	0,001								
12	0,002								
13	0,003	1 п. 16'зф.	—	1 п. 8 ф.	—	1 п. 28 ф.	—	1 п. 35 ф.	—
14	0,004								
15	0,005								
16	0,006								
17	0,007								
18	0,008								
19	0,009								
20	0,01								
21	0,01								
22	0,02								
23	0,03								
24	0,04								
25	0,05	1 п. 15 ф.	—	1 п. 11 ф.	—	1 п. 29 ф.	—	1 п. 29 ф.	—
26	0,06								
27	0,07								
28	0,08								
29	0,09								
30	0,1								
31	0,1	1 п. 18'зф.	—	1 п. 11 ф.	—	1 п. 24 ф.	—	1 п. 38 ф.	—
32	0,2								
33	0,3								
34	0,4								
35	0,5								



36	0,6								
37	0,7								
38	0,8								
39	0,9								
40	1	1 п. 16 ^{1/2} ф.	—	1 п. 14 ф.	—	1 п. 30 ф.	—	2 п. 3 ф.	—
42	—	—	—	—	—	—	—	Собака получила 2500 см. д. для свинки.	—
43	—	—	—	—	—	—	—	39,0	+
46	—	—	—	—	—	—	получила 200 см. д. для свинки.	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	37,9 ⁹	—
—	—	—	—	—	—	—	—	38,5	—
47	—	—	—	—	—	—	—	39,0	—
—	—	—	—	—	—	—	—	35,0	—
48	—	—	—	—	—	—	—	—	+
48	—	—	—	—	—	—	Получила 100 см. д. для свинки.	—	—
49	—	—	—	—	—	—	—	39,4	—
—	—	—	—	—	—	—	—	40,1	—
—	—	—	—	—	—	—	—	39,8	—
50	—	—	—	—	—	—	—	39,3	—
—	—	—	—	—	—	—	—	38,3	—
51	—	1 п. 16 ф.	—	—	—	—	—	35,2	+
57	—	Получила 20,5 см. д. для свинки.	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	39	—
58	—	—	—	—	—	—	—	39,0	—
—	—	—	—	—	—	—	—	38,6	—
—	—	—	—	—	—	—	—	38,5	—
59	—	—	—	—	—	—	—	38,2	—
—	—	—	—	—	—	—	—	38,4	—
60	—	—	—	—	—	—	—	38,4	—
—	—	—	—	—	—	—	—	38,2	—
61	—	—	—	—	—	—	—	38,2	—
—	—	—	—	—	—	—	—	38,4	—
62	—	—	—	—	—	—	—	38,0	—
—	—	—	—	—	—	—	—	38,2	—
63	—	—	—	—	—	—	—	38,3	—
—	—	—	—	—	—	—	—	38,3	—
64	—	1 п. 13 ф.	—	—	—	—	—	—	—

Собака № 3.

Въсь ся до иммунизации 1 п. 13 ф., послѣ иммунизации 1 п. 16^{1/2} ф. Смертельная доза токسينа для нея 5,93 смерт. дозъ для морской свинки.

Послѣдняя доза, полученная собакой во время иммунизации, 1 смерт. доза для свинки, т. е. 0,17 смерт. дозы для собаки.

За все время иммунизации собака получила 6,11 смерт. дозъ для свинки, т. е. 1,03 смерт. дозы для собаки.

Антитоксина менѣе ¹/₁₀ единицы въ 1 к. стм. сыворотки (по окончаніи иммунизации). Свинки № 730, 731, 735, 736.

На 17-й день послѣ иммунизации собака получила подъ кожу 20,5 смерт. дозъ для свинки, т. е. 3,46 смерт. дозы для собаки, осталась въ живыхъ, и въ вѣсѣ не упала.

Собака № 4.

Въсь ся до иммунизации 1 п. 6 ф., послѣ иммунизации 1 п. 14 ф. Смертельная доза токسينа для нея 5,67 смерт. дозъ для свинки. Послѣдняя доза, полученная собакой во время иммунизации, 1 смерт. доза для свинки, т. е. 0,176 смерт. дозы для собаки.

За все время иммунизации собака получила 6,11 смерт. дозъ для свинки, т. е. 1,07 смерт. дозы для собаки.

Антитоксина менѣе ¹/₁₀ единицы въ 1 к. стм. сыворотки (по окончаніи иммунизации). Свинки № 732, 733, 737, 738.

На 8-й день послѣ иммунизации собака получила подъ кожу 100 смерт. дозъ для свинки, т. е. 17,6 смерт. дозъ для собаки и пала на 5-й день.

Собака № 5.

Въсь ся до иммунизации 1 п. 27 ф., послѣ иммунизации 1 п. 30 ф. Смерт. доза токسينа для нея 7,35 смерт. дозъ для свинки.

Послѣдняя доза, полученная собакой во время иммунизации, 1 смерт. доза для свинки, т. е. 0,13 смерт. дозы для собаки.

За все время иммунизации собака получила 6,11 смерт. дозъ для свинки, т. е. 0,83 смерт. дозы для собаки.

Антитоксина менѣе ¹/₁₀ единицы въ 1 к. стм. сыворотки (послѣ иммунизации). Свинки № 734, 739, 740, 741.

На 6-й день послѣ иммунизации собака получила подъ кожу 200 смерт. дозъ для свинки, т. е. 27,2 смерт. дозы для собаки, и пала на 3-й день.

Собака № 6.

Въсь ся до иммунизации 2 п. 1 ф., послѣ иммунизации 2 п. 3 ф. Смерт. доза токسينа для нея 8,715 смерт. дозъ для свинки.

Послѣдняя доза, полученная собакой во время иммунизации, 1 смерт. доза для свинки, т. е. 0,114 смерт. дозы для собаки.

За время иммунизации собака получила 6,11 смерт. дозъ для свинки, т. е. 0,7 смерт. дозы для собаки.

Антитоксина меньше $\frac{1}{10}$ единицы в 1 к. стм. сыворотки (после иммунизации). Свинки № 742, 743, 748, 749.

На 2-й день после иммунизации собака получила под кожу 2500 смерт. доз для свинки, т. е. 286,8 смерт. доз для собаки, и пала на другой день.

III. ГРУППА ОПЫТОВ

3 собаки иммунизированы вырыскиванием под кожу токсина, начиная с 0,00001 смерт. дозы для морской свинки вѣсомъ 250 гр.

Собаки.		№ 7.	№ 8.	№ 9.	
День опыта.	Число смерт. доз токсина для морск. свинки, вѣсомъ в 250 гр.	Вѣс.	Вѣс.	Вѣс.	
	Количество вырыскиваемого раствора.				
1	0,00001	0,1 к. стм.	2 п. 35 ф.	1 п. 14 ф.	1 п. 1 ф.
2	0,00002	0,2			
3	0,00003	0,3			
4	0,00004	0,4			
5	0,00005	0,5			
6	0,00006	0,6			
7	0,00007	0,7			
8	0,00008	0,8			
9	0,00009	0,9			
10	0,0001	1,0			
11	0,0001	0,5	2 п. 24 ф.	1 п. 9 ф.	1 п. 2½ ф.
12	0,00012	0,6			
13	0,00014	0,7			
14	0,00016	0,8			
15	0,00018	0,9			
16	0,0002	1,0			
17	0,00022	0,5			
18	0,00024	0,6			
19	0,00028	0,7			
20	0,00032	0,8			
21	0,00036	0,9			
22	0,0004	1,0			
23	0,00042	0,6			
24	0,00049	0,7			
25	0,00056	0,8			
26	0,00064	0,9			
27	0,0007	1,0			
28	0,0005	0,5	2 п. 30 ф.	1 п. 14 ф.	1 п.
29	0,0006	0,6			
30	0,0007	0,7			
31	0,0008	0,8			

32	0,0009	0,9			
33	0,001	1,0			
34	0,0025	0,5			
35	0,003	0,6			
36	0,0035	0,7			
37	0,004	0,8			
38	0,0045	0,9			
39	0,005	1,0			
40	0,0035	0,5			
41	0,0042	0,6			
42	0,0049	0,7			
43	0,0056	0,8			
44	0,0063	0,9			
45	0,007	1,0	3 п. 2 ф.	1 п. 10 ф.	1 п. 2 ф.
46	0,005	0,5			
47	0,006	0,6			
48	0,007	0,7			
49	0,008	0,8			
50	0,009	0,9			
51	0,01	1,0			
52	0,025	0,5			
53	0,03	0,6			
54	0,035	0,7			
55	0,04	0,8			
56	0,045	0,9			
57	0,05	1,0	2 п. 32 ф.	1 п. 15 ф.	89 ф.
61	—	—	—	—	Собака получила 30,47 см. доз для свинки.
78	—	—	—	—	Собака получила 23,1 см. доз для свинки.
126	—	—	—	—	2 п. 30 ф. Собака получила 11,71 см. доз для свинки.
136	—	—	—	—	Пала через 3 дня после вырыскивания.
					Пала через 15 дней после вырыскивания.

Собака № 7.

Вѣс ее до иммунизации 2 п. 25 ф., после иммунизации 2 п. 32 ф. Смертельная доза для собаки — 11,71 смерт. доз для морской свинки.

Последняя доза, полученная собакой во время иммунизации, 0,05 смерт. доз для свинки, т. е. 0,00427 смерт. доз для собаки.

За все время иммунизации собака получила 0,33455 смерт. доз для морской свинки, т. е. 0,0285 смерт. доз для собаки.

На 69-й день после иммунизации собака получила под кожу 1 смерт. дозу для собаки, т. е. 11,71 смерт. доз для свинки, и осталась жива.

Собака № 8.

Въсь ея до иммунизациі 1 п. 14 ф., послѣ иммунизациі 1 п. 15 ф. Смертельная доза для собаки—5,775 смерт. дозъ для свинки.

Послѣдняя доза, полученная собакой во время иммунизациі, 0,05 смерт. дозъ для свинки, т. е. 0,00865 смерт. дозъ для собаки.

За все время иммунизациі собака получила 0,33455 смерт. дозъ для свинки, т. е. 0,057 смерт. дозъ для собаки.

На 21-й день послѣ иммунизациі собака получила подъ кожу 23,1 смерт. дозъ для свинки, т. е. 4 смерт. дозъ для собаки, и пала через 3 дня послѣ вырыскиванія.

Собака № 9.

Въсь ея до иммунизациі 1 п. 1 ф., послѣ иммунизациі 39 ф.

Смертельная доза для собаки—4,095 смерт. дозъ для свинки.

Послѣдняя доза, полученная собакой во время иммунизациі, 0,05 смерт. дозъ для свинки, т. е. 0,0122 смерт. дозъ для собаки.

За все время иммунизациі собака получила 0,33455 смерт. дозъ для свинки, т. е. 0,081 смерт. дозъ для собаки.

На 4-й день послѣ иммунизациі собака получила подъ кожу 20,47 смерт. дозъ для свинки, т. е. 5 смерт. дозъ для собаки, и пала на 15 день послѣ вырыскиванія.

ВЫВОДЫ.

1. При иммунизациі введеніемъ подъ кожу постепенно возрастающихъ дозъ дифтерійнаго токсина, начиная съ 0,001 смерт. дозъ для морской свинки, можно достигнуть чрезвычайно сильнаго иммунитета, когда собака безъ всякаго вреда для себя будетъ переносить вырыскиваніе тысячей смертельныхъ дозъ токсина для собаки.

2. При иммунизациі меньшими дозами токсина, начиная съ 0,0001 и постепенно доходя до 1 мин. смерт. дозъ для мор. свинки, то же пріобрѣтается иммунитетъ; иммунизированная такимъ образомъ собака можетъ перенести безъ вреда вырыскиваніе нѣсколькихъ смертельныхъ дозъ токсина для со-

баки (собака № 3 осталась въ живыхъ послѣ вырыскиванія 3,46 смерт. дозъ для собаки).

3. Съ еще меньшими дозами, отъ 0,00001 и до 0,05, иммунитетъ достигается, но очень слабый.

4. Накопленіе антитоксина въ организмѣ собаки идетъ чрезвычайно медленно и возрастаетъ съ увеличеніемъ числа вырыскиваемыхъ смертельныхъ дозъ, доходя до малыхъ цифръ числа единицъ антитоксина. Въ нашихъ опытахъ число единицъ антитоксина въ 1 к. см. сыворотки по Берингу не превышало 5.

5. Наименьшая смертельная доза токсина для собаки, при вырыскиваніи подъ кожу, равняется 4,2 наименьшихъ смерт. дозъ для морской свинки въсомъ въ 250 гр., рассчитываемыхъ на каждый фунтъ вѣса собаки. Доза эта не абсолютно точная, такъ какъ зависитъ отъ индивидуальной особенности собаки, напр. принадлежности ея къ той или другой породѣ.

Не будучи увѣрены, что возможно иммунизирующее дѣйствіе дифтерійнаго токсина въ полости рта и глотки, какъ то выяснилось изъ обзора работъ по иммунизациі черезъ пищеварительный трактъ, мы должны, при иммунизациі черезъ вдыханіе распыленнаго пульверизаторами токсина, рассчитывать на иммунизирующее дѣйствіе только той части токсина, которая поступаетъ въ гортань, трахею и дальше. Поэтому представилось интереснымъ выяснитъ, можно ли иммунизировать собакъ, вводя токсинъ непосредственно въ гортань. Другой вопросъ, интересовавшій насъ, заключался въ томъ, какъ отнесется легочная ткань къ токсину. При ингаляціи распыленный токсинъ попадаетъ въ гортань, дагѣ въ трахею, бронхи, и можетъ быть, очень маленькая часть токсина достигаетъ и легкихъ. Для рѣшенія послѣдней задачи мы ввели токсинъ въ трахею, минуя гортань.

Объ интратрахеальныхъ вливанійхъ.

Методъ введенія лекарственныхъ веществъ въ легкія извѣстенъ давно; съ 1843 года его начали примѣнять ветеринары, а съ 1853 г. Green⁴⁴ первый примѣнилъ его на человѣкѣ. Съ той поры цѣлый рядъ врачей примѣняли методъ интратрахеальныхъ вливаній для леченія, такъ какъ результаты леченія въ большинствѣ случаевъ были благотворныи.

Въ 1907 г. вышла работа д-ра Галебскаго⁴⁵, всесторонне освѣщающая методъ интратрахеальныхъ вливаній подробными литературными данными и собственными опытами. Въ его работѣ есть очень полный обзоръ клиническихъ наблюдений; число ихъ велико и подтверждаетъ безопасность метода.

Для лечебныхъ цѣлей примѣняютъ водные и масляные растворы, число лекарственныхъ веществъ, которыя пробовали вводить въ легкія, болѣе 30: вводили хлористый цинкъ, тимоль, ментоль, салициловую кислоту, эйкалиптолъ, туберкулинъ, креозотъ, гваяколъ, камфору, хлоретонъ, хлороформъ, эфроненъ, бромформъ, терпентинъ, йодоформъ, пихтолъ, йодидъ, изаль, корицу, фосфорнокислый гваяколъ, ортоформъ, коричную кислоту, гоменоль, габаноль, резорцинъ, двубромистый хининъ, адреналинъ, антипринъ, хининъ, йодистый калий, соду и другія вещества. Уже изъ приведеннаго списка можно убѣдиться, что лечочная ткань должна быть очень выносливой. Levi утверждаетъ, что слизистая оболочка трахеи и легкиихъ выносливѣе слизистой оболочки пищеварительнаго тракта.

Въ Россіи въ 1881 г. Модестовъ⁴⁶ предложилъ методъ введенія лекарствъ въ легкія путемъ распыленія въ трахеѣ, и разработалъ вопросъ экспериментально. Галебскій и Герингъ лечили больныхъ интратрахеальными вливаніями. Галебскій при помощи ларингоскопа заводилъ канюлю шприца за связки и впрыскивалъ въ трахею больныхъ. Его выводы изъ клиническихъ наблюдений: 1) больные хорошо переносятъ вливанія, изрѣдка реагируя только небольшимъ кашлемъ; 2) подъ влия-

ніемъ интратрахеальныхъ вливаній улучшаются какъ субъективныя, такъ до извѣстной степени и объективныя явленія въ легкиихъ; 3) методъ интратрахеальныхъ вливаній безопасенъ для больныхъ; 4) методъ интратрахеальныхъ вливаній можетъ быть употребляемъ какъ способъ, дающій возможность лечить мѣстно болѣзни легкиихъ, и какъ методъ, позволяющій поддѣйствовать на общее состояніе больного.

Намъ интересны нѣкоторыя детали экспериментальныхъ и терапевтическихъ изслѣдованій объ интратрахеальныхъ вливаніяхъ.

1) Надо отмѣтить быстроту всасыванія лекарствъ въ легкиихъ. Къ такимъ выводамъ пришли Fröschner⁴⁷ и ветеринарный врачъ Верескинъ⁴⁸. Вещества, введенныя въ легкія, дѣйствуютъ почти въ 20 разъ сильнѣе и быстрѣе, чѣмъ введенныя per os. По Модестову⁴⁹ наименьшая смертельная доза яда, введенная въ легкія, есть отравляющая, но при подкожномъ введеніи не смертельная.

Быстрота всасыванія объясняется: 1) громадной поверхностью легкиихъ; если ихъ развернуть—получается площадь въ 2000 квадр. футовъ (Hueschke); 2) тонкостью эпителия; 3) богатствомъ лимфатической ткани и кровеносныхъ сосудовъ (Сикорскій⁵⁰, Ранье⁵¹, Buhl⁵², Grancher⁵³, Pierret et Renaud⁵⁴); 4) постояннымъ перемѣщеніемъ содержимаго въ полости легкиихъ, благодаря дыхательнымъ движеніямъ.

По опытамъ Auphan'a⁵⁵ йодистый калий, при введеніи въ трахею, т. е. легкія, уже черезъ 10—15 мин. не можетъ быть обнаруженъ въ легкиихъ.

2-й вопросъ, интересующій насъ, какія количества жидкости можно вводить въ легкія? Bouchard⁵⁶, основываясь на опытахъ, опредѣляетъ количество жидкости, которое можно было бы влить человѣку безъ вреда для здоровья, въ 600 к. стм. въ продолженіе часа. Тѣ растворы, которые обычно примѣняются для терапевтическихъ вливаній, отъ 10,0 до 25,0, не вызываютъ никакихъ особенныхъ расстройствъ со стороны дыхательныхъ путей.

3-й вопрос, как реагирует легочная ткань на интра-трахеальные вливания? По этому вопросу литературных данных очень мало, а микроскопических исследований почти нет. На основании своих опытов Галевский²⁸ пришел к следующим выводам: 1) Животные очень хорошо, без всяких затруднений, переносят вливания в трахею *per vias naturales* как водных, так и маслянистых растворов; 4) Влитая через трахею жидкость проникает в самые альвеолы, межальвеолярную ткань, бронхиальные железы и, может быть, и в бессосудистые хрящи; 7) Легочная ткань реагирует на вливание различно, в зависимости от вливаемого вещества, концентрации раствора; 8) *Ol. Amygd. dulcium* и физиологический раствор NaCl при долговременном вливании вызывают только ничтожное изменение легочной ткани, как то слушивание интителя в несколько больше против нормы количества и, может быть, при длительном применении и небольшое развитие соединительной ткани. 9) Растворы $\frac{1}{10}\%$ *pyocyanin'a* и 1% CrO_4K , вызвали катаральную пневмонию.

Таким образом все то, что известно об интра-трахеальных вливаниях должно было ободряюще действовать на нас. Количество же токсина, которое мы впрыскивали, было настолько ничтожно, что, казалось, не должно было бы действовать раздражающим образом на легочную ткань.

Методика опытов с активной иммунизацией против дифтерии через интра-трахеальные вливания.

Для введения токсина в легкия через трахею, при первых опытах, мы пользовались вливанием раствора токсина через иглу шприца, которой прокалывали кожу и трахею в верхней ее половине. Таким образом думали избежать отхаркивания токсина и тем чище поставить опыт, но опасения ошибки, т. е. поранения щитовидной железы, и того,

что часть токсина при впрыскивании могла бы попасть и в подкожную клетчатку и в щитовидную железу, заставила отказаться от этого способа.

Тогда мы думали вводить токсин через трахеотомическое отверстие. Но то, что сравнительно не трудно сделать у человека, на собаках представило целый ряд затруднений.

Подвижность шеи собаки дѣлало то, что трахеотомическая трубка постоянно вынаживалась из раны, несмотря на повязку. Чтобы избѣгнуть трубки, мы вырѣзали части хрящей трахеи, и края пришили к кожному отверстию для устройства постоянного отверстия в трахей, но такой способ оказался также непрактичным. Через незакрытое отверстие могли попасть в трахею и легкия—инородный тѣла и грязь и вызвать нежелательная пневмонія, во 2-хъ, отверстие чрезвычайно быстро суживалось, и через некоторое время мы съ трудом находили его на шеѣ, наконецъ же шприца часто попадалъ вмѣсто трахеи в подкожную клетчатку. Таким образом и отъ трахеотомического отверстия пришлось отказаться и обратится къ наиболее идеальному методу интра-трахеальных вливаний введеніем длиннаго наконечника шприца черезъ дыхательную щель в трахею. То, чего мы опасались, т. е. отхаркивания токсина, было рѣдко, и не могло имѣть значенія при продолжительности времени иммунизации, доходящей до 2-хъ мѣсяцевъ.

Метод интра-трахеальных вливаний черезъ дыхательную щель, оказался довольно легко применимым на собакахъ.

Мы устроили приборъ для ларингоскопирования собакъ такъ, какъ это описано у проф. Симановскаго²⁹ въ его статьѣ «объ отношеніи гортанныхъ нервовъ къ иннервации отдѣльныхъ мышцъ гортани,» гдѣ приведенъ и рисунокъ. Этотъ приборъ состоитъ изъ доски, которую кладутъ на операционный столъ; на одномъ концѣ доски прирѣплены два вертикальныхъ металлическихъ прута на разстояніи 6 вершковъ. На вертикальныхъ прутахъ, накольцахъ съ винтами, передвигаются два горизонтальныхъ прута, которые устанавливаются на какой угодно

высотѣ, и на какомъ угодно разстояніи другъ отъ друга. Собака укладывается на доскѣ спиной вверхъ, помощники раскрываютъ пасть и надвигаютъ ее на прутья. Собака захватываетъ зубами прутья, прутья раздвигаютъ и привязываютъ къ нимъ челюсти полосами марли. Помощникъ захватываетъ языкъ полотномъ, и вынуть, удерживаетъ его. Если подвинуть животное нѣсколько къзади, такъ чтобы шея не приходилась подъ угломъ къ мордѣ, а была-бы вытянутой, то, освѣтивъ рефлекторомъ пасть животного, легко можно увидать гортань собаки, и даже связки, безъ ларингоскопа.

Собаки настолько спокойны переносили всю процедуру, что обыкновенно довольно было 2 помощниковъ (собаки не привязывались за ноги, а удерживались на столѣ руками). Наконецъ собаки настолько дрессировались ежедневными упражненіями, что сами прыгали на столъ и легко давали раскрывать пасть, непокорныя же скоро привыкали.

Для вливаній мы пользовались 10 гр. асбестовымъ шприцемъ съ серебрянымъ наконечникомъ для вливаній въ гортань, но нѣсколько удлиненнымъ. Наконечникъ и шприцъ каждый разъ при употребленіи стерилизовались. Если почему либо связки не сразу были видны, то наконечникомъ мы пользовались и для вливанія, и, въ то же время какъ зондомъ, для отгѣсненія кпереди надгортаника. Имъ же по пути мы приподнимали и мягкое небо, которое, какъ сказано у пр. Симановскаго, дѣйствительно очень часто мѣшало намъ—вялое и низко опущенное; мы часто видали, какъ опущенное небо висѣло передъ надгортаникомъ и совершенно отгораживало полость рта отъ полости глотки.

Собаки для опытовъ выбирались крупныя, вѣсомъ приблизительно 1 пудъ. Животныя находились въ открытыхъ помѣщеніяхъ, но когда въ опытахъ послѣдовала неудача, животныя стали помѣщать въ тепло, чтобы избѣгать дѣйствія холода. (Собаки № 17, 18, 20 содержались въ тепломъ помѣщеніи).

Токсинъ растворяли физиологическимъ растворомъ NaCl,

каждое новое разведеніе начинали вливать съ 1 к. стм., ежедневно прибавляя по 1 кубикъ; только послѣдней собакѣ № 20 вливали токсинъ въ количествѣ 10 к. стм. раствора, для уменьшенія предполагаемаго раздражающаго дѣйствія токсина на легочную ткань.

Съ той же цѣлью собакамъ № 17 и 18 дѣлались вливанія не ежедневно, а съ промежутками въ 3—4 дня.

Токсинъ вливался подогрѣтымъ до 37°—40° на водяной банѣ, за исключеніемъ собакъ № 10, 11.

Двумъ контрольнымъ собакамъ вливали: одной (№ 21) подогрѣтый до 40° физиологическій растворъ поваренной соли по 10 к. стм., а другой (№ 22) растворъ токсина той же силы, и въ томъ же количествѣ, какъ и иммунизируемой собакой, но только прокипяченный въ теченіи 5 минутъ.

По окончаніи опыта у оставшихся въ живыхъ животныхъ опредѣлялась антитоксическая сила крови, и для доказательства приобрѣтенія иммунитета выпрыскивалась кратная смертельная доза токсина для собаки.

По смерти животного изъ крови сердца и паренхиматозныхъ органовъ (печени, селезенки) дѣлались посѣвы на агаръ-агаръ и бульонъ, и мазки на стеклышкахъ, для доказательства, что смерть произошла именно отъ токсидеміи или септицеміи. Изъ легкихъ брались кусочки для уплотненія въ спиртѣ восходящей крѣпости. Препараты окрашивались гематоксилиномъ, эозиномъ и по ванъ Гизону.

Минимальная смертельная доза дифтерійнаго токсина для собакъ при вливаніи въ трахею, т. е. въ легкія.

До постановки опытовъ съ иммунизацией собакъ черезъ дыхательные пути, мы задались задачей опредѣлить минимальную смертельную дозу токсина для собаки, если его вливать въ трахею т. е. въ легкія. Мы выпрыскивали соба-

ИЗДА
Информ

камь токсинъ шириемъ съ гортаннымъ, наконецнигомъ въ количествѣ одной и больше, чѣмъ одной, смертельныхъ дозъ для собаки при введеніи яда подъ кожу.

Таблица II

опытовъ для опредѣленія минимальной смертельной дозы дифтерійнаго токсина для собаки при вливаніи его въ трахею т. е. въ легкія.

№ таблицы.	Вѣсъ собаки.		Количество введеннаго въ трахею токсина для морской свинки въ 250 гр.	Количество влитого раствора токсина, вѣ. к. стм.	Судьба животнаго.			Число смертельныхъ дозъ токсина для собаки, при введеніи подъ кожу на 1 люд. ед. вѣса.
	Пудъ.	Фунт.			пало		осталось въ живыхъ.	
					на какой день			
1	1	5	4,7	10	—	—	—	1
2	2	1	17	10	—	—	—	2
3	1	—	21	10	—	—	—	5
4	1	2	42	10	+	4	—	10
5	1	30	51	10	+	13	—	7
6	1	10	31,5	10	+	6	—	6

Какъ видно изъ таблицы, минимальная смертельная доза токсина для собаки при введеніи его въ трахею, т. е. въ легкія, въ 5 разъ больше выпрыскиваемой подъ кожу.

Приходится отмѣтить этотъ удивительный фактъ, стоящій въ прямой противоположности съ выводомъ Модестова, что наименьшая смертельная доза яда, введенная въ легкія, есть отравляющая, но при подкожномъ введеніи не смертельная.

Опыты съ активной иммунизацией противъ дифтеріи вливаніемъ токсина въ трахею т. е. въ легкія.

При иммунизации начальной дозой токсина, для введенія въ трахею, мы выбрали 0,001 смерт. дозы для морской свинки, постепенно повышая ее при дальнѣйшихъ выпрыскиваніяхъ до 100 смерт. дозъ.

Опытъ, удавшійся при большихъ дозахъ, несомнѣнно имѣеть большіе данныя быть положительнымъ и при меньшихъ дозахъ.

Собака № 10.

Выпрыскиваніе дѣлалось посредствомъ прокола трахеи иглой шприца.

День опыта.	Число смерт. дозъ токсина для м. свин. вѣс. въ 250 гр.	Количество выпрыскиваемого раствора въ куб. стм.	Вѣсъ.
1	0,001	1	1 п. 2 ф.
2	0,002	2	—
4	0,003	4	—
5	0,004	5	—
6	0,005	5	—
7	0,006	6	—
9	0,007	7	—
10	0,008	8	—
11	0,009	9	—
12	0,01	10	39 ф.
13	0,01	1	—
14	0,02	2	—
15	0,03	3	—
16	0,04	4	—
17	0,05	5	—
18	0,06	6	—
19	0,07	7	—
20	0,08	8	—
21	0,09	9	—
22	0,1	10	1 п. 3 ф.
23	0,1	1	—
24	0,2	2	—
25	0,3	3	—
26	0,4	4	—
27	0,5	5	—
28	0,6	6	—
29	0,7	7	—
30	0,8	8	38 ф.
31	0,9	9	—
32	1	10	—
33	1	1	37 ф.
37	+ пала.	—	—

Собака № 11.

Выпрыскиваніе дѣлалось посредствомъ прокола трахеи иглой шприца.

День опыта.	Число смерт. дозъ токсина для м. свин. вѣс. въ 250 гр.	Количество выпрыскиваемого раствора въ куб. стм.	Вѣсъ.
1	0,001	1	1 п. 10 ф.
2	0,002	2	—
4	0,003	3	—
5	0,004	4	—
6	0,005	5	—
7	0,006	6	—
9	0,007	7	—
10	0,008	8	—
11	0,009	9	—
12	0,01	10	1 п. 9 ф.
13	0,01	1	—
14	0,02	2	—
15	0,03	3	—
16	0,04	4	—
17	0,05	5	—
18	0,06	6	—
19	0,07	7	—
20	0,08	8	—
21	0,09	9	—
22	0,1	10	1 п. 7 ф.
23	0,1	1	—
24	0,2	2	—
25	0,3	3	—
26	0,4	4	—
27	0,5	5	—
28	0,6	6	—
29	0,7	7	—
30	0,8	8	1 п. 6 ф.
31	0,9	9	—
32	1	10	—
33	1	1	1 п. 7 ф.
34	3	2	—
41	+ пала.	—	—

Собака № 10.

Вѣсъ съ до иммунизации 1 п. 2 ф.

Смертельная доза токсина для нея 4,4 смерт. дозы для морской свинки.

Последняя доза, полученная собакой, 1 смерт. доза для морской свинки, т. е. 0,227 смерт. дозы для собаки.

За все время иммунизации собака получила 7,105 смерт. доз для морской свинки, т. е. 1,6 смерт. дозы для собаки.

На другой день после последнего впрыскивания собака заболела и на 4-й день пала при явлениях исхудания, слабости и нарыва задних конечностей.

Вскрытие: желтушное окрашивание кожи и слизистых оболочек, на слизистых трахеи расширенные мѣстами сосуды, на мѣстѣ укола въ кровь красноватыхъ точекъ ничего особеннаго не замѣчается. Легкія спавшіяся, блѣдно-розоватаго цвѣта, проходы для воздуха, плевры безъ измѣненій. Печень темно-краснаго цвѣта, дряблая, легко рвется, на разрьѣ стекаетъ кровь, мѣстами опеченена—эти участки подъ микроскопомъ сплошь выполнены красными кровяными шариками.

Микроскопич. изсл. легкіяхъ: нѣкоторыя альвеолы съ разорванными перегородками, въ альвеолахъ меньшей величины встрѣчаются: отслоившіяся эпителии, лейкоциты и зернистый распадъ въ небольшомъ количествѣ, очень мало альвеоляръ сплошь занято зернистымъ распадомъ.

Въ постъвахъ изъ крови сердца, соскобовъ изъ печени, селезенки, и на мазкахъ бактерій не оказалось.

Собака № 11.

Въсь ей до иммунизации 1 п. 10 ф.

Смертельная доза токсина для нея 5,25 смерт. дозъ для морской свинки.

Последняя доза, полученная собакой во время иммунизации, 2 смерт. дозы для свинки, т. е. 0,38 смерт. дозы для собаки.

За все время иммунизации собака получила 9,105 смерт. дозъ для свинки, т. е. 1,7 смерт. дозы для собаки.

На другой день после послѣдняго впрыскиванія собака заболѣла, и при явленіяхъ нарастающихъ исхуданія и слабости на 7-й день пала.

Вскрытіе: слизистая оболочка трахеи кой гдѣ съ расширенными сосудами, на мѣстѣ укола въ видны розовыя точки, другихъ измѣненій нѣтъ. Легкія красноватаго цвѣта, нижнія доли темнокраснаго цвѣта; легкія спавшіяся, для воздуха проходима.

Микроскопич. изсл.: перегородки между альвеолами мѣстами разорваны, сосуды и капилляры расширены, большая часть меньшихъ по величинѣ альвеоляръ выполнена распадомъ, эпителиальными клѣтками и лейкоцитами, въ бронхахъ эпителии мѣстами отделился.

Въ постъвахъ изъ крови сердца, соскоба изъ печени и селезенки, и на мазкахъ бактерій не оказалось.

Собака № 12.

Впрыскиваніе дѣлалось посредствомъ прокола трахеи иглой шприца.

День опыта.	Число смерт. дозъ токсина для м. свинки въ 250 гр.	Кол-во впрысн. разв. въ 1 см.	Вѣсь.	Температура.
1	0,001	1	1 п. 7 $\frac{1}{2}$ ф.	
2	0,002	2		
3	0,003	3		
4	0,004	4		
5	0,005	5		
6	0,006	6		
7	0,007	7	1 п. 2 $\frac{1}{2}$ ф.	39,6
8	—	—	—	38,7
9	—	—	—	36,9
10	+ пала	—	—	

Собака № 13.

Впрыскиваніе дѣлалось посредствомъ прокола трахеи иглой шприца.

День опыта.	Число смерт. дозъ токсина для м. свинки въ 250 гр.	Кол-во впрысн. разв. въ 1 см.	Вѣсь.	Температура.
1	0,001	1	1 п. 32 ф.	
2				
3				
4	0,002	2		
5	—	—	—	
6	—	—	1 п. 25 ф.	39,7
7	—	—	—	39,1
8	—	—	—	38,2
9	—	—	—	38,0
10	—	—	—	38,5
11	—	—	—	38,8
12	—	—	1 п. 21 ф.	38,8
13	—	—	—	38,7
14	+ пала	—	—	

Собака № 12.

Въсь ей до иммунизации 1 п. 7 $\frac{1}{2}$ ф.

Смертельная доза токсина для нея 4,98 смерт. дозы для морской свинки.

Последняя доза, полученная собакой, 0,007 смерт. дозы для свинки, т. е. 0,0014 смерт. дозы для собаки.

За все время иммунизации собака получила 0,028 смерт. дозы для свинки, т. е. 0,006 смерт. дозы для собаки.

Наканунѣ послѣдняго впрыскиванія собака была уже вялой; при явленіяхъ нарастающихъ исхуданія и слабости собака на 3-й день после впрыскиванія пала.

Вскрытіе: въ трахѣй на мѣстѣ укола въ красноватая точки, легкія темнокраснаго цвѣта, нижняя доля сѣва опеченена, на разрьѣ немного пѣнистой жидкости.

Микроскопич. изслѣд.: расширенныя сосуды и капилляры, въ многихъ альвеолахъ встрѣчается эскудатъ съ нитями фибрина, зернистымъ распадомъ, эпителиальными клѣтками; опечененная доля почти

сплошь инфильтрирована зернистым распадам и красными кровяными шариками; въ просвѣтѣ бронховъ скопление отгниваго эпителия и распада.

Въ посѣвахъ изъ крови сердца и соскоба ткани печени и селезенки, и на мазкахъ бактерий не найдено.

Собака № 13.

Въет ея до иммунизации 1 п. 32 ф.

Смертельная доза токсина для нея 7,5 смерт. дозъ для морской свинки.

Последняя доза, полученная собакой, 0,002 смерт. дозы для свинки, т. е. 0,00026 смерт. дозы для собаки.

Собака получила всего 0,003 смерт. дозы для свинки, т. е. 0,0004 смерт. дозы для собаки.

Послѣ второго высккивания на шею у собаки развился обширный отекъ. При явленіяхъ нарастающихъ пехуданія и слабости собака пала на 10-й день послѣ второго высккивания.

Вскрытіе: въ трахей ничего особеннаго, на шею въ подкожной клетчаткѣ обширный инфильтратъ, дольки щитовидной железы не различимы; легкія краснаго цвѣта, нижнія доли темнокраснаго цвѣта, на разрѣзѣ соскабливается немного пѣнистой жидкости; плевры безъ измѣненій.

Микроскопич. изслѣд.: крупныя альвеолы сливаются въ многоугольныя полости съ разорванными перегородками, сосуды расширены, почти все альвеолы заняты экссудатомъ съ большимъ количествомъ красныхъ кровяныхъ шариковъ, границы альвеолъ плохо видны, капилляры расширены, мѣстами сдавлены экссудатомъ; эпителий въ бронхахъ кой гдѣ остался, въ просвѣтѣ мелкихъ бронховъ виденъ распадъ.

Въ посѣвахъ изъ крови сердца и соскоба ткани печени и селезенки, и на мазкахъ бактерий не найдено.

Остальные опыты велись посредствомъ высккиванія токсина въ трахею шприцемъ съ гортаннымъ наконечникомъ, т. е. эндоларингеальнымъ путемъ. Собакѣ № 15 первая 4 высккиванія сдѣланы посредствомъ прокола трахеи иглой шприца.

Собака № 14.					
День опыта.	Число смерт. дозъ токсина для морской свинки въ 250 гр.	Количество раствора въ куб. см.	Вѣсъ.	Температура.	
1	0,001	1	1 п. 35 ф.	38,9	
2	0,002	2	—	39,3	
3	0,003	3	—	38,8	
4	0,004	4	—	38,7	
5	0,005	5	—	39,2	
6	0,006	6	—	39,1	
7	0,007	7	—	39,3	
8	0,008	8	—	38,9	
9	0,009	9	—	38,8	
10	0,01	10	—	39,1	
11	0,01	1	—	39,4	
12	0,02	2	—	39,0	
13	0,03	3	1 п. 37 ¹ / ₂ ф.	39,3	
14	0,04	4	—	39,2	
15	0,05	5	—	39,5	
16	0,06	6	—	39,4	
17	0,07	7	—	39,0	
18	0,08	8	—	39,0	
19	0,09	9	—	38,8	
20	0,1	10	—	38,5	
21	0,1	1	1 п. 33 ф.	38,5	
22	0,2	2	—	38,9	
23	0,3	3	—	38,6	
24	0,4	4	—	39,3	
25	0,5	5	—	39,8	
26	0,6	6	—	39,6	
27	—	—	—	40,0	
28	—	—	—	39,6	
29	—	—	—	39,5	
30	—	—	—	39,6	
31	—	—	—	39,0	
32	—	—	—	38,6	
33	—	—	—	38,6	
34	0,7	7	1 п. 31 ф.	38,8	
35	0,8	8	—	39,8	
36	0,9	9	—	39,5	
37	1	10	—	40,2	
38	1	1	—	40,0	
39	2	2	—	39,5	
40	3	3	—	39,0	
41	—	—	—	39,3	
42	—	—	—	39,9	
43	пада	+	—	—	

Собака № 15.					
День опыта.	Число смерт. дозъ токсина для морской свинки въ 250 гр.	Количество раствора въ куб. см.	Вѣсъ.	Температура.	
1	0,001	1	1 п. 38 ф.	38,5	
2	0,002	2	—	38,9	
3	0,003	3	—	39,3	
4	0,004	4	—	39,9	
5	—	—	1 п. 36 ф.	39,0	
6	—	—	—	39,1	
7	—	—	—	39,0	
8	—	—	—	38,9	
9	—	—	—	38,9	
10	—	—	—	38,9	
11	—	—	—	39,0	
12	—	—	—	39,5	
13	—	—	—	39,2	
14	—	—	—	39,4	
15	—	—	—	39,0	
16	—	—	—	38,5	
17	—	—	—	38,5	
18	—	—	—	38,7	
19	0,005	5	—	38,5	
20	0,006	6	1 п. 23 ¹ / ₄ ф.	39,3	
21	0,007	7	—	39,2	
22	0,008	8	—	39,9	
23	0,008	9	—	39,6	
24	0,01	10	—	39,4	
25	—	—	—	38,9	
26	0,01	1	—	39,1	
27	0,02	2	—	39,3	
28	—	—	—	—	
29	пада	+	—	—	

С о б а к а № 16.

День опыта.	Число смерт. доз токسينа для м. свинки въ 250 гр.	Число смерт. доз токسينа для м. свинки въ 250 гр.	Вѣсъ.	Темпера-тура.	День опыта.	Число смерт. доз токسينа для м. свинки въ 250 гр.	Число смерт. доз токسينа для м. свинки въ 250 гр.	Вѣсъ.	Темпера-тура.
1	0,001	1	34 1/2 ф.	39,0	30	0,4	4	—	39,0
2	0,002	2	—	39,6	31	—	—	—	39,5
3	0,003	3	—	39,6	32	0,5	5	—	39,3
4	0,004	4	—	39,2	33	0,6	6	—	39,4
5	0,005	5	—	39,4	34	—	—	—	39,0
6	—	—	—	39,2	35	—	—	—	39,3
7	0,006	6	—	39,0	36	0,7	7	—	39,2
8	0,007	7	—	39,3	37	0,8	8	—	39,5
9	0,008	8	—	39,7	38	—	—	—	39,5
10	—	9	—	39,9	39	1,9	9	39 1/2 ф.	39,3
11	0,009	10	—	39,8	40	1	1	—	39,3
12	0,01	9	—	39,6	41	2	2	—	39,0
13	—	1	—	39,8	42	—	—	—	39,0
14	0,01	1	37 1/2 ф.	39,7	43	3	3	—	39,4
15	0,02	2	—	39,5	44	4	4	—	39,5
16	0,03	3	—	39,4	45	5	5	—	39,5
17	0,04	4	—	39,6	46	—	—	—	39,0
18	0,05	5	—	39,8	47	—	—	—	39,0
19	0,06	6	—	39,5	48	—	—	—	39,0
20	0,07	7	—	39,4	49	—	—	—	39,0
21	0,08	8	—	39,5	50	—	—	—	39,2
22	—	—	—	39,9	51	—	—	—	39,3
23	0,09	9	—	39,5	52	—	—	—	39,3
24	0,1	10	—	38,5	53	—	—	—	39,0
25	0,1	1	—	38,7	54	—	25 1/2 ф.	—	39,1
26	0,2	2	31 ф.	38,9	55	—	—	—	39,0
27	—	—	—	39,0	56	—	—	—	38,9
28	0,3	3	—	38,9	57	пала	—	—	38,5
29	—	—	—	38,9	—	+	—	—	—

С о б а к а № 14.

Вѣсъ ея до иммунизации 1 п. 35 ф.

Смертельная доза токسينа для нея 7,9 смерт. дозъ для морской свинки.

Последняя доза, полученная собакой, 3 смерт. дозъ для морской свинки, т. е. 0,38 смерт. дозы для собаки.

За время иммунизации собака получила 12,1 смерт. дозъ для свинки, т. е. 1,5 смерт. дозы для собаки.

На другой день послѣ послѣдняго выпрыскиванія заболѣла и при явленіяхъ сильной слабости и дрожи пала на 3-й день.

Вскрытіе: голосовыя связки блѣдны, подвѣзочное пространство красновато, на слизистой оболочкѣ трахеи мѣстами расширенныя сосуды; легкія темнокраснаго цвѣта, почти сильно опеченены, ткань ихъ дряблая; съ разрывъ соскабливается пѣнистая жидкость; вѣслеры интестированы.

Микроскопич. изслѣд.: сосуды и капилляры расширены,

альвеолы выволены распадающ. эпителиальными клѣтками, лейкоцитами и красными кровяными шариками; мѣстами альвеолы болѣе или менѣе свободны отъ экссудата, нѣкая совѣтъ свободны; такимъ образомъ получается гнѣздная инфилтрація; въ крупныхъ бронхахъ стѣнки инфилтрированы, сосуды расширены, цѣлость эпителиа мѣстами нарушена.

Въ посьвахъ изъ крови сердца, соскобковъ ткани печени, селезенки, и на мазкахъ бактерій не было.

С о б а к а № 15.

Вѣсъ ея до иммунизации 1 п. 38 ф.

Смертельная доза токسينа для нея 8,1 смерт. дозъ для морской свинки.

Последняя доза, полученная собакой, 0,02 смерт. дозы для свинки, т. е. 0,0024 смерт. дозы для собаки.

За время иммунизации собака получила 0,085 смерт. дозы для свинки, т. е. 0,0105 смерт. дозы для собаки.

Послѣ четвертаго выпрыскиванія проколотъ трахеи иглою, на шеѣ развился инфилтратъ, который вскорѣ отграничился и на 20-й день некротизировался. На другой день послѣ послѣдняго выпрыскиванія заболѣла и на 2-й день пала.

Вскрытіе: слизистая оболочка гортани и подвѣзочнаго пространства темпорозова, слизистая трахеи розова съ расширенными кой гдѣ сосудами; легкія сѣрнато-краснаго цвѣта съ просѣвчавыми кой гдѣ желтоватыми точками, на разрывѣ пѣнистая жидкость.

Микроскопич. изслѣд.: почти сплошная инфилтрація ткани, расширенныя сосуды и капилляры, кой гдѣ альвеолы попадаютъ съ просѣвчомъ.

Посѣвы изъ крови сердца, соскоба ткани печени и селезенки, и мазки бактерій не дали.

С о б а к а № 16.

Вѣсъ ея до иммунизации 34 1/2 ф.

Смертельная доза токسينа для нея 3,6 смерт. дозы для свинки.

Последняя доза, полученная собакой, 5 смерт. дозъ для свинки, т. е. 1,39 смерт. дозъ для собаки.

За время иммунизации собака получила 21,1 смерт. дозу для свинки, т. е. 6 смерт. дозъ для собаки.

При явленіяхъ нарастающихъ нехуданія и слабости пала на 12-й день послѣ послѣдняго выпрыскиванія.

Вскрытіе: итеновый гругъ, въ гортани и трахѣй ничего особеннаго; легкія свѣтлыя, розоватаго цвѣта, проходима для воздуха.

Микроскопич. изслѣд.: перегородки между альвеолами мѣстами истончены и разорваны.

Въ посьвахъ изъ крови сердца, соскобковъ ткани печени и селезенки, и на мазкахъ бактерій не встрѣчается.

Собака № 17.				
День опыта.	Число смерт. дож. токсона для 100 гр. в. 250 гр.	Класс, номер, розы, в. в. ст.	Взв.	Темпера- тура.
1	0,001	1	2 п.	38,6
2	—	—	—	38,2
3	0,002	2	—	38,4
4	—	—	—	38,4
5	0,003	3	—	38,5
6	—	—	—	38,2
7	0,004	4	—	38,9
8	—	—	—	38,3
9	0,005	5	—	38,3
10	—	—	2 п. 1 ф.	38,3
11	0,006	6	—	38,4
12	—	—	—	38,4
13	—	—	—	38,3
14	0,007	7	—	38,4
15	—	—	—	38,4
16	—	—	—	38,2
17	—	—	—	38,3
18	—	—	—	38,3
19	—	—	2 п. 4 ф.	38,3
20	—	8	—	38,4
21	0,008	8	—	38,6
22	—	—	—	38,6
23	0,009	9	—	38,5
24	—	—	—	38,6
25	—	—	—	38,7
26	—	—	—	38,7
27	—	—	—	38,5
28	—	—	—	38,6
29	—	—	—	38,6
30	—	—	2 п.	38,5
31	0,01	1	—	38,4
32	—	—	—	38,6
33	0,02	2	—	38,5
34	—	—	—	38,8
35	0,03	3	—	38,6
36	—	—	—	38,7
37	0,04	4	—	38,7
38	—	—	—	38,6
39	0,05	5	2 п. 2 ф.	38,6
40	—	—	—	38,5
41	—	—	—	38,6
42	0,06	6	—	38,7
43	—	—	—	38,8
44	0,07	7	—	38,6
45	—	—	—	38,5
46	0,08	8	—	38,6
47	—	—	—	38,7
48	—	—	—	38,8
49	0,09	9	—	38,9
50	—	—	—	38,9

Собака № 18.				
День опыта.	Число смерт. дож. токсона для 100 гр. в. 200 гр.	Класс, номер, розы, в. в. ст.	Взв.	Темпера- тура.
1	0,001	1	1 п. 3 1/2 ф.	38,2
2	—	—	—	38,4
3	0,002	2	—	38,1
4	—	—	—	38,5
5	0,003	3	—	38,7
6	—	—	—	38,4
7	0,004	4	—	38,3
8	—	—	—	38,2
9	0,005	5	—	38,2
10	—	—	1 п. 2 ф.	38,3
11	0,006	6	—	38,3
12	—	—	—	38,2
13	—	—	—	38,2
14	0,007	7	—	38,2
15	—	—	—	38,4
16	—	—	—	38,5
17	—	—	—	38,7
18	—	—	—	38,7
19	—	—	—	38,6
20	—	—	1 п. 5 ф.	38,4
21	0,008	8	—	38,4
22	—	—	—	38,4
23	0,009	9	—	38,5
24	—	—	—	38,3
25	—	—	—	38,4
26	—	—	—	38,4
27	—	—	—	38,5
28	—	—	—	38,5
29	—	—	—	38,6
30	—	—	1 п. 6 ф.	38,6
31	0,01	1	—	38,4
32	—	—	—	38,4
33	0,02	2	—	38,6
34	—	—	—	38,6
35	0,03	3	—	38,5
36	—	—	—	38,7
37	0,04	4	—	38,7
38	—	—	—	38,4
39	0,05	5	1 п. 4 ф.	38,5
40	—	—	—	38,6
41	—	—	—	38,6
42	0,06	6	—	38,4
43	—	—	—	38,7
44	0,07	7	—	38,5
45	—	—	—	38,5
46	0,08	8	—	38,6
47	—	—	—	38,7
48	—	—	—	38,5
49	0,09	9	—	38,6
50	—	—	—	38,7

51	0,1	1	—	38,7
52	—	—	—	38,6
53	0,2	2	—	38,6
54	—	—	—	38,8
55	—	—	—	38,8
56	0,3	3	—	38,6
57	—	—	—	38,9
58	0,4	4	2 п. 4 ф.	39,0
59	—	—	—	39,0
60	0,5	5	—	38,0
61	—	—	—	38,3
62	—	—	—	38,0
63	—	—	—	38,0
64	—	—	—	39,0
65	0,6	6	—	39,1
66	—	—	—	38,9
67	0,7	7	—	39,0
68	—	—	—	39,0
69	—	—	—	38,8
70	0,8	8	—	39,0
71	—	—	—	38,9
72	0,9	9	—	38,6
73	—	—	—	38,5
74	1	1	2 п. 3 1/2 ф.	38,7
75	—	—	—	38,6
76	—	—	—	38,8
77	2	2	—	38,8
78	—	—	—	38,9
79	—	—	—	38,7
80	—	—	—	38,9
81	—	—	—	39,0
82	—	—	—	39,0
83	4	4	—	38,9
84	—	—	—	38,6
85	—	—	—	38,7
86	5	5	—	39,0
87	—	—	—	38,1
88	—	—	—	38,9
89	6	6	—	38,6
90	—	—	—	38,0
91	—	—	—	38,8
92	7	7	2 п.	38,9
93	—	—	—	39,0
94	8	8	—	39,0
95	—	—	—	39,9
96	8	8	—	39,0
97	—	—	—	39,0
98	9	9	—	38,8
99	—	—	1 п. 32 ф.	38,7
100	—	—	—	39,0
101	10	1	1 п. 38 ф.	39,1
102	—	—	—	39,3
103	—	—	—	39,3
104	—	—	—	38,9
105	—	—	—	39,0
106	—	—	—	38,9
107	+ вода.	—	—	39,8

51	0,1	1	—	38,9
52	—	—	—	38,7
53	0,2	2	—	38,6
54	—	—	—	38,8
55	—	—	—	38,6
56	0,3	3	—	38,7
57	—	—	—	38,4
58	0,4	4	1 п. 8 ф.	38,5
59	—	—	—	38,5
60	0,5	5	—	38,4
61	—	—	—	38,6
62	—	—	—	38,6
63	—	—	—	38,4
64	—	—	—	38,7
65	0,6	6	—	38,7
66	—	—	—	38,6
67	0,7	7	—	38,8
68	—	—	—	38,6
69	—	—	—	38,7
70	0,8	8	—	38,7
71	—	—	—	38,9
72	0,9	9	—	38,9
73	—	—	—	38,6
74	1	1	1 п. 10 1/2 ф.	38,7
75	—	—	—	38,6
76	—	—	—	38,6
77	2	2	—	38,8
78	—	—	—	38,9
79	—	—	—	38,9
80	—	—	—	38,6
81	—	—	—	38,9
82	—	—	—	38,7
83	4	4	—	38,6
84	—	—	—	38,8
85	—	—	—	38,7
86	—	—	—	38,9
87	5	5	—	38,8
88	—	—	—	38,9
89	6	6	—	38,8
90	—	—	—	38,7
91	—	—	—	38,9
92	7	7	1 п. 7 ф.	38,8
93	—	—	—	38,8
94	—	—	—	39,0
95	8	8	—	39,0
96	—	—	—	38,9
97	—	—	—	38,8
98	9	9	—	38,9
99	—	—	1 п. 5 1/2 ф.	38,9
100	—	—	—	39,0
101	—	—	1 п. 1 ф.	39,2
102	—	—	—	39,3
103	—	—	—	39,4
104	—	—	—	39,2
105	—	—	—	39,1
106	—	—	—	39,3
107	+ вода.	—	—	39,7

Собака № 17.

Въсь ся до иммунизаци 2 п.

Смертельная доза токсона для собаки 8,4 смерт. дозь для морской свинки.

Послѣдняя доза, полученная собакой, 10 смерт. дозь для свинки, т. е. 1,2 смерт. дозы для собаки.

За время иммунизаци собака получила 60 смерт. дозь для свинки, т. е. 7,14 смерт. дозь для собаки.

За послѣдние дни иммунизаци собака исхудала, послѣ послѣдняго выпрыскиванія присоединилась сильная слабость, а на 2-й день и поносы. Пала на 6-е сутки послѣ послѣдняго выпрыскиванія.

Вскрытіе: въ гортани и трахѣе ничего особеннаго, легкія увеличены въ объемѣ, темнокраснаго цвѣта, крепитируются на ощупь. Въ кишечникѣ на слизистой оболочкѣ темнокрасныя пятна. Glomerulonephritis acuta.

Микроскопич. изслѣд.: сильно расширенныя сосуды и капилляры, благодаря чему большая часть альвеоля находится въ состояніи ателектаза, остальные альвеолы увеличены въ объемѣ, въ нѣкоторыхъ альвеолахъ виденъ зернистый распадъ и красныя кровяныя шарики; на внутренней поверхности бронховъ лежитъ зернистый распадъ.

При поствѣ изъ крови сердца и соскоба ткани печени и селезенки, и на мазкахъ бактерій не найдено.

Собака № 18.

Въсь ся до иммунизаци 1 п. 3¹/₂ ф.

Смертельная доза токсона для нея 4,5 смерт. дозы для морской свинки.

Послѣдняя доза, полученная собакой, 9 смерт. дозь для морской свинки, т. е. 2 смерт. дозы для собаки.

За время иммунизаци собака получила 59 смерт. дозь для морской свинки, т. е. 13 смерт. дозь для собаки.

Послѣ послѣдняго визванія собака заболѣла, стала кашлять, худѣть, слабость, на 6-й день присоединился поносъ, а на 9-й собака пала.

Вскрытіе: въ гортани и трахѣе ничего особеннаго, легкія увеличены въ объемѣ, темнокраснаго цвѣта, на ощупь крепитируются. Черно-красное окрашиваніе слизистой оболочки желудка и кишечника.

Микроскопич. изслѣд.: сильно расширенныя сосуды и капилляры, большая часть альвеоля ателектатична, въ нѣкоторыхъ альвеолахъ виденъ зернистый распадъ и красныя кровяныя шарики; въ бронхахъ ничего особеннаго.

Въ поствѣ изъ крови сердца, соскобовъ ткани селезенки и печени, и на мазкахъ бактерій не найдены.

Собака № 19.

День опыта.	Число смерт. дозь токсона для м. свинки въ 250 гр.	Число смерт. дозь токсона для м. свинки въ 250 гр.	Болезнь, характеръ, разст. въ н. стн.	Вѣсъ.	Температура.
1	0,001	1	1 п. 30 ¹ / ₂ ф.	—	—
2	0,002	2	—	38,6	—
3	0,003	3	—	38,6	—
4	0,004	4	—	39,0	—
5	0,005	5	—	39,0	—
6	0,006	6	—	39,5	—
7	—	7	—	39,0	—
8	0,007	7	—	39,2	—
9	0,008	8	—	39,3	—
10	0,009	9	—	39,6	—
11	0,01	10	—	39,6	—
12	0,01	1	—	39,5	—
13	—	—	—	39,5	—
14	0,02	2	—	39,8	—
15	—	—	1 п. 28 ф.	39,7	—
16	0,03	3	—	39,5	—
17	0,04	4	—	39,5	—
18	0,05	5	—	39,5	—
19	0,06	6	—	39,9	—
20	0,07	7	—	39,2	—
21	0,08	8	—	39,6	—
22	0,09	9	—	39,5	—
23	0,1	10	—	39,7	—
24	—	—	—	39,3	—
25	0,1	1	—	39,5	—
26	0,2	2	—	38,9	—
27	0,3	3	—	38,6	—
28	—	—	—	38,6	—
29	0,4	4	—	38,9	—
30	—	—	—	39,0	—
31	0,5	5	—	38,8	—
32	—	—	—	39,5	—
33	0,6	6	—	39,2	—
34	0,7	7	—	39,2	—
35	—	—	—	39,2	—
36	0,8	8	—	39,5	—
37	0,9	9	—	39,3	—
38	1	10	1 п. 30 ¹ / ₂ ф.	38,6	—
39	1	1	—	39,0	—
40	2	2	—	39,6	—
41	3	3	—	39,2	—
42	4	4	—	39,0	—
43	4	4	—	39,2	—
44	5	5	—	39,2	—
45	6	6	—	39,2	—
46	—	—	—	39,3	—
47	—	—	—	39,0	—
48	—	—	—	39,2	—
49	—	—	—	39,3	—
50	—	—	—	39,5	—
51	—	—	—	39,1	—

Собака № 20.

День опыта.	Число смерт. дозь токсона для м. свинки въ 250 гр.	Число смерт. дозь токсона для м. свинки въ 250 гр.	Болезнь, характеръ, разст. въ н. стн.	Вѣсъ.	Температура.
1	0,001	1	1 п. 6 ф.	38,6	—
2	—	—	—	38,5	—
3	0,002	2	—	38,6	—
4	—	—	—	38,9	—
5	—	—	—	38,8	—
6	—	—	—	39,0	—
7	—	—	—	39,0	—
8	0,003	3	—	38,6	—
9	—	—	—	38,7	—
10	0,004	4	—	38,6	—
11	0,005	5	—	38,6	—
12	—	—	—	38,8	—
13	0,006	6	—	39,0	—
14	—	—	—	39,0	—
15	0,007	7	—	38,8	—
16	—	—	—	38,6	—
17	0,008	8	1 п. 3 ¹ / ₂ ф.	38,8	—
18	—	—	—	38,9	—
19	—	—	—	39,0	—
20	0,009	9	—	39,1	—
21	—	—	—	39,2	—
22	0,01	1	—	39,1	—
23	—	—	—	38,9	—
24	0,02	2	—	38,8	—
25	0,03	3	—	38,9	—
26	—	—	—	38,6	—
27	0,04	4	—	38,6	—
28	—	—	—	38,8	—
29	0,05	5	—	38,9	—
30	—	—	—	39,0	—
31	0,06	6	1 п. 4 ф.	39,0	—
32	0,07	7	—	38,9	—
33	—	—	—	39,0	—
34	0,08	8	—	39,0	—
35	—	—	—	38,8	—
36	0,09	9	—	38,8	—
37	—	—	—	39,0	—
38	0,1	1	—	38,7	—
39	0,2	2	—	38,9	—
40	0,3	3	—	38,9	—
41	0,4	4	—	38,8	—
42	—	—	—	38,9	—
43	0,5	5	—	38,8	—
44	—	—	—	39,0	—
45	0,6	6	1 п. 3 ф.	39,0	—
46	0,7	7	—	39,1	—
47	0,8	8	—	38,2	—
48	0,9	9	—	39,0	—
49	—	—	—	39,1	—
50	1	1	—	39,9	—
51	—	—	—	38,8	—

52	7	7	—	39,0	52	—	—	—	39,0
53	—	—	—	39,0	53	—	—	—	39,0
54	8	8	1 п. 21 ф.	39,2	54	—	—	—	38,9
55	9	9	—	39,2	55	—	—	—	38,8
56	—	—	—	39,5	56	—	—	—	38,9
57	10	10	—	39,5	57	2	2	—	38,8
58	—	—	—	39,5	58	—	—	—	39,0
59	10	1	—	39,4	59	3	3	—	39,1
60	20	2	—	39,3	60	—	—	1 п. 5 ф.	39,0
61	30	3	—	39,5	61	—	—	—	38,9
62	—	—	—	39,4	62	4	4	—	38,8
63	—	—	—	39,2	63	—	—	—	38,8
64	40	4	—	39,5	64	5	5	—	39,0
65	50	5	—	39,3	65	—	—	—	39,2
66	50	5	—	39,3	66	—	—	—	39,1
67	60	6	1 п. 21 1/2 ф.	39,5	67	—	—	—	39,0
68	70	7	—	39,3	68	—	—	—	38,9
69	80	8	—	39,5	69	6	6	—	39,0
70	—	—	—	39,3	70	—	—	1 п. 5 ф.	38,9
71	90	9	—	39,0	71	7	7	—	—
72	100	10	—	39,0	72	—	—	—	—
73	—	—	—	38,8	73	—	—	—	—
74	—	—	—	38,6	74	8	8	—	—
78	31,5 подл. кожу.	—	1 п. 14 ф.	39,8	75	—	—	—	—
76	—	—	—	—	76	—	—	—	—
79	—	—	1 п. 15 ф.	39,1	80	—	—	1 п. 6 ф.	—
80	—	—	—	38,5	190	1	10	1 п. 7 ф.	38,6
81	—	—	—	38,6	191	2	10	—	38,7
84	—	—	1 п. 15 ф.	—	192	3	10	1 п. 7 1/2 ф.	38,6
					193	4	10	—	38,6
					194	5	10	—	38,7
					195	6	10	—	38,7
					196	7	10	—	38,7
					197	—	—	—	38,5
					198	8	10	—	38,4
					199	9	10	—	38,5
					200	10	10	—	38,7
					201	20	10	—	38,7
					202	30	10	—	38,6
					203	40	10	—	38,6
					204	50	10	—	38,5
					205	60	10	—	38,6
					206	70	10	—	38,7
					207	80	10	—	38,7
					208	90	10	—	38,8
					209	100	10	—	38,8
					213	—	—	1 п. 8 1/2 ф.	38,9
					220	9,76 подл. кожу.	—	1 п. 6 ф.	38,8
					221	—	—	1 п. 4 1/2 ф.	38,9
					222	—	—	—	38,9
					223	—	—	1 п. 4 1/2 ф.	38,8
					232	—	—	1 п. 7 ф.	—

Собака № 19.

Въсь ее до иммунизации 1 п. 30 1/2 ф., послѣ иммунизации 1 п. 15 фун.
Смертельная доза токлина для нее (по послѣднему вѣсу) 5,77 смерт.
дозъ для морской свинки.

Послѣдняя доза, полученная собакой въ концѣ иммунизации, 100 смерт. дозъ для свинки, т. е. 17,3 смерт. дозъ для собаки.

За все время иммунизации собака получила 661,1 смерт. дозъ для свинки, т. е. 110,4 смерт. дозъ для собаки.

Определение по окончаніи иммунизации антитоксической силы сыворотки крови: въ 1 куб. см.—3 единицы антитоксина. (Свинки № 337, 338, 339, 340, 341, 342).

На 6-й день послѣ иммунизации собакъ впрыснуто подъ кожу 31,5 смерт. дозъ для морской свинки, т. е. 5,5 смерт. дозъ для собаки; собака осталась въ живыхъ, реакція была ничтожна, инфилтрат на мѣстѣ впрыскиванія не образовалась.

Собака № 20.

Въсь ее до иммунизации 1 п. 6 ф., послѣ иммунизации 1 п. 8 1/2 ф.
Смертельная доза токлина для собаки 5 смерт. дозъ для морской свинки.
Послѣдняя доза, полученная собакой въ концѣ иммунизации, 100 смерт. дозъ для морской свинки, т. е. 20 смерт. дозъ для собаки.

За все время иммунизации собака получила 636 смерт. дозъ для свинки, т. е. 127,2 смерт. дозъ для собаки.

На 74-й день иммунизации, послѣ впрыскиванія 8 смерт. дозъ для свинки, собака заболѣла: пехуданіе, слабость, парезъ заднихъ конечностей, нефли черезъ 2 собака болѣе или менѣе оправилась, но вливанія были возобновлены черезъ 3 1/2 приблизительно мѣсяца.

Определение по окончаніи иммунизации антитоксической силы крови: въ 1 куб. см. 2 единицы антитоксина. (Свинки № 958, 959, 960, 961, 962, 963, 976, 977, 978).

На 11-й день послѣ окончанія иммунизации собакъ было впрыснуто подъ кожу 9,76 смерт. дозъ для морской свинки, т. е. 2 смерт. дозъ для собаки; собака осталась въ живыхъ, инфилтрат на мѣстѣ впрыскиванія не было, реакція была ничтожна.

Опыты съ вливаніемъ въ трахею, т. е. легкія, физиологическаго раствора NaCl и прокипяченнаго токлина.

Опытъ съ прокипяченнымъ токлинномъ велся въ тѣхъ же условіяхъ, какъ съ непрокипяченнымъ токлинномъ для иммунизации; передъ каждымъ вливаніемъ растворъ токлина, взятый въ тѣхъ же дозахъ, какъ и для иммунизации, кинятися въ теченіи 5 минутъ. При повѣрочныхъ опытахъ на морскихъ свинкахъ такой токсинъ оказывался недѣйствительнымъ.

Собака № 21.				Собака № 22.			
День опыта.	Количество флаконов раствора NaCl в куб. см.	Взв.	Температура.	День опыта.	Число смерт. доз, токсина для свинки в 200 гр. вис.	Взв.	Температура.
1	—	1 п. 3 ф.	38,7	1	—	1 п. 18 ф.	38,4
2	—	—	38,7	2	—	—	38,4
3	—	—	38,6	3	—	—	38,7
4	1	—	38,6	4	—	—	38,6
5	—	—	38,7	5	—	1 п. 16 1/2 ф.	38,4
6	—	—	38,7	6	0,001	1	38,5
7	3	—	38,9	7	0,002	2	38,9
8	5	—	38,9	8	0,003	3	39,3
9	—	—	38,5	9	0,004	4	38,9
10	—	—	38,7	10	0,005	5	38,9
11	—	—	38,9	11	—	—	39,3
12	—	—	38,6	12	0,006	6	39,5
13	—	—	38,7	13	0,007	7	39,1
14	—	—	38,8	14	0,008	8	39,5
15	6	—	38,9	15	—	—	39,7
16	—	—	39,0	16	0,009	9	39,7
17	7	1 п. 3 1/2 ф.	39,1	17	0,01	10	39,5
18	8	—	39,3	18	0,01	1	39,8
19	—	—	39,3	19	0,02	2	38,9
20	9	—	39,1	20	0,03	3	39,2
21	—	—	39,2	21	—	4	39,5
22	—	—	39,3	22	—	—	39,7
23	—	—	39,4	23	0,05	5	39,9
24	10	—	39,2	24	0,06	6	39,3
25	1	—	39,5	25	0,07	7	39,5
26	—	—	39,4	26	0,08	8	39,7
27	3	—	39,3	27	—	—	39,8
28	4	—	39,3	28	0,09	9	39,0
29	5	—	39,5	29	0,1	10	39,0
30	30	—	39,4	30	0,1	1	39,0
31	6	1 п. 4 1/2 ф.	39,3	31	0,2	2	38,6
32	7	—	39,5	32	—	—	38,9
33	8	—	39,3	33	0,3	3	38,8
34	9	—	39,3	34	—	—	38,9
35	10	—	38,6	35	0,4	4	39,0
36	10	—	38,8	36	—	—	39,3
37	10	—	38,4	37	0,5	5	39,5
38	10	1 п. 6 1/2 ф.	38,8	38	0,6	6	39,3
39	10	—	38,9	39	—	—	39,3
40	10	—	38,8	40	0,7	7	39,2
41	10	—	38,5	41	0,8	8	39,2
42	10	—	38,9	42	0,9	9	39,0
43	10	—	39,0	43	1	10	39,2
44	10	—	39,1	44	1	1	39,0
45	10	—	39,1	45	2	2	38,8
46	10	—	38,9	46	—	—	39,0
47	10	—	38,9	47	3	3	39,2
48	10	—	38,8	48	4	4	39,2
49	—	—	39,0	49	5	5	39,3
50	10	—	39,0	50	—	—	39,3

51	—	—	39,1	51	—	—	39,0
52	10	1 п. 8 ф.	39,2	52	—	—	39,2
53	10	—	39,4	53	—	—	39,3
54	10	—	38,8	54	—	—	39,5
55	10	—	38,9	55	—	—	39,1
56	10	—	38,8	56	6	6	39,0
57	10	—	38,6	57	—	—	39,3
58	10	—	38,7	58	7	7	39,5
59	10	—	39,0	59	8	8	39,1
60	10	—	39,0	60	—	—	39,2
61	—	—	38,8	61	9	9	39,5
62	10	—	38,6	62	—	—	39,3
63	—	—	38,4	63	—	—	39,5
64	10	—	38,9	64	10	10	39,3
65	—	—	39,0	65	10	1	39,2
66	10	—	39,0	66	20	2	39,1
67	—	—	39,1	67	—	—	39,5
68	—	—	39,2	68	30	3	39,3
69	—	1 п. 9 1/2 ф.	39,1	69	40	4	39,5
70	убита	—	—	70	50	5	39,4
				71	60	6	39,5
				72	70	7	39,3
				73	80	8	39,2
				74	—	—	39,3
				75	90	9	39,0
				76	100	10	38,8
				77	—	—	38,7
				78	—	—	38,9
				79	—	—	38,8
				84	—	—	—

Собака № 21.

Вскрытие: легкия блѣднорозоваго цвѣта, проходима для воздуха. Микроскопич. изслѣд.: въ очень немногих альвеолахъ встрѣчается отслоившійся эпителий.

Данныя вскрытия и причина гибели животныхъ.

2 собаки (№ 12 и 13) погибли отъ вливанія ничтожныхъ дозъ токсина (0,007 и 0,002 смерт. дозы для свинки).

7 собакъ (№ 10, 11, 14, 15, 16, 17 и 18) погибли отъ вливанія дозъ меньшихъ, чѣмъ та, отъ которой погибаетъ собака при однократномъ вливаніи ея въ легкія; 3 изъ этихъ собакъ (№ 10, 11, 14) погибли отъ дозъ меньшихъ, чѣмъ при введеніи токсина подъ кожу.

У собаки № 16 измѣненія въ легкіяхъ выразились

Л. Е. А.
Институтъ
Исслѣд. Мемор.
№
Исслѣд.

въ истончені перегородокъ между альвеолами, у собакъ № 10 и 11 найдены слущиваніе эпителия въ альвеолахъ и зернистый распадъ въ ничтожномъ количествѣ, у остальныхъ собакъ (№ 12, 13, 14, 15) въ легкихъ—катарральная пневмонія въ различной степени ея развитія.

Образованія пленокъ на слизистой оболочкѣ дыхательныхъ путей не было.

Причину гибели собакъ можно видѣть въ токсеміи, доказательствомъ чего служатъ: 1 отсутствіе бактерий въ крови и паренхиматозныхъ органахъ, и явленія гипереміи и остраго воспаления цѣлага ряда органовъ, находимыхъ почти на каждомъ вскрытіи: въ печени (№ 10, 11, 14, 15, 17), селезенкѣ (№ 12, 14, 15), почкахъ (№ 12, 13, 14, 17), кишечникѣ (№ 18).

Вопросъ о томъ, развились ли воспалительныя явленія въ легкихъ первично, или вторично, приходится оставить открытымъ.

В ы в о д ы .

1. Можно достигнуть активной иммунизации животнаго организма противъ дифтеріи черезъ интратрахеальныя вливанія возрастающихъ дозъ дифтерійнаго токсина.
2. Реакція при иммунизации выражается въ небольшомъ повышеніи температуры; колебанія въ вѣсѣ незначительны.
3. При вливаніяхъ физиологическаго раствора NaCl и кипяченнаго токсина наблюдаются такія же самыя колебанія въ температурѣ, какъ и при иммунизации токсиномъ.
4. Накопленіе антитоксина въ крови при иммунизации вливаніями также мало, какъ и при иммунизации подъ кожу.
5. При иммунизации черезъ интратрахеальныя вливанія большая часть опытныхъ животныхъ погибла; можно надѣяться, что съ улучшеніемъ методики возможно избѣгнуть токсеміи.

6. У большинства животныхъ наблюдались въ легкихъ воспалительныя измѣненія. Вопросъ, развились ли эти измѣненія подъ влияніемъ дѣйствія токсина на легочную ткань, или онѣ есть слѣдствіе токсеміи, остается открытымъ.

7. Смертельная доза токсина, при вливаніи его въ трахею, т. е. въ легкія, въ 5 разъ больше смертельной дозы токсина, вводимаго подъ кожу.

Опыты съ активной иммунизацией противъ дифтеріи черезъ гортань.

Мы впрыскивали растворъ токсина въ гортань тѣмъ же шприцемъ съ гортаннымъ наконечникомъ, какимъ пользовались для интратрахеальныхъ вливаній.

Растворъ токсина вливался сильно концентрированный, чтобы возможно большее количество токсина пришло въ соприкосновеніе съ слизистой оболочкой гортани, и меньше была потеря откашливаніемъ и стеканіемъ въ пищеварительный трактъ, гдѣ токсинъ нейтрализуется. Изъ гортани въ трахею токсинъ попадалъ, по всей вѣроятности, въ ничтожномъ количествѣ, такъ какъ при вливаніи голосовыя связки смыкаются и временно закрываютъ ходъ въ трахею.

Имунизацию мы начинали съ вливанія 0,001 смерт. дозы для морской свинки, и постепенно доходили до 100 смерт. дозъ.

Несмотря на вливанія токсина, никакой особой реакціи со стороны слизистой оболочки гортани мы не наблюдали.

Собака № 23.				
День опыта	Число смерт. доз токсина для свинки при 200 гр.	Колич. вируса, разв. на п. ст.	Вес.	Темпера-тура.
1	—	—	1 п. 15 ф.	88,5
2	—	—	—	88,5
3	—	—	—	88,7
4	0,001	1	—	88,8
5	—	—	—	88,8
6	0,002	2	—	88,8
7	0,003	3	—	39,1
8	0,004	4	—	39,0
9	—	—	—	39,0
10	—	—	—	38,8
11	—	—	—	38,6
12	—	—	—	38,7
13	—	—	—	38,6
14	—	—	—	38,6
15	0,005	5	—	38,7
16	—	—	—	38,9
17	0,006	6	1 п. 12 ф.	38,9
18	0,007	3,5	—	39,3
19	—	—	—	39,3
20	0,008	4	—	39,4
21	—	—	—	39,5
22	—	—	—	39,3
23	0,009	4,5	—	39,5
24	0,01	5	—	39,3
25	0,01	1	—	39,4
26	—	—	—	39,5
27	0,02	2	—	39,5
28	0,03	1,5	—	39,4
29	0,04	2	—	39,5
30	0,05	2,5	1 п. 16 ф.	39,5
31	0,06	3	—	39,3
32	0,07	3,5	—	39,2
33	0,08	4	—	39,0
34	—	—	—	39,2
35	0,09	4,5	—	39,1
36	0,1	5	—	38,9
37	0,15	—	—	38,9
38	0,25	2,5	1 п. 17 1/2 ф.	38,6
39	0,4	1	—	39,0
40	0,5	1,25	—	38,9
41	0,6	1,5	—	39,0
42	0,7	1,75	—	39,0
43	0,8	2	—	39,1
44	0,9	2,25	—	39,1
45	1	2,5	—	39,3
46	2	0,5	—	39,2
47	3	0,75	—	39,0
48	4	1	—	38,9
49	—	—	—	38,8
50	5	1,25	—	39,0

Собака № 24.				
День опыта.	Число смерт. доз токсина для свинки при 200 гр.	Колич. вируса, разв. на п. ст.	Вес.	Темпера-тура.
1	—	—	1 п. 5 ф.	88,5
2	—	—	—	88,6
3	—	—	—	87,7
4	0,001	1	—	88,8
5	—	—	—	88,6
6	0,002	2	—	88,6
7	0,003	3	—	38,8
8	0,004	4	—	38,9
9	—	—	—	38,9
10	—	—	—	38,5
11	—	—	—	38,7
12	—	—	—	38,7
13	—	—	—	38,6
14	—	—	—	38,8
15	0,005	5	—	38,8
16	—	—	—	38,8
17	0,006	6	1 п.	39,0
18	0,007	3,5	—	39,5
19	—	—	—	39,3
20	0,008	4	—	39,4
21	—	—	—	39,3
22	—	—	—	39,2
23	0,009	4,5	—	39,2
24	0,01	5	—	39,3
25	0,01	1	—	39,3
26	—	—	—	39,2
27	0,02	2	—	39,4
28	0,03	1,5	—	39,5
29	0,04	2	—	39,3
30	0,05	2,5	37 ф.	39,5
31	0,06	3	—	39,4
32	0,07	3,5	—	39,4
33	0,08	4	—	39,3
34	—	—	—	39,0
35	0,09	4,5	—	38,8
36	0,1	5	—	38,9
37	0,15	—	—	38,9
38	0,25	2,5	39 1/2 ф.	38,8
39	0,4	1	—	38,8
40	0,5	1,25	—	38,9
41	0,6	1,5	—	38,7
42	0,7	1,75	—	39,0
43	0,8	2	—	39,0
44	0,9	2,25	—	39,1
45	1	2,5	—	39,0
46	2	0,5	—	39,0
47	3	0,75	—	38,8
48	4	1	—	38,9
49	—	—	—	38,8
50	5	1,25	—	38,9

51	—	—	—	39,0
52	6	1,5	1 п. 15 ф.	38,7
53	7,5	1,8	—	39,2
54	9	2,25	—	39,0
55	10	0,5	—	39,0
56	20	1	—	39,2
57	30	1,5	—	38,8
58	40	2	—	38,9
59	50	2,5	—	39,0
60	60	1,5	—	38,6
61	—	—	—	39,0
62	70	1,75	—	39,6
63	—	—	—	39,9
64	85	2,1	—	39,4
65	—	—	—	39,8
66	100	2,5	—	39,7
67	—	—	—	39,7
68	—	—	—	39,6
69	—	—	1 п. 12 ф.	39,5
70	11 подл. кожу.	—	—	39,9
71	—	—	—	39,8
72	—	—	—	39,2
73	—	—	—	38,9
74	—	—	—	38,8
75	—	—	1 п. 11 ф.	38,6
77	—	—	1 п. 11 ф.	38,7
51	—	—	—	39,0
52	6	1,5	—	39,1
53	7,5	1,8	—	39,0
54	9	2,25	—	38,9
55	10	0,5	—	38,7
56	20	1	—	38,9
57	30	1,5	—	38,7
58	40	2	—	38,9
59	50	2,5	—	38,8
60	60	1,5	—	39,0
61	—	—	—	39,1
62	70	1,75	—	38,6
63	—	—	—	39,2
64	85	2,1	—	39,1
65	—	—	—	39,0
66	100	2,5	—	39,1
67	—	—	—	39,0
68	—	—	—	39,1
69	—	—	—	39,0
70	8 подл. кожу.	—	—	39,9
71	—	—	—	39,5
72	—	—	—	39,2
73	—	—	—	38,6
74	—	—	—	39,1
75	—	—	—	38,5
76	—	—	—	38,2
80	—	—	—	40 1/2 ф.

Собака № 23.

Весъ собаки до иммунизации 1 п. 15 ф., послѣ иммунизации 1 п. 12 фунт.

Смертельная доза для собаки 5,4 смерт. дозъ для морской свинки. Последняя доза, полученная собакой, 100 смерт. дозъ для свинки, т. е. 18,5 смерт. дозъ для собаки.

За время иммунизации собака получила 507,35 смерт. дозъ для морской свинки, т. е. 94 смерт. дозы для собаки.

Антитоксина меньше 17^ю единицы въ 1 к. стм. крови (послѣ иммунизации). Свинка № 31, 32, 33, 37 п 38.

На 4-й день послѣ иммунизации собакъ выпрыгнуто подл. кожу 10,8 смерт. дозъ для свинки, т. е. 2 смерт. дозы для собаки; инфльтрата на мѣстѣ выпрыскивания не образовалась, собака осталась въ живыхъ.

Собака № 24.

Весъ ея до иммунизации 1 п. 5 ф., послѣ иммунизации 39 ф. Смертельная доза для собаки 4 смерт. дозы для свинки.

Последняя доза, полученная собакой, 100 смерт. доз для свинки, т. е. 25 смерт. доз для собаки.

За время иммунизации собака получила 507,35 смерт. доз для морской свинки, т. е. 126,8 смерт. доз для собаки.

Антитоксина в конце иммунизации оказалось меньше $\frac{1}{10}$ единицы в 1 к. стм. крови. (Свинки № 34, 35, 36, 39 и 40).

На 4-й день после иммунизации собака получила под кожу 8 смерт. доз для свинки, т. е. 2 смерт. дозы для собаки; инфильтрата на месте высккивания не образовалось, собака осталась в живых.

ВЫВОДЫ.

1. Можно активно иммунизировать животный организм против дифтерии через вливания в гортань возражающих доз дифтерийного токсина.

2. Реакция при таком способе иммунизации очень невелика и выражается в незначительном повышении температуры и в небольших колебаниях веса.

3. При иммунизации через гортань накопление антитоксина в организм гораздо меньше, чем при иммунизации под кожу и через интра трахеальные вливания.

Объ ингаляциях.

Положительный результат иммунизации животных через гортань дал нам основание надеяться, что возможна иммунизация через вдыхание распыляемого токсина. Этот метод иммунизирования легких, простой, не требующий специальной техники, имеет бы громадное преимущество перед интра трахеальными вливаниями и даже вливаниями в гортань.

До изложения экспериментальной части, является необходимым ответить на некоторые вопросы литературными справками и осветить их, насколько эти вопросы представ-

ляют интерес, по отношению к разрабатываемой методикѣ.

Первый вопрос о типѣ ингаляцій. Въ 1849 г. Sales Girons изобрѣлъ первый водяной распылитель, дѣйствующій сжатымъ воздухомъ, а въ 1865 г. Siegl воспользовался вмѣсто воздуха паромъ. Эти два прибора положили начало двумъ типамъ пульверизаторовъ. Цѣльмъ рядъ приборовъ для распыления и насыщения влагой воздуха цѣлымъ помѣщеніемъ для вдыханія многимъ лицамъ, мало интересовали насъ по отношению къ нашей задачѣ. Также мало интересуютъ насъ и спеціальныя приборы для согрѣванія пульверизаціонной струи, напр. приборъ Iarsch'a, недопускающій дозировки.

И тотъ и другой типъ пульверизаторовъ, воздушный и паровой, оказались годными для нашей работы. Мысль, что паръ своей температурой будетъ совершенно разрушать токсинъ, по нашимъ опытамъ, оказался ложной.

Второе, надо отмѣтить условія для лучшаго поступанія распыляемого тумана въ дыхательныя пути.

По Эртелю⁶⁴, свободному прониканію пульверизаціоннаго тумана мѣшаетъ цѣлымъ рядъ препятствій въ анатомическомъ отношеніи: спинка языка, опущенное мягкое небо, прямой уголокъ между глоткой и гортанью и полостью рта, въ гортани—надгортанникъ, голосовыя связки, въ легкихъ—дихотомическое дѣленіе бронхъ. Эти препятствія устраняются извѣстнымъ положеніемъ головы, откинутой нѣсколько взадъ и книзу; тогда дыхательная трубка изъ полости рта, глотки и гортани представляется въ видѣ воронки, нѣсколько загнутой съ большимъ радиусомъ искривленія, и тѣмъ значительно облегчается вдыханіе распыляемой жидкости, чему помогаютъ еще широко раскрытый ротъ и глубокія вдыханія.

Третье: мы старались сравнить дѣйствіе пульверизаторовъ воздушныхъ и паровыхъ, и выяснитъ ихъ преимущества.

То, что распыляемая жидкость проникаетъ въ гортань и далѣе черезъ дыхательную щель, уже давно доказано опытами Demarquay⁷², Tavernier⁸⁸, Bataille⁴, Moura-Bourouil-

lon⁶¹, Poggiale⁶⁰, и других; подробная литература приведена у Lewin'a⁵², Fieber'a³¹, Oertel'я⁶⁴.

Облачко, распыляемое аппаратом Sales Girons, обладает чрезвычайной подвижностью. При направлении в глотку, водяные частицы оседают кнззу в глотку и гортани и ложатся на их стѣнки, часть же водяного облачка присасывается вдыхаемымъ воздухомъ (Oertel⁶⁴). Въ другихъ пульверизаторахъ съ нагнетаемымъ воздухомъ Матѣ, Ричардсона, Берсона, водяная пыль летитъ вмѣстѣ съ вырывающимся изъ отверстія сжатымъ воздухомъ и образуетъ вихри. Вихревые частицы бьютъ о стѣнки глотки. Жидкость оседаетъ на стѣнкахъ глотки каплями, стекающими внизъ въ пищеводъ и гортань. При пульверизаторахъ этого типа надо рассчитывать на поступленіе жидкости въ гортань путемъ присасыванія вдыхаемымъ воздухомъ, и стеканія капель, въ то время, какъ при употребленіи аппарата Sales Girons сила удара воздуха приходится о пластинку и водяная пыль, не обладая сильнымъ постукальнымъ дѣйствіемъ, сама оседаетъ въ глотку и гортани, и легко увлекается вдыхаемымъ воздухомъ. Наиболее совершеннымъ аппаратомъ является паровой пульверизаторъ. Паръ съ взвѣскою мельчайшихъ водяныхъ частицъ обладаетъ особой подвижностью и легко увлекается и смѣшивается съ вдыхаемымъ воздухомъ. Въ дыхательныхъ путяхъ онъ быстро охлаждается, конденсируется, и оседаетъ по стѣнкамъ трахеи, бронховъ; по мнѣнію Waldenbourg'a⁹¹, Oertel'я⁶⁴ паръ можетъ достигнуть мелкихъ бронхъ и альвеолъ.

Другія различія парового и воздушнаго пульверизатора болѣе интересны съ терапевтической стороны: дѣйствіе тепла, холода, бьющій, массирующій слизистую оболочку, эффектъ воздушнаго пульверизатора.

Последній вопросъ, по которому мы должны представить справки, заключается въ томъ, насколько глубоко въ ткань легкихъ проникаютъ распыленные частицы и въ какомъ количествѣ? Много работъ по этому вопросу относится къ 50 и 60 годамъ, но такъ какъ стремленіе лечить болѣзни лег-

кихъ вдыханіемъ распыленныхъ лекарствъ до сихъ поръ не утратило своего интереса, то и въ настоящее время существуетъ рядъ работъ, подходящихъ къ рѣшенію задачи благодаря болѣе разработанной методикѣ.

Наблюденія дѣлались на физическихъ и экспериментальныхъ опытахъ, и на большихъ людяхъ. На животныхъ опыты Demarquay²², Poggiale⁶⁰, Fieber³¹, Lewin⁵², Tobold⁸⁰, Gerchard⁴⁰ окончательно показали, что распыленная жидкость попадаетъ въ весь дыхательный аппаратъ. На людяхъ дѣлались наблюденія Здекауэромъ⁹⁰, Lewin'омъ⁵², Holm'омъ⁴⁷, находившихъ на трупахъ, въ пораженныхъ туберкулезомъ мѣстахъ и во всей тканн, присутствіе полуторахлористаго желѣза, которое больные вдыхали передъ смертю. Съ искусственными аппаратами, устроенными на подобіе дыхательныхъ путей, работали Waldenburg⁹¹, Schnitzler⁸³, Sales Girons⁸¹, Moura Bourouillon⁶¹, доказавшіе видѣреніе распыленной жидкости въ глубокія части ихъ приборовъ. По мнѣнію Oertel'я⁶⁴ мельчайшая водяная пыль въ глубокихъ частяхъ легкихъ подъ влияніемъ температуры, доходящей въ нихъ до температуры крови, превращается въ паръ, который вдыхается вплоть до альвеолъ.

Въ новѣйшее время Lazarus^{90, 91}, давая подробный очеркъ ингаляціонной терапіи, находитъ, что доказательствъ для видѣренія распыляемой жидкости въ альвеолы нѣтъ.

Saenger⁸⁰ поставилъ рядъ опытовъ, изучая прониканіе впередъ пульверизаціоннаго тумана по изогнутымъ трубкамъ. По его мнѣнію, видѣреніе распыленной жидкости въ гортань и нижележащія части еще не можетъ быть доказано тѣмъ, что послѣ ингаляціи большія или меньшія количества ингаляционной жидкости находятся въ гортани, трахее, бронхахъ и альвеолахъ. Ингаляціонная жидкость, не находящаяся болѣе въ распыленномъ состояніи, можетъ силой вдыхаемаго воздуха хорошо проникнуть въ глубокіе и глубочайшіе отдѣлы дыхательнаго аппарата. По мнѣнію Зенгера распыленная жидкость можетъ попасть въ гортань, трахею и крупныя бронхи, но въ такомъ маломъ количествѣ, что терапевтиче-

ское действие их не может быть использовано. Зенгер отрицает попадание жидкости, находящейся в распыленном состоянии, в мельчайшие бронхи.

Emmerich²⁹, в одно и тоже время с Saenger'ом излѣдая различныя ингаляціонныя системы, не отрицает возможности попадания мельчайших капелекъ пульверизационной пыли в альвеолы и в соединенія ихъ съ бронхіодами, но прибавляетъ, что количество попадающей жидкости в легкія чрезвычайно мало.

Heryng⁴⁶ заставлял кошку вдыхать растворъ метиленовой синьки; легкое послѣ секціи было высушено, на рисунокъ разрѣза почти вся поверхность легкаго видна окрашенной в синій цвѣтъ.

Hartl и Herrmann⁴⁵ заставляли животныхъ вдыхать распыленную жидкость съ примѣсью разводки *b. prodigiosi*, и нашли, что количество бактерій, попавшихъ в дыхательные пути, рѣзко уменьшается по направленію къ периферіи. Главныя массы бактерій осѣли в глоткѣ, гортани, очень мало бактерій в трахей, еще меньше встрѣчаются онѣ в бронхахъ. Опытъ этотъ косвеннымъ образомъ указываетъ, что и жидкости очень мало попадаетъ в трахею и бронхи.

Интересны данныя нѣкоторыхъ авторовъ, какое количество жидкости попадаетъ в дыхательные пути.

По Эртелю⁶⁴ при употребленіи аппарата Bergson'a $\frac{3}{8}$ пульверизируемой жидкости попадаетъ в ротъ вдыхающаго, а при употребленіи аппарата Siegl $\frac{3}{16}$ — $\frac{1}{8}$ всего количества попадаетъ в ротъ. По Герингу⁴⁶ $\frac{3}{4}$ жидкости остается на стѣнкахъ трубки аппарата, небольшая часть попадаетъ, в ротъ, еще меньшая в гортань и трахею.

Резюмируя литературныя данныя, можно прити къ такому мнѣнію, что при ингаляціяхъ большая часть распыленной жидкости остается в глоткѣ и полости рта, в гортань попадаетъ сравнительно немного жидкости, еще меньше попадаетъ в трахею, в бронхи же ничтожное количество. Вопросъ же о достиженіи распыленной жидкостью альвеолъ не

рѣшенъ, да онъ и не представляетъ особаго интереса при столь маломъ прониканіи жидкости въ легкія.

Методика опытовъ съ активной иммунизацией противъ дифтеріи черезъ вдыханія распыленного токена.

При производствѣ нашихъ опытовъ мы пользовались методикой, выработанной в клиникѣ проф. Симановскаго, какъ по отношенію къ техникѣ ингаляцій, такъ и къ примѣненію ихъ на животныхъ. Для опытовъ мы взяли паровой пульверизаторъ Зигля. Какъ наиболее легкій, его можно было держать руками и такъ или иначе направлять паръ в пасть собаки.

Аппараты Буллинга и Геринга тяжелы и тѣмъ неудобны для нашей работы. Преимуществомъ этихъ пульверизаторовъ давать высокую температуру пара, не приходилось пользоваться при работѣ съ токсинномъ.

Изъ воздушныхъ пульверизаторовъ нами выбранъ glassertic англійской фирмы Parke, Davis. Гласептикъ устроенъ также, какъ и Ричардсоновскій пульверизаторъ, т. е. присасывающей жидкости и въ одно и тоже время нагнетающей ее. Для насъ гласептикъ удобенъ тѣмъ, что его наконечникъ спаянъ въ одно цѣлое съ 10 граммовымъ цилиндромъ, распыляемое же имъ облако вѣжливѣе, чѣмъ получаемое отъ обыкновеннаго Ричардсоновскаго стекляннаго пульверизатора.

Вмѣсто неудобнаго одиночнаго баллона для нагнетанія воздуха, дающаго прерывающуюся струю, первое время мы пользовались кислородомъ въ бомбахъ, соединяя отводную трубку бомбы толстой резиновой трубкой съ пульверизаторомъ. Но такъ какъ кислородъ оказался очень дорогимъ, то пришлось взять большой котелъ съ манометромъ, въ который накачивали воздухъ ручнымъ насосомъ до 2,3 атмосферъ.

При поворачивании крана отводной трубки получался равномерный ток воздуха и пульверизационной струи какой угодно силы.

Раствор токсина для воздушного пульверизатора подогривался до 40°, чтобы получить тепловатую водяную пыль.

Стакан парового пульверизатора вмещал 30 грамм раствора токсина; время распыления 30 грамм равнялось приблизительно 4 мин., а в гласетик распыление 10 грамм раствора продолжалось приблизительно 8—10 мин.

Собаки привязывались мордой к тому же самому прибору, каким мы пользовались для интратрахеальных вливаний. Для ротового дыхания на нос собак одевался большой резиновый колпачек, совершенно исключавший нос из процесса дыхания. Для того, чтобы создать наилучшие условия для вдыхания распыляемого токсина, морду собаки подвигали выше, а туловище отодвигали, сколько могли, кзади. Пасть раздвигали шире, и высунутый язык удерживался платком. Главное препятствие для вдыханий составляло мягкое небо; чаще всего оно совсем закрывало ход в гортань, свешивалось перед надгортанником; отодвинутое кзади мягкое небо, немного открывая ход в гортань, всетаки служило сильной помехой для вдыхания, и тем мешало успеху опытов.

Собаки не так спокойно переносили пульверизацию, как интратрахеальные вливания, часто визжали, мало вдыхая токсина; наиболее спокойными и дрессированными оказались две собаки № 30 (пудель) и 35, их и удалось иммунизировать. Неудачей с остальными собаками следует объяснить их беспокойным характером и вообще техническими трудностями иммунизации ингаляциями у собак (опущенное мягкое небо).

Собаки содержались в открытом помещении. Погода осенних месяцев держалась теплой (5—10° тепла).

Опыты с вдыханием больших количеств дифтерийного токсина.

До постановки опытов с иммунизацией животных ингаляциями, мы заставили собак вдыхать большие количества токсина, чтобы составить себе представление, как собаки реагируют на ингаляции токсических количеств яда, и ориентироваться в дозах, необходимых для иммунизации.

Несмотря на вдыхание большого числа смертельных доз для морской свинки, а именно 100, собаки не заболели и остались в живых (№ 25 и 26); тогда мы увеличили дозу до 1000 смерт. доз для свинки—собака не реагировала и осталась жива (№ 27).

Опыт 1.

Собака № 25, вѣсъ ее 1 п. 28 ф., смертел. доза для нея 7,14 смерт. доз для свинки. Вдыхание 0,5 гр. токсина, (1 смерт. доза токсина—0,005), растворенного в 10 куб. стн. физиологич. раствора NaCl изъ Ричардсоновскаго пульверизатора, т. е. 100 смерт. доз для м. свинки, или 14 смерт. доз для собаки.

Собака № 25.

День опыта.		Вѣсъ.	Температура.
1	Вдыхание 100 смерт. доз для морской свинки.	1 п. 28 ф.	—
2		1 п. 29 ф.	38,7
3		1 п. 24 ф.	38,8
4		—	38,5
5		1 п. 30 ф.	38,7
10		1 п. 35 ф.	—

О п ы т ь 2.

Собака № 26, вѣсъ 1 п. 11 $\frac{1}{2}$ ф., смерт. доза для нея 5,4075 смерт. дозъ для м. свинки. Вдыханіе 100 смерт. дозъ токсина, растворенныхъ въ 10 к. стм. физиол. раствора NaCl изъ гласептика (18 смерт. дозъ для собаки).

Собака № 26.			
День опыта.		Вѣсъ.	Температура.
1	Вдыханіе 100 смерт. дозъ для морской свинки.	1 п. 11 $\frac{1}{2}$ ф.	—
2		1 п. 13 $\frac{1}{2}$ ф.	39,1
3		—	39,5
4		—	39,2
5		1 п. 14 $\frac{1}{2}$ ф.	39,3
11		1 п. 15 ф.	—
12		1 п. 13 ф.	—
13		1 п. 9 $\frac{1}{2}$ ф.	—

О п ы т ь 3.

Собака № 27, вѣсъ ея 1 п. 26 ф., смерт. доза токсина для нея 6,93 смерт. дозъ для м. свинки. Вдыханіе 5 куб. стм. токсина, растворенныхъ въ 5 куб. стм. физиол. раствора NaCl, изъ гласептика, т. е. 1000 смерт. дозъ для свинки, или 144,3 смерт. дозы для собаки.

Собака № 27.			
День опыта.		Вѣсъ.	Температура.
1	Вдыханіе 1000 см. дозъ для морской свинки.	1 п. 26 $\frac{1}{2}$ ф.	—
2		1 п. 22 ф.	38,9
3		1 п. 23 ф.	38,7
5		1 п. 21 ф.	—
7		1 п. 25 ф.	—
14		1 п. 20 $\frac{1}{2}$ ф.	—

Опыты показали, что большая часть токсина при ингаляціи, въ количествѣ много разъ превышающимъ смертельную дозу токсина подъ кожу, очевидно попадаетъ въ пищеварительный трактъ, гдѣ нейтрализуется. Въ дыхательные пути, т. е. гортань, попадаетъ, настолько малое количество токсина, что не производитъ токсического дѣйствія на организмъ.

Опыты съ вдыханіемъ растворовъ метиленовой синьки.

Заинтересованные, насколько токсинъ можетъ проникнуть при ингаляціи въ дыхательные пути собакъ, мы поставили два опыта, заставивъ собакъ вдыхать растворъ метиленовой синьки: одну (№ 28) изъ парового пульверизатора (30 гр. раствора), другую (№ 29) изъ гласептика (10 гр. раствора). Тотчасъ по ингаляціи собаки были убиты и вскрыты дыхательные органы.

У первой собаки вся слизистая оболочка гортани была рѣзко окрашена въ синій цвѣтъ, въ трахеѣ рѣзкое окрашивание было только въ верхней ея половинѣ, потому окраска ослабѣвала и совсѣмъ пропадала передъ раздѣленіемъ трахей на бронхи; въ бронхахъ же не было никакой окраски.

У второй собаки окрашивание значительно слабѣе и совсѣмъ исчезало въ нижней половинѣ трахей. Въ бронхахъ окраски не было.

Такимъ образомъ, если допустить прониканіе токсина при ингаляціи въ бронхи, то надо считать такое прониканіе ничтожнымъ.

Опыты съ дѣйствіемъ слюны на дифтерійный токсинъ.

Для подтвержденія изслѣдованій Шумовой-Симановской и Заберъ Шумовой, что слюна имѣетъ обезвреживающее дѣйствіе на токсина настолько небольшое, что не приходится

принимать его въ расчетъ, мы произвели опыты съ смѣшанной слюной, взятой прямо изъ полости рта.

Послѣ выпрыскиванія собакѣ подь кожу 2,0 л / раствора пилокарпина, стекавшая изъ полости рта слюна собиралась въ пробирки. Нефилърованная слюна въ количествѣ 5,2 и 1 куб. см. смѣшивалась въ пробиркахъ съ 5 смерт. дозами токсина для м. свинки, ставилась въ термостатъ на 15 мин., и выпрыскивалась м. свинкамъ. Свинки № 684, 685 и 686 пали на 3-й день при явленіяхъ интоксикаціи.

Слюна въ томъ же количествѣ, смѣшанная съ 5 смерт. дозами токсина для свинки, послѣ 24 час. стоянія въ термостатѣ выпрыскивалась свинкамъ. Свинка № 696 (5 куб. с. слюны + 5 см. дозъ токсина) выжила, свинка № 695 (2 куб. см. слюны + 5 см. дозъ) погибла на 5-й день, свинка № 694 (1 куб. см. слюны + 5 см. дозъ) погибла на 2-й день — при явленіяхъ интоксикаціи.

Контрольной свинкѣ № 692 было выпрыснуто 5 куб. см. слюны, инфилътрата не образовалось, свинка похудѣла, но на 6-й день оправилась.

Такимъ образомъ, хотя въ извѣстныхъ условіяхъ токсинъ и разрушается слюной, при условіяхъ же нашихъ опытовъ съ иммунизацией распыленіемъ, токсинъ приходитъ въ соприкосновеніе съ слюной настолько короткое время, что процесса разрушенія не происходитъ; поэтому слюноѣ скорѣе надо приписать механическую роль удаленія токсина изъ полости рта смываніемъ.

Опыты съ опредѣленіемъ токсичности дифтерійнаго токсина, распыленного паровыми пульверизаторами.

Такъ какъ вполнѣ естественно было думать, что въ паровыхъ пульверизаторахъ паръ своей температурой будетъ разрушать токсинъ, мы поставили рядъ опытовъ для испытанія ядовитости токсина по его распыленію.

Для опытовъ мы взяли пульверизаторы Зигля и Геринга. Аппаратъ Буллинга, похожій на пульверизаторъ Геринга, не испытывали. Пульверизаторъ Геринга имѣетъ приспособленіе повышать и регулировать температуру распыляемой струи. Безъ этого приспособленія аппаратъ Геринга работаетъ совершенно такъ же, какъ и аппаратъ Зигля. Имѣющаяся при Геринговскомъ пульверизаторѣ длинная стеклянная трубка, изогнутая въ видѣ лиры, изъ которой выдыхаютъ паръ, поднимая температуру распыляемой жидкости, служитъ для перевода въ газообразное состояніе такихъ веществъ, какъ ментолъ и проч. Приспособленія аппарата Геринга для повышенія температуры и лиры не пригодны для нашихъ опытовъ съ распыленіемъ токсина, такъ какъ съ ними еще больше шансовъ на то, что токсинъ будетъ разрушенъ.

Чтобы подойти къ рѣшенію вопроса, насколько токсинъ при пульверизации будетъ разрушаться паромъ, опыты были поставлены такъ: стеклянная трубка пульверизатора, изъ которой выдыхаютъ паръ, соединялась такой же ширины стеклянной трубкой, длиной в 1½ метра, съ большой колбой. Для усиленія конденсаціи пара, колба орошалась холодной водой, а трубка обкладывалась свѣгомъ. Въ колбѣ большая часть охлажденного пара собиралась въ видѣ жидкости. Количество раствореннаго въ этой жидкости токсина вычислялось просто: убывъ въ стаканѣ съ опредѣленнымъ растворомъ токсина и воды въ котлѣ опредѣлялась взвѣшиваніемъ ихъ до и послѣ пульверизации; такимъ образомъ становилось извѣстнымъ, насколько разбавлялся растворъ токсина, ушедшій на пульверизацию, водой изъ котла, число смертельныхъ дозъ, ушедшихъ на пульверизацию тоже извѣстно. По этимъ даннымъ легко вычислить, сколько смертельныхъ дозъ токсина должно содержаться въ 1 куб. см. жидкости въ колбѣ.

1 опытъ съ пульверизаторомъ Зигля.

Въ стаканѣ пульверизатора растворъ токсина: въ 1 к. см. — 10 смертельныхъ дозъ для м. свинки.

Во время пульверизации убыло.
 воды из котла 30,31 гр.
 раствора токсина из стакана 33 > (330 смерт. дозъ)

всего убыло жидкости 63,31 гр., содержащей 330 смерт. дозъ токсина; следовательно въ 1 куб. стм. жидкости послѣ пульверизации содержится 5,4 смерт. дозъ.

№ свинокъ по вышкамъ.	Количество вырыской жидкости въ куб. стм.	Число подопавшихъ смерт. дозъ въ ней.	Вѣсъ морск. свинокъ до вырыскаиванія въ грам.	Вѣсъ м. свинокъ 2 послѣ вырыскаиванія.	
691	0,185	1	255	240	Инфильтратъ на мѣстѣ вырыскаиванія, перемещенный въ некрозъ. Всѣ три пали на 3 день. На вскрытій явленія интоксикация дифтерій.
692	0,925	5	255	—	
693	1,55	10	252	—	
694	2,77	15	250	—	

2 опытъ съ пульверизаторомъ Геринга съ лирой

Въ стаканѣ пульверизатора растворъ токсина: въ 1 куб. стм. 10 смертельныхъ дозъ для м. свинки.

Во время пульверизации убыло:
 воды изъ котла 52,06 гр.
 раствора токсина изъ стакана 98,92 > (969 смерт. дозъ.)

всего убыло жидкости 151,98 гр., содержащихъ 696 смерт. дозъ токсина; следовательно въ 1 куб. стм. жидкости послѣ пульверизации содержится 6,37 смерт. дозъ.

№ свинокъ по вышкамъ.	Количество вырыской жидкости въ куб. стм.	Число подопавшихъ смерт. дозъ въ ней.	Вѣсъ морск. свинокъ до вырыскаиванія въ грам.	Вѣсъ м. свинокъ 2 послѣ вырыскаиванія.	
695	0,156	1	255	319	Инфильтрата на мѣстѣ вырыскаиванія не образовалось. Животныя остались здоровыми.
696	0,78	5	250	295	
697	1,56	10	252	295	
698	2,34	15	250	290	

3 опытъ съ пульверизаторомъ Зигль.

Въ стаканѣ пульверизатора растворъ токсина въ 1 куб. стм.—10 смертельныхъ дозъ для м. свинки.

Во время пульверизации убыло:
 воды изъ котла 7,36 гр.
 раствора токсина изъ стакана 29,5 > (295 смерт. дозъ)

всего убыло жидкости 36,86 гр., содержащихъ 295 смерт. дозъ; въ 1 куб. стм. жидкости послѣ пульверизации содержится 8 смерт. дозъ.

№ свинокъ по вышкамъ.	Количество вырыской жидкости въ куб. стм.	Число подопавшихъ смерт. дозъ въ ней.	Вѣсъ морск. свинокъ до вырыскаиванія въ грам.	Вѣсъ м. свинокъ 2 послѣ вырыскаиванія.	
708	0,25	1	250	230	Инфильтр. на мѣстѣ вырыскаиванія, пер. въ некрозъ пала на 6-й д. на вскрыт. явленія интоксикац. дифтерій
709	0,5	2	250	—	
710	0,75	3	240	—	
711	1,25	5	250	—	

4 опытъ съ пульверизаторомъ Геринга, безъ лиры, установленнымъ на 35° температуры.

Въ стаканѣ пульверизатора растворъ токсина: въ 1 куб. стм.—10 смертельныхъ дозъ для м. свинки.

Во время пульверизации убыло:
 воды изъ котла 28,22 гр.
 раствора токсина изъ стакана 88,18 > (881 смерт. дозы)

всего убыло жидкости 116,4 гр., содержащихъ 881 смерт. дозу токсина; въ 1 куб. стм. жидкости— послѣ пульверизации содержится 7,56 смерт. дозъ.

№ свинок по киткамъ.	Количество впрыснутой жидкости въ к. стм.	Число пред-показанныхъ смерт. дозъ въ ней.	Вѣсъ корокъ свинокъ до впрыскива-ній въ грам.	Вѣсъ м. сви-нокъ 2 недели послѣ впры-скиванія.	
712	0,13	1	245	270	} инфальтраты на мѣстѣ впрыскив., перемешан- ные въ ветрозр., пала на 3-й д.) на вскры- явленн. ин- фальтратъ) дифтер.
713	0,195	1,5	240	255	
714	0,25	2	240	—	
715	0,39	3	250	—	
716	0,65	5	240	—	

5 опытъ съ пульверизаторомъ Зигль.

Въ стаканѣ пульверизатора растворъ токлина: въ 1 к. стм.—10 смерт. дозъ.

Во время пульверизаціи убыло: воды изъ котла 9,65 гр.

раствора токлина изъ стакана 22,46 > (224 смерт. дозы)

всего убыло жидкости 32,11 гр., содержащихъ 224 смерт. дозы; въ 1 к. стм. жидкости послѣ пульве- ризаціи содержитсяъ 6,99 смерт. дозъ.

№ свинокъ по киткамъ.	Количество впрыснутой жидкости въ к. стм.	Число пред-показанныхъ смерт. дозъ въ ней.	Вѣсъ корокъ свинокъ до впрыскива-ній въ грам.	Вѣсъ м. сви-нокъ 2 недели послѣ впры-скиванія.	
1048	0,14	1	210	270	} на мѣстѣ впрыскиванія инфальтраты, перемеш. въ ветрозр., инфальтратъ.) на вскрыт. явлен. ин- фальтратъ) токс. дифт.
1049	0,175	1,25	215	250	
1050	0,21	1,5	255	260	
1051	0,245	1,75	295	—	
1052	0,28	2	255	—	

Пульверизаторы Зигля и Геринга (при 35°) разрушаютъ дифтерійный токсинъ меньше чѣмъ на половину ($42/100$ 0/0).

Пульверизаторъ Геринга съ ядромъ совершенно разрушаетъ токсинъ.

Опыты съ активной иммунизацией противъ дифтеріи черезъ вдыханіе распыленного токлина.

Ингаляціи собакамъ 100 и 1000 смерт. дозъ для м. свинки токлина не оказывали на нихъ токсическаго дѣйствія, какъ показали опыты. На этомъ основаніи мы начали иммунизацию собакъ съ 0,1 смерт. дозы и даже съ 1 смерт. дозы, постепенно повышая дозу и переходя къ пульверизаціи чистымъ токлинномъ.

При иммунизации пульверизаціями выше 100 смерт. дозъ, мы должны были перейти съ кроваваго токлина (0,01—1 смерт. доза для свинки) на болѣе слабый (0,03—1 см. д.) и довести иммунизацию до конца этимъ болѣе слабымъ токлинномъ.

Только собака № 35 въ концѣ опытовъ покашливала и лай ея сдѣлался хриплымъ, остальные собаки хорошо переносили иммунизацию, и при осмотрѣ глотки и гортани кромѣ небольшого порозовѣнія слизистой оболочки другихъ измѣненій не замѣчалось.

I ГРУППА.

Опыты съ паровымъ пульверизаторомъ.

День опыта.	Число смерт. дозъ токлина для свинъ въ 250 гр.	Количество токсина, введеннаго съ дозой для свинки.	Количество распыленнаго раствора въ куб. стм.	Собака № 30.		Собака № 31.	
				Вѣсъ.	Темпе-ратура.	Вѣсъ.	Темпе-ратура.
1	0,1	0,01	30	34 ф.	38,2	1 п.	38,5
2	—	»	»	—	38,4	—	38,4
3	0,2	»	»	—	38,5	—	38,2
4	—	»	»	—	38,4	—	38,3
5	0,4	»	»	—	38,7	—	38,6
6	—	»	»	—	38,8	—	38,5
7	0,6	»	»	—	38,3	—	38,3
8	—	»	»	—	38,5	—	38,2
9	0,8	»	»	—	38,3	—	38,5
10	—	»	»	—	38,3	—	38,4
11	1	»	»	—	38,4	—	38,6
12	—	»	»	—	38,5	—	38,7

БИБЛИОТЕКА
Сарксовскаго Медицин. Института.

13	—	0,01	80	33 ф.	38,3	38 ф.	38,6
14	1,5	»	»	—	38,5	—	38,4
15	2	»	»	—	38,3	—	38,4
16	2,5	»	»	—	38,2	—	38,3
17	3	»	»	—	38,3	—	38,3
18	3,5	»	»	—	38,3	—	38,4
19	4	»	»	—	38,4	—	38,5
20	4,5	»	»	39 1/2 ф.	38,5	37 ф.	38,7
21	5	»	»	—	38,6	—	38,7
22	5,5	»	»	—	38,6	—	38,6
23	6	»	»	—	38,6	—	38,7
24	6,5	»	»	—	38,7	—	38,6
25	7	»	»	—	38,5	—	38,8
26	7,5	»	»	—	38,5	—	38,9
27	8	»	»	—	38,6	—	38,0
28	8,5	»	»	—	38,6	—	38,0
29	9	»	»	—	38,7	—	38,6
30	9,5	»	»	—	38,8	—	38,9
31	10	»	»	—	38,7	—	38,0
32	11	»	»	—	38,8	—	38,7
33	12	»	»	—	38,5	—	38,8
34	13	»	»	—	38,5	—	38,8
35	15	»	»	—	38,6	—	38,9
36	17	»	»	—	38,6	—	38,8
37	19	»	»	—	38,7	—	38,9
38	20	»	»	—	38,8	—	38,8
39	—	—	—	—	38,9	—	38,7
40	25	»	»	—	38,8	—	38,8
41	30	»	»	39 ф.	38,9	1 п.	38,9
42	35	»	»	—	38,7	—	38,8
43	40	»	»	—	38,6	—	38,9
44	50	»	»	—	38,4	—	38,9
45	60	»	»	—	38,8	—	38,8
46	70	»	»	—	38,8	—	38,8
47	80	»	»	—	38,8	—	38,8
48	90	»	»	—	38,8	—	38,9
49	100	»	»	—	38,7	—	38,8
50	—	—	—	—	38,8	—	38,7
51	—	—	—	—	38,6	—	38,5
52	—	—	—	—	38,4	—	38,4
53	—	—	—	—	38,6	—	38,6
54	—	—	—	—	38,7	—	38,7
55	100	0,03	»	—	38,9	—	38,5
56	200	»	»	—	38,9	—	38,7
57	300	»	»	—	38,8	—	38,7
58	400	»	»	—	38,8	—	38,8
59	500	»	»	—	38,9	—	38,9
60	600	»	»	—	38,5	—	38,6
61	700	»	»	32 1/2 ф.	38,7	—	38,9
62	800	»	»	—	38,7	—	38,6
63	900	»	»	—	38,9	—	38,7
64	1000	»	»	—	38,0	—	38,5
65	—	—	—	—	38,9	—	38,5
66	—	—	—	—	38,8	—	38,9
74	—	—	—	31 1/2 ф.	38,7	паза +	—
75	—	—	—	—	38,9	—	—
76	—	—	—	34 ф.	38,7	—	—
80	—	—	—	34 ф.	—	—	—
95	—	—	—	33 ф.	—	—	—

Собака № 30.

Въел ее до иммунизации 34 ф., после иммунизации 31,5 ф.
Смертельная доза для собаки 3,3 смерт. дозы для морской свинки.
Последняя доза, полученная собакой во время иммунизации, 1000 смерт. доз для свинки, т. е. 302,34 смерт. доз для собаки.
За время иммунизации собака получила всего 6293,4 смерт. дозы для морской свинки, т. е. 1781,8 смерт. доз для собаки.

Антитоксина меньше 1/10 единицы в 1 к. стм. сыворотки (на 5-й день по окончании иммунизации). (Свинки № 1100, 1101, 1118 и 1119).

На 10-й день по окончании иммунизации собаку выпрыгнуто под кожу 8,25 смерт. дозы для свинки, т. е. 2,5 смерт. дозы для собаки. Собака осталась жива.

При вскрытии через 14 дней пневмонических фокусов в легких не оказалось.

Собака № 31.

Въел ее до иммунизации 1 п., после иммунизации 39 ф.
Смертельная доза для собаки 3,5 смерт. доз для морской свинки.
Последняя доза, полученная собакой во время иммунизации, 1000 смерт. доз для свинки, т. е. 284,29 смерт. доз для собаки.

За время иммунизации собака получила 6293,4 смерт. дозы для свинки, т. е. 1893,67 смерт. доз для собаки.

Антитоксина по окончании иммунизации не оказалось. (Свинки № 1098, 1099, 1116 и 1117).

На 9-й день после иммунизации собака пала от случайной причины. На вскрытии легкия красноватого цвета, мало спались, на разрывъ немного гнистой жидкости.

День опыта.	Число смертей доз токс. для м. свинки в 250 гр.	Въел токс. = 1 п. смерт. доз для свинки.	Въел разведенную раств в 1 куб. стм.	Собака № 32.		Собака № 33.		Собака № 34.	
				Въел.	Температура.	Въел.	Температура.	Въел.	Температура.
1	1	0,01	30	1 п. 19 1/2 ф.	38,4	1 п. 12 1/2 ф.	38,6	38 1/2 ф.	38,3
2	1,5	»	»	—	38,4	—	38,5	—	38,5
3	2	»	»	—	38,2	—	38,2	—	38,4
4	2,5	»	»	—	38,4	—	38,4	—	38,1
5	3	»	»	—	38,4	—	38,5	—	38,7
6	3,5	»	»	—	38,6	—	38,5	—	38,0
7	4	»	»	—	38,6	—	38,1	—	38,1
8	4,5	»	»	—	38,4	—	38,4	—	38,0
9	5	»	»	—	38,4	—	38,1	—	38,2
10	5,5	»	»	—	38,5	—	38,5	—	38,5
11	6	»	»	—	38,3	—	38,3	—	38,6
12	6,5	»	»	—	38,7	—	38,1	—	38,4

13	7	0,01	30	—	38,4	—	38,4	—	38,5
14	7,5	»	»	—	38,6	—	38,2	—	38,6
15	8	»	»	—	38,5	—	38,4	—	38,5
16	8,5	»	»	—	38,5	—	38,4	—	38,6
17	9	»	»	—	38,6	—	38,5	—	38,5
18	9,5	»	»	—	38,5	—	38,6	—	38,6
19	10	»	»	—	38,6	—	38,5	—	38,6
20	11	»	»	1 п. 21 ¹ / ₂ ф.	38,7	1 п. 9 ¹ / ₂ п.	38,6	38 ф.	38,6
21	12	»	»	—	38,8	—	38,7	—	38,3
22	13	»	»	—	38,7	—	38,6	—	38,7
23	14	»	»	—	38,8	—	38,5	—	38,5
24	15	»	»	—	38,7	—	38,7	—	38,6
25	16	»	»	—	38,6	—	38,6	—	38,5
26	17	»	»	—	38,5	—	38,6	—	38,6
27	18	»	»	—	38,7	—	38,5	—	38,5
28	19	»	»	—	38,6	—	38,6	—	38,4
29	20	»	»	—	38,7	—	38,5	—	38,5
30	30	»	»	—	38,8	—	38,9	—	38,6
31	40	»	»	—	38,8	—	38,7	—	38,6
32	50	»	»	—	38,6	—	38,8	—	38,6
33	60	»	»	—	38,5	—	38,5	—	38,7
34	70	»	»	—	38,7	—	38,7	—	38,7
35	80	»	»	—	38,9	—	38,4	—	38,9
36	90	»	»	—	38,9	—	38,4	—	38,4
37	100	0,03	»	—	38,8	—	38,6	—	38,5
38	200	»	»	—	38,8	—	38,7	—	38,7
39	300	»	»	—	38,5	—	38,5	—	38,8
40	400	»	»	—	38,6	—	38,8	—	38,7
41	500	»	»	1 п. 20 ф.	38,7	1 п. 9 ф.	38,9	39 ф.	38,9
42	600	»	»	—	38,8	—	38,7	—	38,6
43	700	»	»	—	38,9	—	38,6	—	38,6
44	800	»	»	—	38,9	—	38,7	—	38,7
45	900	»	»	—	38,0	—	38,9	—	38,5
46	1000	»	»	—	38,7	—	38,6	—	38,8
47	—	—	—	—	38,6	—	38,7	—	38,8
48	—	—	—	—	38,8	—	38,9	—	38,9
49	—	—	—	—	38,9	—	38,8	—	38,9
50	—	—	—	1 п. 22 ф.	38,7	1 п. 9 ф.	38,7	36 ф.	38,8
57	—	—	—	—	—	—	—	впрыснуто подь кожу 7,5 см. д.	38,8
58	—	—	—	—	—	—	—	37 ¹ / ₂ ф.	39,1
59	—	—	—	—	—	—	—	—	38,7
60	—	—	—	—	—	—	—	—	39,0
61	—	—	—	—	—	—	—	—	39,0
62	—	—	—	—	—	—	—	—	39,2
63	—	—	—	впрыснуто подь кожу 13 см. д.	38,5	впрыснуто подь кожу 9,5 см. д.	38,7	—	39,3
64	—	—	—	1 п. 22 ф.	39,2	—	38,9	—	39,3
65	—	—	—	—	38,7	—	38,9	пала +	39,4
66	—	—	—	—	39,0	—	39,0	—	—
67	—	—	—	—	39,0	—	39,0	—	—
68	—	—	—	—	39,2	—	39,3	—	—
69	—	—	—	—	39,0	—	39,0	—	—
70	—	—	—	—	38,9	—	39,0	—	—
71	—	—	—	—	38,9	—	38,8	—	—
72	—	—	—	—	38,9	—	38,5	—	—
73	—	—	—	—	39,0	пала +	37,3	—	—
76	—	—	—	пала +	—	—	—	—	—

Собака № 32.

Въез ея до имунизации 1 п. 22 ф., постъ имунизации 1 п. 19¹/₂ ф.
Смертельная доза для собаки 6,51 смерт. дозь для морской свинки.
Последняя доза во время имунизации 1000 смерт. дозь для свинки,
т. е. 153,5 смерт. дозь для собаки.

Всего за время имунизации собака получила 6179,5 смерт. дозь
для свинки, т. е. 948,54 смерт. дозь для собаки.

Антитоксина въ крови не оказалось. (Свинки № 1102, 1103,
1120 и 1121).

На 17-й день постъ имунизации впрыснуто подь кожу 13 смерт.
дозъ для свинки, т. е. 2 смерт. дозь для собаки, собака пала на 13-й
день постъ выпрыскивания.

Собака № 33.

Въез ея до имунизации 1 п. 7 ф., постъ имунизации 1 п. 12¹/₂ ф.
Смертельная доза для собаки 4,9 смерт. дозь для морской свинки.
Последняя доза во время имунизации 1000 смерт. дозь для свинки,
т. е. 202,5 смерт. дозь для собаки.

Всего за время имунизации собака получила 6179,5 смерт. дозь
для свинки, т. е. 1251,26 смерт. дозь для собаки.

Антитоксина въ крови не оказалось. (Свинки № 1104, 1105,
1122 и 1123).

На 17-й день постъ имунизации впрыснуто подь кожу 9,8 смерт.
дозъ для свинки, т. е. 2 смерт. дозь для собаки. Собака пала на 10-й
день постъ выпрыскивания.

Собака № 34.

Въез ея до имунизации 37¹/₂ ф., постъ имунизации 38¹/₂ ф.
Смертельная доза для собаки 3,9 смерт. дозь для морской свинки.
Последняя доза во время имунизации 1000 смерт. дозь для свинки,
т. е. 254 смерт. дозь для собаки.

Всего за время имунизации собака получила 6179,5 смерт. дозь
для свинки, т. е. 1570,79 смерт. дозь для собаки.

Антитоксина въ крови не оказалось. (Свинки № 1106, 1107,
1124 и 1125).

На 11-й день постъ имунизации собакъ впрыснуто подь кожу
7,8 смерт. дозь для свинки, т. е. 2 смерт. дозь для собаки. Собака пала
на 9-й день постъ выпрыскивания.

II ГРУППА.

Опыты съ воздушнымъ пульверизаторомъ.

День опыта.	Число смертел. дозъ в окладахъ для свинки, въ 250 грам.	Количество то- цевина = 1 мин. см. доф. для свинок.	Количество ра- симляемого ра- створа въ куб. см.	Собака № 35.		Собака № 36.	
				Весъ.	Темпе- ратура.	Весъ.	Темпе- ратура.
1	0,1	0,01	10	1 п. 5 ¹ / ₂ ф.	38,3	36 ф.	38,5
2	—	—	—	—	38,5	—	38,3
3	0,2	—	—	—	38,2	—	38,2
4	—	—	—	—	38,4	—	38,4
5	0,4	—	—	—	38,3	—	38,4
6	—	—	—	—	38,5	—	38,5
7	0,6	—	—	—	38,4	—	38,6
8	—	—	—	—	38,3	—	38,7
9	0,8	—	—	—	38,2	—	38,5
10	—	—	—	—	38,4	—	38,6
11	—	—	—	—	38,5	—	38,3
13	—	—	—	—	38,1	—	38,2
13	1	—	—	—	38,2	—	38,3
14	1,5	—	—	—	38,2	—	38,4
15	2	—	—	—	38,3	—	38,4
16	2,5	—	—	—	38,3	—	38,4
17	3	—	—	—	38,4	—	38,5
18	3,5	—	—	—	38,4	—	38,4
19	4	—	—	—	38,4	—	38,3
20	4,5	—	—	1 п. 4 ¹ / ₂ ф.	38,5	30 ¹ / ₂ ф.	38,3
21	5	—	—	—	38,4	—	38,4
22	5,5	—	—	—	38,3	—	38,5
23	6	—	—	—	38,3	—	38,5
24	6,5	—	—	—	38,4	—	38,4
25	7	—	—	—	38,5	—	38,5
26	7,5	—	—	—	38,6	—	38,6
27	8	—	—	—	38,6	—	38,7
28	8,5	—	—	—	38,8	—	38,7
29	9	—	—	—	38,8	—	38,8
30	9,5	—	—	—	38,7	—	38,6
31	10	—	—	—	38,6	—	38,7
32	11	—	—	—	38,9	—	38,5
33	12	—	—	—	38,5	—	38,4
34	13	—	—	—	38,6	—	38,6
35	15	—	—	—	38,7	—	38,5
36	17	—	—	—	38,7	—	38,4
37	19	—	—	—	38,7	—	38,6
38	20	—	—	—	38,6	—	38,5
39	—	—	—	—	38,6	—	38,6
40	25	—	—	—	38,7	—	38,5
41	30	—	—	1 п. 2 ¹ / ₂ ф.	38,8	39 ф.	38,4
42	35	—	—	—	38,8	—	38,5
43	40	—	—	—	38,7	—	38,5
44	50	—	—	—	38,8	—	38,6

45	60	0,01	10	—	38,9	—	38,7
46	70	—	—	—	38,8	—	38,7
47	—	—	—	—	38,7	—	38,7
48	80	—	—	—	38,7	—	38,6
49	90	—	—	—	38,5	—	38,5
50	100	—	—	—	38,5	—	38,6
51	—	—	—	—	38,9	—	38,5
52	—	—	—	—	38,7	—	38,7
53	—	—	—	—	38,6	—	38,9
54	—	—	—	—	38,4	—	38,8
55	100	0,03	10	—	38,6	—	38,7
56	200	—	—	—	38,7	—	38,6
57	300	—	—	—	38,7	—	38,7
58	400	—	—	—	38,8	—	38,6
59	500	—	—	12	38,8	—	38,4
60	600	—	—	15	38,8	—	38,4
61	700	—	—	18	38,9	—	38,5
62	800	—	—	21	38,9	39 ф.	38,5
63	900	—	—	24	38,7	—	38,9
64	1000	—	—	27	38,5	—	38,7
65	—	—	—	30	38,7	—	38,7
66	—	—	—	—	38,9	—	38,9
					38,6	1 п.	38,6
							31 ¹ / ₂ ф.
							Впрыснуто подъ
							кожу 8,65 см. доз.
							33 ф.
74	—	—	—	—	38,6	—	40,0
75	—	—	—	—	38,8	—	39,9
							Впрыснуто подъ
							кожу 10,5 см. доз.
							1 п.
76	—	—	—	—	38,9	—	38,8
77	—	—	—	—	38,8	—	38,6
78	—	—	—	—	38,7	—	38,5
79	—	—	—	—	38,7	—	38,5
80	—	—	—	—	38,9	39 ф.	38,5
81	—	—	—	—	38,8	—	38,7
82	—	—	—	—	38,6	—	38,6
83	—	—	—	—	38,7	—	38,7

Собака № 35.

Весъ ея до иммунизации 1 п. 5¹/₂ ф., послѣ иммунизации 1 п.

Смертельная доза для собаки 4,2 смерт. дозы для морской свинки.

Последняя доза во время иммунизации 1000 смерт. дозъ для свинок, т. с. 238,1 смерт. дозъ для собаки.

Всего за время иммунизации собака получила 6293,4 смерт. дозы для свинок, т. с. 1498,4 смерт. дозъ для собаки.

Антитоксина въ крови меньше 1/10 единицы въ 1 к. стм. (Свинки № 1110, 1111, 1128 и 1129).

На 12-й день послѣ окончания иммунизации собакъ подъ кожу впрыснута 10,5 смерт. дозъ для свинок, т. с. 2,5 смерт. дозы для собаки. Собака осталась жива. На вскрытии черезъ 1 мѣсяцъ явлений инемионии не найдено.

Собака № 36.

Въсь ся до имунизации 36 ф., послѣ имунизации 33 ф.

Смертельная доза токсина для собаки 3,46 смерт. дозы для морской свинки.

Послѣдняя доза, полученная собакой при имунизации, 1000 смерт. дозъ для свинки, т. е. 259,73 смерт. дозы для собаки.

Всего собака получила 6293,4 смерт. дозы для свинки, т. е. 1816,2 смерт. дозы для собаки.

Антитоксина въ крови не оказалось. (Свинки № 1108, 1109, 1126 и 1127).

На 10-й день по окончании имунизации собакъ подъ кожу вприснуто 8,65 смерт. дозъ для свинки, т. е. 2,5 смерт. дозъ для собаки; собака пала на 8-й день послѣ вприскивания.

С о б а к а № 37.						
День смерти.	Число смерт. дозъ токсина для морской свинки, въ 250 гр.	Колич. токсина—1 м. смерт. дозъ для м. свин.	Количество распадаемаго токсина въ куб. см.	Вѣсъ.	Температура.	
1	1	0,01	10	32 ¹ / ₂ ф.	38,2	
2	1,5	»	»	—	38,4	
3	2	»	»	—	38,5	
4	2,5	»	»	—	38,6	
5	3	»	»	—	38,4	
6	3,5	»	»	—	38,3	
7	4	»	»	—	38,4	
8	4,5	»	»	—	38,5	
9	5	»	»	—	38,4	
10	5,5	»	»	—	38,3	
11	6	»	»	—	38,4	
12	6,5	»	»	—	38,5	
13	7	»	»	—	38,6	
14	7,5	»	»	—	38,6	
15	8	»	»	—	38,5	
16	8,5	»	»	—	38,6	
17	9	»	»	—	38,7	
18	9,5	»	»	—	38,7	
19	10	»	»	—	38,6	
20	11	»	»	—	38,5	
21	12	»	»	25 ф.	38,6	
22	13	»	»	—	38,6	
23	14	»	»	—	38,7	
24	15	»	»	—	38,5	
25	16	»	»	—	38,6	
26	17	»	»	—	38,6	
27	18	»	»	—	38,6	

28	19	0,01	10	—	38,7
29	20	»	»	—	38,7
30	30	»	»	—	38,6
31	40	»	»	—	38,8
32	50	»	»	—	38,4
33	60	»	»	—	38,6
34	70	»	»	—	38,5
35	80	»	»	—	38,7
36	90	»	»	—	38,8
37	100	0,03	»	—	38,7
38	200	»	»	—	38,6
39	300	»	»	—	38,3
40	400	»	12	—	38,6
41	500	»	15	24 ¹ / ₂ ф.	38,5
42	600	»	18	—	38,7
43	700	»	21	—	38,8
44	—	—	—	—	38,5
45	—	—	—	—	38,7
46	—	—	—	—	38,8
47	—	—	—	—	38,7
48	—	—	—	пала +	38,8

Собака № 37.

Въсь ся 32¹/₂ ф., въ концѣ имунизации 24¹/₂ ф.

Смертельная доза для нея 2,572 смерт. дозъ для морской свинки.

Послѣдняя доза, полученная собакой, 700 смерт. дозъ для свинки, т. е. 272,15 смерт. дозъ для собаки.

За время имунизации собака получила 3479,5 смерт. дозъ для свинки, т. е. 1352,83 смерт. дозы для собаки.

Послѣ пульверизации 700 смерт. дозъ собака заболѣла и пала при явленіяхъ сильной слабости и истощенія.

Вскрытіе: въ гортани и трахѣе ничего особеннаго, легкія розоваго цвѣта, спавшіяся, на разрѣзѣ снимаются въ маломъ количествѣ пѣнистая жидкость.

Микроскопич. изслѣд.: перегородки между альвеолами истончены, кой гдѣ разорваны, очень мало альвеоль въполнено мелкозернистымъ экссудатомъ, остальные—свободны, въ бронхахъ виденъ распадъ; на другихъ препаратахъ экссудата больше, капилляры расширены, нѣкоторые альвеолы въ состояніи ателектаза.

Въ поєвахъ изъ крови сердца, соскоба изъ печени и селезенки, и на мазкахъ бактерий не найдено.

В ы в о д ы .

1. Вдыханіемъ распыляемаго токсина можно достигнуть активной иммунизации животнаго организма противъ дифтеріи.

2. Собаки не реагировали на вдыханія токсина при тѣхъ дозахъ, какими мы пользовались.

3. При нашихъ опытахъ накопленіе антитоксина было очень мало: мене $\frac{1}{10}$ единицы въ 1 к. стм. сыворотки.

4. Малая успѣшность опытовъ съ иммунизацией распыленіемъ зависѣла, главнымъ образомъ, отъ техническихъ трудностей экспериментальной разработки и малой пригодности собакъ для этой цѣли, изъ за особенностей устройства мягкаго неба.

5. Для иммунизации распыляемъ токсинъ пригодны паровые и воздушные пульверизаторы.

6. Вдыханія большихъ количествъ токсина собаки переносятъ безъ вреда.

7. Вопросъ о дозировкѣ токсина при иммунизации распыленіемъ требуетъ разработки; онъ зависѣтъ отъ особенностей анатомическаго устройства рта, глотки гортани, и свойствъ и продолжительности распыленія.

З а к л ю ч е н і е .

Съ научной точки зрѣнія фактъ развитія иммунитета при введеніи возрастающихъ дозъ дифтерійнаго токсина въ дыхательные пути можно считать доказаннымъ.

Чрезвычайно интереснымъ является найденная нами меньшая чувствительность организма по отношенію къ отравляющей подкожной дозѣ токсина, влитаго въ трахею, т. е. въ легкія. Для отравленія животнаго надо влить въ трахею

количество токсина въ 5 разъ большее, чѣмъ выпрыснуть для той же цѣли подъ кожу.

Малоблагоприятный результатъ, получившійся въ большей части случаевъ при интратрахеальной иммунизации, говоритъ противъ практичности этого метода. Животныя гибли при дозахъ меньшихъ даже, чѣмъ при подкожномъ выпрыскиваніи. Причина гибели животныхъ при настоящемъ положеніи вопроса остается открытой.

Методъ иммунизации вдыханіями распыленнаго токсина имѣетъ громадное преимущество. Необходимо принять, что при вдыханіяхъ токсинъ, если и попадаетъ въ легочную ткань, то въ такомъ маломъ количествѣ, которое не подлежитъ учету. Иммунитета можно достигнуть при дозахъ меньшихъ даже, чѣмъ одна смертельная доза для морской свинки, т. е. при дозахъ безопасныхъ для организма, что доказано при иммунизации выпрыскиваніями подъ кожу. Методъ иммунизации вдыханіями требуетъ дальнѣйшей разработки въ отношеніи дозировки распыляемаго токсина.

Надо думать, что, съ развитіемъ знаний о токсинахъ, методы активной иммунизации черезъ дыхательные пути не ограничатся примѣненіемъ въ борьбѣ съ одной только болѣзнью дифтеріей, но ихъ можно будетъ перенести и на другія заразныя заболѣванія, возбудители которыхъ и ихъ токсины еще не открыты, или недостаточно изслѣдованы.

В ы в о д ы .

1. Собака по способности накапливать мало антитоксина въ крови, ближе всего стоитъ къ человѣку.

2. Несмотря на малое количество накапливаемаго антитоксина, можно достигнуть у собакъ чрезвычайно высокаго активного иммунитета, вводя имъ подъ кожу возрастающія дозы дифтерійнаго токсина.

3. При совершенно безопасных для организма собак дозах, не превышающих $\frac{1}{200}$ наименьшей смертельной дозы для морской свинки в 250 гр., можно достигнуть у собак иммунитета, хотя и очень слабого.

4. Наименьшая смертельная доза дифтерийного токсина для собак, при введении под кожу, равняется 4,2 наименьшим смертельным дозам для морской свинки в 250 гр. на пуду веса собаки.

5. При продолжительных интратрахеальных вливаниях физиологического раствора NaCl и прокипяченного раствора дифтерийного токсина, при тех же условиях, как и при иммунизации токсинами, собака реагирует небольшим повышением температуры.

6. Можно активно иммунизировать животных организм против дифтерии через интратрахеальные вливания возрастающих доз токсина. Реакция организма на вливания слабо выражена и не больше, чем при вливаниях в легкия физиологического раствора NaCl.

7. Накопление антитоксина при таком способе иммунизации также мало, как и при подкожном методе.

8. Наименьшая смертельная доза токсина при вливаниях в трахею, т. е. в легкия, собаки в 5 раз больше наименьшей смертельной дозы для собаки под кожу.

9. Активная иммунизация собак против дифтерии вливанием токсина в гортань удается. Реакция так же мала, как и при интратрахеальной иммунизации.

10. При иммунизации через гортань, антитоксина образуется гораздо меньше, чем при интратрахеальных вливаниях токсина.

11. Можно сообщить собакам активный иммунитет против дифтерии через вдыхания распыленного пульверизаторами раствора токсина. Реакция организма на вдыхания токсина не замечено при тех дозах, с которыми мы работали.

12. Накопление антитоксина при иммунизации распылением так же мало, как и при иммунизации через гортань.

13. Для иммунизации распыляемым токсинами пригодны паровые и воздушные пульверизаторы.

14. Вдыхания больших количеств токсина собаки переносят без вреда.

15. Вопрос о дозировке токсина при иммунизации распылением требует дальнейшей разработки.

16. При вдыханиях токсина, если и попадает в легочную ткань, то в таком малом количестве, что вряд ли может подлежать учету.

17. Надо принять, что метод иммунизации вдыханиями распыленного токсина безопасен для организма.

18. Сильная слюна из полости рта собаки задерживает токсическое действие дифтерийного токсина только после продолжительного стояния (24 часа) слюны с токсином в термостат при 37°.

В заключение работы прежде всего считаю непременно своим долгом выразить глубокую, искреннюю признательность глубокоуважаемому профессору Николаю Петровичу Симановскому за его всегладшее сердечное отношение и участие ко мне, и за все те научные и практические познания, какие я приобрел под его руководством, начиная с студенческой скамьи, а потом, как ассистент его клиники, и которые дали мне возможность выполнить настоящую работу.

Искренно благодарю завѣдующаго гигиеническим отделением Института Экспериментальной Медицины, глубокоуважаемого Семена Кондратьевича Державского, за его руководство при исполнении работы, и в высшей степени сердечное ко мне отношение.

Его помощникам Вѣрѣ Львовнѣ Степановой и Сергѣю Николаевичу Предтеченскому сердечное спасибо за товарищеское отношение и помощь при производствѣ опытовъ.

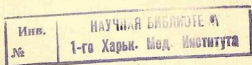
ЛИТЕРАТУРА.

1. Auphan, цит. по Oertel.
2. Bâbes. *Bullet. de l'Acad. de Med. Paris*, 1895.
3. Baldwin Levene, цит. по Чичкину.
4. Bataille. *Gaz. hebdom.* 1862.
5. Behring u. Kitasato. *Deutsche medic. Wochenschr.* 1890.
6. Behring. *Gesammelte Abhandlungen.* 1893.
7. Behring. *Deutsche med. Wochenschr.* 1894.
8. Behring u. Ransom. *Deutsche med. Wochenschr.* 1895.
9. Behring. *Allgemeine Therapie des Infektionskrankheiten, изъ Lehrbuch der allgemeinen Therapie von Eulenburg u. Samuel, 1898. Bd. III.*
10. Болдыревъ. Опыт иммунизации человека дифтерийным токсиномъ и объ активной иммунизации вообще. *Рус. Врачъ.* 1903.
11. Bouchard, цит. по Галебскому.
12. Brieger. *Zeitschrift für Hygiene*, 1895.
13. Buhl, цит. по Галебскому.
14. Calmette. *Compte rendus de la Société de Biologie.* 1894.
15. Calmette. *Annales de l'Inst. Pasteur.* 1898.
16. Cano Brusso, цитир. по Чичкину.
17. Carrière. *Annal. de l'Inst. Pasteur.* 1894.
18. Carrière. *Etude expérimentale sur le sort des toxines et des antitoxines introduites dans la tube digestif des animaux.* *Annal. de l'Inst. Pasteur.* 1899.
19. Carrière. *Compte rendus de la Société de Biol.* 1899.
20. Caussade Soltrain, цит. по Чичкину.
21. Charrin. *Action des sucs digestifs sur les poisons microbiens, (Les défenses de l'organisme).* *Archives de Physiologie normale et pathologique*, 1898.
22. Demarquay. *Gazette méd. de Lyon*, 1861.
23. Держговскій. Къ вопросу объ иммунизации животныхъ противъ дифтерита и о заготовлении противодифтерийной сыворотки. *Архивъ биологич. наукъ.* Т. IX.
24. Держговскій. Къ вопросу о возникновеніи дифтерийнаго антитоксина при естественныхъ условіяхъ жизни животныхъ и при искусственной ихъ иммунизации. *Больничная газета Боткина.* 1902.
25. Держговскій. Обь отношеніи антитоксическихъ свойствъ крови къ общимъ явленіямъ иммунитета животныхъ противъ дифтерита. *Журн. Рус. Общ. охраненія нар. здравія.* 1903.
26. Держговскій и Зиберъ Шумова. Къ вопросу о дѣйствии пищеварительныхъ ферментовъ на абригъ и о судьбѣ его въ желудочно-кишечномъ трактѣ. *Архивъ биологич. наукъ.* Т. VIII.
26. Ehrlich. *Experimentelle Untersuchungen über Immunität.* *Deutsche medic. Wochenschr.* 1891.
28. Ehrlich. *Die Wertbemessung des Diphtherieheilsersums und deren theoretische Grundlagen.* *Klin. Jahrb.* 1897.
29. Emmerich. *Vergleichende Untersuchungen über die Leistung verschiedener Inhalationssysteme.* *Münchener medicin. Wochenschrift*, 1901.
30. Fermi u. Pernossi, цит. по Чичкину.
31. Fieber. *Die Inhalation medicamentösen Flüssigkeiten.* 1865.
32. Forsmann. *Studie über die Antitoxinbildung bei aktiver Immunisierung gegen Botulismus.* *Centralblatt für Bakter.* 1905. Bd. XXXVIII.
33. Fraenkel. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1890.
34. Fraser. *Brit. med. Journ.* 1896 и 1897. (*Banngarten's Jahrb.* 1895).
35. Fröschner, цит. по Галебскому.
36. Габричевскій. Обь иммунизации черезъ пищеварительный трактъ. *Харк. медиц. журналъ.* 1906.
37. Габричевскій. Обь иммунизации per rectum. *Харк. медиц. журналъ.* 1906.
38. Галебскій. Къ вопросу о методѣ леченія при помощи интратрахеальныхъ вливаній per vias naturales, дисс. 1907.
39. Gamaleia, Charred. *Compte rendus de la Soc. de Biologie.* 1890.
40. Gerhard, цит. по Oertel.
41. Gibier, цит. по Carrier'у.
42. Gibier. *Des effets produits sur certains animaux par les toxines*

- et les antitoxines de la diphtérie et du tétanos injectées dans le rectum, *Compte rendus de la Soc. de Biol.* 1896.
43. Grancher, цит. по Галебскому.
44. Green, цит. по Галебскому.
45. Hartl und Herrmann. Zur Inhalation zerstäubter bakterienhaltiger Flüssigkeit, München. klinisch. Wochenschr. 1903.
46. Heryng. Untersuchungen und Behandlungsmethoden der Kehlkopfkrankheiten, 1905.
47. Holm, цит. по Oertel.
48. Коршунъ, Недригайловъ, Остриянянъ. О приготовлении сильной противо-дифтерийной сыворотки, Русск. Врачъ, 1903.
49. Kretz. Technik der Antikörpererzeugung an grossen Tieren, aus *Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung*, von Kraus u. Levaditi, 1909.
50. Lazarus. Allgemeine Inhalationstherapie, aus *Lehrbuch der allgemeinen Therapie* von Eulenburg u. Samuel, Bd II, 1898.
51. Lazarus und Aron. Die Inhalationstherapie bei Tuberkulose, aus *Handbuch der Therapie der chronischen Lungenschwind* von Schröder u. Blumenfeld, 1904.
52. Lewin. Die Inhalationstherapie, 1865.
53. Levi, цит. по Галебскому.
54. Madsen. Diphtherieantitoxin, aus *Handbuch der Technik und Method. der Immunit.* von Kraus u. Levaditi, 1909.
55. Madsen. Methoden der Immunisierung kleineren Versuchstieren, *ibidem*.
56. Mergel, цит. по Morax, Elmassian.
57. Мечниковъ. Невосприимчивость въ инфекционныхъ болезняхъ, 1903.
58. Metchnikoff, Roux, Salimbeni. *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1896.
59. Модестовъ. Внутрероговое распыление (интратрахеальная пульверизация). Дисс. 1888.
60. Morax Elmassian. *Annales de l'Inst. Pasteur* 1898, Action de la toxine diphtérique sur les monqueses.
61. Moura-Bourouillon. *Gazet. des hôpit.* 1862.
62. Nencki, Sieber, Schumow-Simanowski. Die Entgiftung der Toxine durch die Verdauungssäfte, *Centralblatt für Bakter.* 1898, Bd XXIII.
63. Ниваноровъ. Врачъ, 1897.
64. Oertel. Respiratorische Therapie, aus *Handbuch der allgemeinen Therapie* von Ziemssen. Bd I. Theil IV, 1882.

65. Отчетъ о деятельности бактериологич. Института Харьк. мед. общ. журн. Харьк. мед. журн. 1907.
66. Pawlowsky u. Maksutoff. *Zeitschrift für Hygiene*. Bd XXI.
67. Phisalix et Bertrand, *Compte rendus de la Soc. de Biologie*, 1894.
68. Pierret et Renaud, цит. по Галебскому.
69. Poggiale, цит. по Lewin'y.
70. Предтеченскій. Современное положение вопроса о контролѣ лечебной силы противозаразныхъ сыворотокъ, и постановка этого дѣла въ иностранныхъ государствахъ, Русск. Вр. 1909.
71. Рашье, цит. по Галебскому.
72. Ransom. *Deutsche medicin. Wochenschr.* 1895
73. Ransom. *ibidem* 1898.
74. Ransom, цит. по Мечникову.
75. Répin, цит. по Чичкяну.
76. Родзевичъ. Отчетъ по бактериол. лаборат. Самарск. губери. земства, 1899.
77. Roger et Bayex. Sur le rôle de la toxine diphtérique dans la formation de fausses membranes. *Compte rendus de la Soc. de Biol.* 1897.
78. Roux et Vaillard. Contribution à l'étude du tétanos, *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1895.
79. Roux et Martin. Contribution à l'étude de la diphtérie, *Annales de l'Inst. Pasteur*. 1894.
80. Saenger. Ueber die Inhalation zerstäubter Flüssigkeit. München. *Wochenschr.* 1901.
81. Sales Girons. *Bull. de l'Acad. de Méd.* T. XXVII, цит. по Lewin'y.
82. Selander. *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1890.
83. Schnitzler, цит. по Oertel.
84. Сикорскій, цит. по Галебскому.
85. Симановскій. Объ отношеніи гортанныхъ нервовъ къ иннервации отдѣльныхъ мышцъ гортани. 1885.
86. Зибель. Разрушеніе токсинавъ при помощи перекасей, а также животныхъ и растительныхъ оксидавъ. *Арх. биол. наукъ*, Т. IX.
87. Зибель и Шумова-Симановская. Дѣйствиє эрепсина и кишечнаго сока на токсины и ябрияъ. *Архивъ биол. наукъ*, Т. X.
88. Tavernier. *Gaz. des hôpitaux*, 1861.
89. Tobold, цит. по Oertel.
90. Чичкявъ. Пищеварительный трактъ въ бактериологическомъ отношеніи, дисс. 1907.

91. Waldenburg. Die lokale Behandlung der Krankheiten der Athmungsorgane, 1872.
92. Vaillard. Annales de l'Inst. Pasteur. 1892.
93. Van de Welde. Centralblatt f. Bakter. 1897.
94. Веревкинъ. Ветерин. Вѣстн. 1885.
95. Wehrmann. Annales de l'Inst. Pasteur 1887 и 1898.
95. Zdekauer, цит. по Oertel.



ОГЛАВЛЕНИЕ.

	<i>Стр.</i>
Введение	3
Методы иммунизации	8
Краткій литературный очеркъ: 1) о судьбѣ и дѣйствии токсиновъ въ пищева- рительномъ трактѣ и объ иммунизации черезъ пищева- рительный трактъ	9
2) о роли токсиновъ при введеніи ихъ въ дыха- тельные пути и о возможности иммунизации черезъ дыхательные пути	16

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.

О методахъ активной иммунизации	18
Выборъ животнаго для опытовъ	20
Приготовление дифтерійнаго токсина	21
Минимальная смертельная доза дифтерійнаго токсина для собаки при введеніи подъ кожу	23
Методика опытовъ съ активной иммунизацией собакъ про- тивъ дифтеріи впрыскиваніемъ токсина подъ кожу	25
Описаніе опытовъ	28
Объ интратрахеальныхъ вливаніяхъ	38
Методика опытовъ съ активной иммунизацией противъ диф- теріи черезъ интратрахеальныя вливанія	40
Минимальная смертельная доза дифтерійнаго токсина для собаки при вливаніи въ трахею, т. е. въ легкія	43
Опыты съ активной иммунизацией противъ дифтеріи влива- ніемъ токсина въ трахею, т. е. въ легкія	44

Опыты съ вливаніемъ въ трахею, т. е. въ легкія, физиологическаго раствора NaCl и прокипяченнаго токсина	57
Опыты съ активной иммунизацией противъ дифтерій черезъ гортань	61
Объ ингаляціяхъ	64
Методика опытовъ съ активной иммунизацией противъ дифтерій черезъ вдыханія расплавленнаго токсина	69
Опыты съ вдыханіемъ большихъ количествъ расплавленнаго дифтерійнаго токсина	71
Опыты съ вдыханіемъ растворовъ метиленовой синьки	73
Опыты съ дѣйствіемъ слюны на дифтерійный токсинъ	—
Опыты съ опредѣленіемъ токсичности дифтерійнаго токсина, расплавленнаго паровыми пульверизаторами	74
Опыты съ активной иммунизацией противъ дифтерій черезъ вдыханія расплавленнаго токсина	79
Заключеніе, выводы	88
Литературный указатель	92



ПОЛОЖЕНІЯ.

- 1) Электризация фарадическимъ токомъ Евстафіевыхъ трубъ можетъ давать улучшение слуха при хроническихъ катаррахъ среднихъ ушей даже въ далеко зашедшихъ случаяхъ.
- 2) Та-же электризация является иногда прекраснымъ средствомъ при хроническихъ катаррахъ Евстафіевыхъ трубъ.
- 3) Лечение хроническаго катарра носа, въ особенности гальванокаустическое прижиганіе гипертрофированныхъ раковинъ, одно изъ необходимыхъ условій правильнаго леченія хроническаго катарра ушей.
- 4) Показанія къ радикальной операциі уха не должны ставиться широко въ ущербъ консервативному методу леченія.
- 5) Безтампонный методъ леченія послѣ радикальной операциі уха даетъ хорошіе результаты.
- 6) Подъ влияніемъ гальванокаустическаго леченія инфилтраты гортани значительно уменьшаются въ объемъ.
- 7) Наблюденія за леченіемъ туберкулеза гортани вскрываніями туберкулина Дени не даютъ возможности притти къ заключенію о пользѣ такого леченія.



Curriculum vitae.

Петръ Петровичъ Шевелевъ, сынъ врача, православнаго вѣроисповѣданія, родился въ 1873 г. По окончаніи въ 1894 г. 3-й С.-Петербургской гимназіи, поступилъ въ Императорскую Военно-Медицинскую Академію, которую окончилъ въ 1899 г. съ званіемъ лекаря съ отличіемъ. По окончаніи Академіи былъ назначенъ младшимъ врачомъ 109-го пѣх. Волжскаго п., 4 января 1900 г. перемѣщенъ врачомъ для командировокъ VI разряда Окружнаго Военно-Медицинскаго Управленія Виленскаго воен. округа, съ прикомандированіемъ къ Главному Военно-Медицинскому Управленію; 26 ноября 1901 г. перемѣщенъ младшимъ ординаторомъ Виленскаго военнаго госпиталя; 29 ноября 1904 г. Главнымъ Военно-Медицинскимъ Инспекторомъ утвержденъ въ должности ассистента Клиническаго военнаго госпиталя. Экзаменъ на степень доктора медицины выдержалъ въ 1900—1901 году.

Настоящую работу: «Къ вопросу объ активной иммунизации противъ дифтеріи черезъ дыхательные пути» представляетъ въ качествѣ диссертации на степень доктора медицины.