

Серия докторских диссертаций, допущенных к защите в  
ИМПЕРАТОРСКОЙ Военно-Медицинской Академии в  
1908—1909 учебном году.

№ 59.

БИБЛИОТЕКА  
Харьковского Медицинского Института  
№ 4653  
Шифр 13-76

# ПАЛОЧКА ГЕНКЕ

(BACILLUS OSTEONECROTICUS SEU OSTEOMYELITIDIS)

и

## ЕЯ ТОКСИНЪ.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.

ИЗ ОТДЕЛА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМПЕРАТОРСКОГО ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ.

ДИССЕРТАЦИЯ

НА СТЕПЕНЬ ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ

М. К. Воскресенского.

Библиотека-Читальня № 1376  
Харьк. Гос. Мед. Инст. и Копольский  
Мат. кн. № 17087  
Шифр дес.  
"В" кеттер 76

Цензорами диссертации, по поручению Конференции, были: профессор А. П. Фавицкий, профессор В. А. Оппель и приват-доцент В. Н. Клименко.

Перечтен  
1966 г.



Типография Главного Управления Удельных, Моховых  
1909.

1950

Переучет-60

7 - НОЯ 2002

Докторскую диссертацию лекари Воскресенскаго подъ заглавіемъ: «Палочка Генке (bacillus osteonecroticus seu osteomyelitis) и ея токсины» печатать разрѣшается, съ тѣмъ, чтобы по отпечатаніи было представлено въ ИМПЕРАТОРСКУЮ военно-медицинскую академію 500 экземпляровъ ея (125 экземпляровъ диссертации и 300 отдѣльныхъ оттисковъ краткаго резюме ея представляются въ канцелярію конференціи академіи, а 375 экземпляровъ диссертации — въ академическую бібліотеку).

С.-Петербургъ, апрѣля 25 дня 1909 года.

Ученый секретарь, академикъ А. Діанинъ.

## Введение.

При разработкѣ вопроса о бактерицидныхъ свойствахъ костнаго мозга Генке<sup>1</sup> на основаніи своихъ опытовъ, проведенныхъ на 48 животныхъ, пришелъ къ заключенію, что введеніе въ кровь и костный мозгъ какъ чистыхъ культуръ *bac. coli commune*, *bac. typhi abdominalis* и *staphylococcus aureus*, такъ и въ комбинаціи первыхъ двухъ съ послѣднимъ не вызываетъ первичнаго изолированнаго пораженія костнаго мозга. Такіе результаты, противорѣчившіе установившемуся воззрѣнію на характеръ бактериальной инфекціи при остромъ заразномъ остеомиелитѣ, заставили автора сосредоточить вниманіе на этиологіи этой болѣзни, что и составило предметъ второй части его работы. При обзорѣ обширной литературы по вопросамъ объ этиологіи остеомиелита и о бактериологическихъ изысканіяхъ при такъ называемой острозаразной формѣ этого заболѣванія выяснилось, что различными изслѣдователями были констатированы въ гноѣ и очагахъ костнаго мозга цѣлый рядъ микробовъ, наименованіе которыхъ, согласно статистическимъ даннымъ Rosenbach'a, Colzi, Lannelongue'a et Achard'a, Fischer'a и Levy, Kocher'a и Tavel'a, Canon'a \*) и другихъ, можетъ быть расположено въ слѣдующемъ, по нисходящей частотѣ, порядкѣ: *staphylococcus aureus*, *staphylococcus albus*, *streptococcus*, *diplococcus*, *bact. typhi abdominalis*; сравнительно рѣдко были найдены *bac. coli commune*, *proteus vulgaris*, *staphylococcus citri* и *cereus* и анаэробные микроорганизмы. Такъ какъ присутствіе того или другаго микроба еще не достаточно для

\*) Цитир. по Генке.

заключения о специфичности его для данной болѣзни, что окончательно рѣшается только результатами опытовъ прививки животнымъ, то Генке особенно много вниманія посвящаетъ подробному критическому разбору экспериментальныхъ изслѣдованій съ найденными въ гноѣ и костномъ мозгѣ больныхъ остеомиэлитомъ микроорганизмами. Рассмотрѣннѣ этихъ работъ привело автора къ выводу, что экспериментаторамъ удалось вызвать картину чистаго первичнаго остеомиэлита только при условіи зараженія животныхъ культурами, полученными посредствомъ прививки въ жидкую питательную среду частицы, перенесенной прямо изъ остеомиэлитическаго гнѣзда; наоборотъ, зараженіе безусловно чистой, т. е. снятой изъ изолированныхъ колоній на разливахъ культурой выдѣленного изъ очага микроорганизма, если и давало иногда гнойные гнѣзда въ костномъ мозгу, то вся картина заболѣванія и теченіе мѣстнаго процесса были далеко не характерны для остраго инфекціоннаго остеомиэлита: или получались разсѣянные гнойники во внутреннихъ органахъ и тканяхъ, или процессъ въ кости и костномъ мозгу былъ связанъ съ первичнымъ поражениемъ прилежащаго сустава. Такого рода данныя привели автора къ предположенію, что, въ первомъ случаѣ, съ жидкой средой вмѣстѣ съ установленнымъ изслѣдованіемъ видомъ микроба вводился въ организмъ животного еще другой, неизвѣстный, почему либо ускользнувшій отъ вниманія экспериментатора, быть можетъ, специфическій для остеомиэлита видъ микроорганизма.

Генке заданъ цѣлью провѣрить экспериментальныя работы прежнихъ изслѣдователей и сдѣлать попытку опредѣлить факторы, вызывающій острый инфекціонный остеомиэлитъ.

Для изслѣдованій въ этомъ направленіи автору служилъ матеріалъ, полученный имъ отъ пяти больныхъ съ установленнымъ клинически діагнозомъ заболѣванія. Уже въ микроскопическихъ окрашенныхъ препаратахъ, приготовленныхъ изъ соскоба костнаго мозга и изъ бульона, въ которомъ вымывались кусочки пораженной кости, привлекае вниманіе автора очень короткая палочка, трудно отличимая отъ staphylococc.

аигеус, наряду съ которымъ она была констатирована во всѣхъ пяти случаяхъ. Долгое время выдѣлнить палочку въ чистомъ видѣ не удавалось, такъ какъ стафилококкъ заглушалъ и замаскировывалъ ростъ ея на питательныхъ средахъ. Однако, убѣдительная картина остеомиэлита, которую Генке получалъ въ рядѣ опытовъ съ инъекціей животнымъ бульонной культуры микроорганизмовъ, выросшихъ послѣ прививки сырого матеріала изъ остеомиэлитическаго гнѣзда, и подтверженіе основаннаго на данныхъ литературы и на результатахъ опытовъ положенія, что изолированный изъ очага staphylococcus не вызываетъ той же болѣзни, заставили продолжать изслѣдованія, которыя, въ концѣ концовъ, увѣнчались успѣхомъ. Изучивъ свойства палочки, найденной имъ въ одномъ изъ пяти случаевъ въ костномъ мозгу въ чистомъ видѣ, авторъ получилъ возможность выдѣлнить ее и во всѣхъ остальныхъ. Трудность отдѣленія палочки отъ стафилококка Генке объясняетъ тѣмъ, что на желатиновыхъ пластинкахъ стафилококкъ успѣваетъ разжидить желатину раньше, чѣмъ вырастаютъ колоніи палочки; на агаровыхъ разливахъ колоніи палочки весьма сходны по строенію съ стафилококковыми, а на окрашенныхъ препаратахъ изъ колоній на МПА палочка трудно отличима отъ кокка.

Съ выдѣленной и культивированной на подходящихъ питательныхъ средахъ палочкой авторъ провелъ на различныхъ животныхъ большой рядъ опытовъ, которые показали, что при инъекціи чистой бульонной культуры найденнаго имъ микроба подъ кожу, въ брюшину, въ костный мозгъ и въ кровь животное заболѣваетъ специфическимъ первичнымъ процессомъ воспаленія костнаго мозга, гнѣзднаго или болѣе или менѣе разлитого характера, сопровождающимся разрушеніемъ костей, главнымъ образомъ, въ юктаэпифизарныхъ участкахъ. Картина и теченіе болѣзни при этомъ болѣею частью очень сходна съ картиной клиническаго остраго инфекціоннаго остеомиэлита. Еще рельефнѣе и опредѣленнѣе получается аналогія съ остеомиэлитомъ при одновременномъ введеніи въ организмъ животного палочки и гноероднаго стафилококка.

Морфологическія свойства выдѣленной имъ палочки Генке описываетъ слѣдующимъ образомъ.

«Палочка небольшая, короткая, съ закругленными концами. Въ среднемъ діаметрѣ ея вдвое больше толщины: длина 1,5 микрона, толщина 0,8 микрона. Самыя длинныя палочки достигаютъ длины нѣсколько больше 2 микронтов; короткія, кокковидныя, имѣютъ 0,8 микрона и вѣсколько меньше. Не обладаетъ наклонностью складываться въ вѣти (это бываетъ чрезвычайно рѣдко); характерное расположение—гроздьями. Обладаетъ быстрой подвижностью. По Gramm'у обесцвѣчивается. Другими красками красится хорошо: gentian-violet'омъ и фуксиномъ—сплошь, метиленовой синькой—биполярно. Бульонъ мутитъ равномерно, съ образованіемъ пленки. Въ старыхъ культурахъ образуется осадокъ на днѣ, и бульонъ почти вполне свѣтлѣетъ».

«На желатиновыхъ разливахъ» образуетъ колоніи чисто бѣлаго цвѣта, сухія, блестящія. Молодыя колоніи представляютъ правильныя круги, безъ видимого строенія. Позднѣе на колоніи начинаютъ появляться концентрическія вдавленія—сначала одно, потомъ второе. Старая колонія состоитъ изъ 3 концентрически расположенныхъ круговъ: центральный возвышается въ видѣ булавочной головки; средней слегка вдавленъ, съ радиарно идущими по нему, правильно расположенными, слегка возвышающимися, узенькими полосками; периферическій кругъ приподнятъ; край рѣзокъ. Величина колоніи 3—4 millim. При небольшомъ увеличеніи молодая поверхность колоніи представляются вѣжными образованиями, не всегда правильной формы, съ радиарно расположенными волоконцами, которыя, по мѣрѣ роста, выступаютъ все рѣзче. Молодая глубокая колонія имѣютъ форму эллипса, съ рѣзкимъ краемъ, темно-коричневаго цвѣта съ бѣлымъ отблескомъ. Болѣе старая колонія имѣютъ очень красивый видъ: колонія состоитъ изъ 2 концентрически расположенныхъ круговъ: наружный свѣтлѣе, радиарно исчерченъ, съ рѣзкимъ, часто растрескавшимся краемъ; внутренней, коричневаго цвѣта, темнѣе, имѣетъ по своему краю вдающіяся въ наружный «кругъ выпячиванья, иногда въ видѣ правильно расположенныхъ фестонч. Въ старыхъ колоніяхъ, строеніе которыхъ становится замѣтнымъ простымъ глазомъ, подъ микроскопомъ оно, обычно, терется. Ни малѣйшаго разжиженія желатини не замѣчается».

«На агаровыхъ разливахъ» колоніи достигаютъ величины болѣе 1 сантиметр. въ діаметрѣ, сухія, блестящія, свѣтло-сѣраго цвѣта, съ рѣзкимъ, часто растрескавшимся краемъ и концентрическимъ строеніемъ. При разсматриваніи со слабымъ увеличеніемъ зернистости не замѣчается; характерна радиарная складчатость, часто замѣтная только въ центрѣ».

«Ростъ по штриху на желатинѣ (бѣлаго цвѣта) и агарѣ (свѣтло-сѣраго цвѣта) сухой, блестящій, шириною  $\frac{1}{2}$  сантиметра, представляетъ центральную ленту, окаймленную съ обѣихъ сторонъ вдавленіемъ, одинаковой ширины по всему протяженію, къ которому прилегаютъ приподнятый, рѣзкій, часто слегка растрескавшійся край».

«По уколу» ростъ возмезт. Уколъ окружавъ со всѣхъ сторонъ пучками газомъ. Шляпка гвоздя представляетъ центральную ленту «площадку, окруженную вдавленіемъ, къ которому прилегаютъ приподнятый, рѣзкій край. На желатинѣ шляпка гвоздя бѣлаго цвѣта, и напоминаетъ каплю стеарина, на агарѣ—свѣтло-сѣраго цвѣта, похожа на каплю парафина».

«На агарѣ съ глицириномъ» не растетъ. На агарѣ съ сахаромъ «ростъ по штриху такой же, какъ на простомъ агарѣ; при прививкѣ уколомъ, агаръ черезъ сутки оказывается приподнятымъ до середины «пробирки и растрескавшимся, вслѣдствіе образования газомъ. На картфельѣ—свѣтло-сѣрый, плотный налетъ съ круто спускающимся краемъ. Обильное образование газомъ. На кровяной сывороткѣ—нѣжный, мало отличимый по цвѣту, налетъ съ рѣзкимъ краемъ. Молоко не свертывается и не окрашивается. Факультативный анаэробъ. Образуетъ палочкою газы безъ особенно неприятнаго запаха. Споры имѣть не удалось. Полуэсовое нагреваніе культуръ до 60° дѣлаетъ слѣдующія прививки бесплодными. Очевидно, палочка погибаетъ при этой 1°».

Изученіе свойствъ найденной палочки привело Генке къ заключенію, что она представляетъ «микроорганизмъ sui generis», до него никѣмъ не описанный. Разрушительное вліяніе палочки на кости дали ему основаніе и право назвать ее «bacillus osteonecroticus», а опыты на животныхъ убѣдили, что «палочка является conditio sine qua non для заболѣванія, если, можетъ быть, и не всѣми формами, то, во всякомъ случаѣ, первичнымъ острымъ инфекционнымъ остеомиелитомъ, почему она заслуживаетъ названіе «bacillus osteomyelitis».

Въ виду большого значенія и интереса, который представляетъ всестороннее изученіе найденной Генке палочки я съ благодарностью и охотой принялъ предложеніе глубокоуважаемой Н. О. Зиберт-Шумовой заняться дальнѣйшими изслѣдованіями вліянія палочки на организмъ животныхъ.

Задачей настоящей работы я поставилъ себѣ, послѣ практическаго ознакомленія съ морфологическими свойствами палочки Генке и вліяніемъ экспериментальной инфекции ею на организмъ животнаго, выяснитъ условія продукціи палочкой токсина, изучить свойства его и изслѣдовать агглютинирующія свойства сыворотки зараженныхъ палочкой животныхъ. Первый изъ этихъ вопросовъ подлежалъ разработкѣ въ слѣдующихъ направленіяхъ: вліяніе токсина на организмъ

животных вообще и на изменения в костном мозгу и костях в особенности; влияние токсина на красные кровяные шарики *in vitro*; влияние палочки и ее токсина на числовой состав красных и белых кровяных телец и содержание гемоглобина в крови животных. Для разрешения второй задачи исследования были направлены на изучение агглютинирующих свойств сыворотки животных, перенесших однократную инфекцию и повторные инъекции палочки и ее токсина, отношения сыворотки таких животных к склеиванию некоторых других видов микроорганизмов и на исследование реакции палочки Генке на склеивающую способность сывороток иммунизированных этими микробами животных.

### Къ литературѣ по этиологии острого заразнаго остеомиелита.

Литература по вопросу объ этиологии острого заразнаго остеомиелита вообще и о бактериологических изысканиях в частности, появившаяся со времени опубликования диссертации Генке, не обширна.

Часть сообщений появилась в печати почти одновременно с его работой, почему упоминаний о них у Генке не встречаемъ. Сюда относятся исследования Elgartt'a<sup>10</sup>. Гагенъ-Торна и Жебровскаго, Lannelongu'a, Fixier, Weber'a и Rocher'a.

Первый изъ нихъ описываетъ случай поражения tibiae вслѣдъ за остро развившейся экземой у 10-ти дневнаго младенца, мать котораго на седьмомъ мѣсяцѣ беременности перенесла polyarthritid. acut. Хотя авторъ ничего не говоритъ о бактериологическомъ исследованіи, но высказываетъ предположеніе, что инфекция могла проникнуть или черезъ пораженную экземой кожу, или черезъ плаценту, если допустить способность полиартритической инфекции вызвать остеомиелитъ, на что, впрочемъ, имѣются указанія и въ литературѣ—(Lexner, Swoboda \*).

Гагенъ-Торнъ и Жебровскій<sup>12</sup> въ двухъ случаяхъ остеомиелита у брюшнотифозныхъ больныхъ получили чистую культуру брюшнотифозной палочки. Авторы собрали литературу по бактериологии болѣзни и указываютъ, что экспериментально вызвать картину остеомиелита посредствомъ инъекции *bac. typhi abdom.* удалось Klemm'у только при условіи совмѣстнаго введенія со стафилококкомъ. Они оставляютъ открытымъ

\* ) Цитировано по Elgartt'у.

вопрос, почему палочки Eberth'a в одних случаях вызывают нагноение в костном мозгу, в других — нет.

Lannelongue<sup>24</sup> в заседании Academie des Sciences сделал сообщение о тяжелой форме остеомиелита с полиморфным содержимым гнояника. Докладчик указал, что болезнь, по его наблюдениям, может быть вызвана различными микробами, особенно же часто стафилококком; иногда в очагах или крови костей находят два и даже три вида микробов: стафилококк и стрептококк, стафилококк и *bact. coli comm.* и т. д. Это совместное заражение несколькими видами микробов значительно усиливает вирулентность агентов и ухудшает течение болезни.

Fixier<sup>25</sup> в заседании Société de chirurgie de Lyon на основании исследования своего случая и изучения литературы говорит, что остеомиелит лопатки может быть вызван различными видами микроорганизмов.

F. Weber'ом<sup>6</sup> при бактериологическом исследовании остеомиелита позвоночника был найден *staphylococcus pyogenes aureus*.

Rocher<sup>31</sup> в заседании Société d'obstetrique, de gynecol. et de péd. 24 Октября 1903 г. сообщил о случае остеомиелита tibiae, в котором гной подperiosteального очага оказался стерильным; из костномозгового канала также не удалось получить микробов.

С другой стороны Lippmann et Foisy<sup>25</sup> описывают случай остеомиелита правого бедра, сопровождавшегося процессом в коленном суставе. В гной костномозгового канала авторы нашли три вида микроорганизмов: в большом количестве неподвижного кокка, редкие неподвижные палочки и палочки весьма подвижные, более длинные, чем первые. В окрашенных по Ziehl'ю препаратах обозначились: кокки, отдельные или расположенные по два, длинные палочки, иногда в форме цепей, и короткая бациллы; тогда как первые и вторые удерживали окраску по Gram'm'y, третьи обезцвечивались. Прививка из гноя на обычных питательных средах в присутствии воздуха дала отрицательные резуль-

таты, при условии же анаэробноз на пятый день в колониях развились три вида микробов: 1) Тонкие изогнутые бациллы, местами в кучках; глубокие колонии их на желатинный яйцевидны с пестрыми штрихами контурами; поверхностные колонии их имеют вид сферических точек; прививки на желатин при 22° не дали роста; палочку можно сравнить с *bac. ramos*. 2) Толстые прямые палочки с закругленными концами, легко подвижны, образующие псевдонити (по 2), обезцвечивающиеся по Грамму; они прорастают в глубину желатина, медленно разжижая среду: анаэробная культура на желатин и МПБ. дают неприятный запах; палочка имеет характер *bac. serpent*. 3) Кокки, по развитию напоминающие *streptococcus anaerobium*. Авторы не нашли в литературе указаний на анаэробных микробов, как возбудителей остеомиелита, и отказываются своим случаем обосновывать какие либо обобщения, но предполагают, что при этой болезни возможно, как обособленное существование того или другого вида микробов, так и симбиоз аэробных и анаэробных форм.

Most<sup>29</sup> в гнойной впадине, пораженной остеомиелитическим процессом, у новорожденного, умершего 15 дней от роду, нашел стрептококка.

Названные исследователи не могли быть осведомлены о результатах работ Генке, но и у позднейших, за исключением Courmont et Lesieur и Bozzi, нет указаний на опубликованные им данные.

Так, Durlacher<sup>18</sup>, приводя литературу о бактериологии остеомиелита, не упоминает о Генке. В описываемом им случае в гнойных частях, окружающих костномозговой очаг, автор нашел располагающийся цепями диплококк, окрашивающийся по Грамму, а в костном мозгу обильное разрастание стафилококка. Опираясь на случаи Kraske, Eberth'a, Lannelongue'a и Ulmann'a\*), где были найдены различные микроорганизмы, Durlacher разделяет мнение пер-

\*) Цитир. по Durlacher'y.

ваго, считающего возбудителем остеомиалита вообще гноеродные микробы. При вскрытии больного, отказавшегося от операции, были найдены инфаркты в легких, полнокровие селезенки и печени; из мѣста скопления гноя извлечен камешек, который попал сюда во время травмы, происшедшей 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> года назад. На основании анамнеза и этой находки авторь думает, что микробы, способствующие возникновению остеомиалита, могут проникать в организм задолго до развития болѣзни.

Гейкинг<sup>13</sup> в засѣданіи Русскаго хирургическаго Общества 18 Апрелья 1903 г. сообщил о случаѣ первичнаго остраго остеомиалита крестцовой кости, развившагося вслѣдъ за ушибомъ, у 14-лѣтняго мальчика; в объемистомъ гнойникѣ, лежавшемъ на тазовой поверхности крестца, найдены *staphylococcus pyogenes aureus*. О подробностяхъ бактериологическаго изслѣдованія авторь не сообщаетъ.

Widal et Froin<sup>7</sup> в засѣданіи Société médicale des Hôpitaux доложили о развившемся вслѣдъ за операцией остеомиалита нижней челюсти плевритѣ, гдѣ при пункціи найдены стрептококкъ, оказавшійся также и в гнойникѣ правой лучевой кости, в которой остеомиалитическій процессъ обнаруженъ былъ черезъ 22 дня послѣ заболѣванія плевритомъ.

L. Bergmann<sup>1</sup> сообщаетъ о случаѣ заболѣванія, симулировавшаго остеомиалитъ бедра, гдѣ в гнойѣ былъ найдены *staphylococcus aureus*, и в костной ткани — лучистый грибокъ.

A. Langer<sup>23</sup> описываетъ случай остеомиалита, захватившаго всѣ три кости, входящія в локтевой суставъ. В микро-скопическомъ препаратѣ изъ костнаго мозга найдены нити *streptococci*.

Williams<sup>8</sup> приводитъ 17 случаевъ остеомиалита, изъ которыхъ в 5 были найдены стафилококкъ, в одномъ — стрептококкъ и в одномъ — стафилококкъ и стрептококкъ совместно. Онъ полагаетъ, что остеомиалитъ не зависитъ отъ какого-либо специфическаго микроба, а является результатомъ дѣятельности различныхъ гноеродныхъ микроорганизмовъ.

Wysse<sup>9</sup> описываетъ особый видъ палочки, найденной имъ

въ одномъ случаѣ остеомиалита большеберцовой кости. Палочка, которую онъ предлагаетъ назвать *bacillus halosepticus*, является строгимъ анаэробомъ, не окрашивается по Грамму, развиваетъ газы. Микробъ патогененъ для кроликовъ и морскихъ свинокъ; крысы и мыши переносятъ его хорошо. Впрочемъ, авторь, повидимому, не считаетъ ее специфическимъ возбудителемъ остеомиалита.

J. Guyot<sup>16</sup>, приводя свой случай остраго остеомиалита верхняго эпифиза бедра, рассматриваетъ относящіяся сюда казуистическія матерьялы: изъ 16 случаевъ, изслѣдованныхъ бактериологически, в 9-ти были констатированы *staphylococcus*, в 4 — *streptococcus* и в 3 — *pneumococcus*. На основании разбора этихъ случаевъ авторь приходитъ къ выводу, что видъ микроба не влияетъ рѣзко на характеръ течения болѣзни.

H. Duclaux<sup>15</sup> рассматриваетъ в своей диссертации старую литературу по бактериологій остеомиалита и дѣлаетъ, между прочимъ, слѣдующіе выводы: какъ причины, такъ и виды микробовъ — возбудителей остеомиалита разнообразны; методическимъ изслѣдованіемъ гноя в каждомъ случаѣ, быть можетъ, удалось бы установить характеръ течения и предсказаніе; стрептококковый остеомиалитъ особенно тяжелъ по проявленіямъ и прогнозу; при стафилококковомъ — предсказаніе болѣе благоприятное и, наконецъ, пневмококковый — даетъ болѣе благоприятное теченіе; изъ осложненій, кромѣ мѣстныхъ, наблюдаются общія и зараженіе à distance.

M. Moty<sup>30</sup> на французскомъ хирургическомъ конгрессѣ сообщилъ о летально окончившемся остеомиалитѣ, гдѣ в гнойѣ были констатированы стафилококкъ и *bac. coli commune*.

Wreda<sup>10</sup> пашель разрушенія, похожія на остеомиалитическія, в верхнемъ эпифизѣ бедра, вызванныя лучистымъ грибоккомъ.

Maikara<sup>26</sup> къ общимъ стафилококковымъ инфекціямъ относитъ и остеомиалитъ, единственнымъ возбудителемъ котораго считаетъ *staphyl. pyog. aureum et album*, описываетъ два случая пораженія бедра, на вскрытіи которыхъ, впрочемъ, были найдены гнойники в различныхъ органахъ и тканяхъ.

Bolognesi \* инъецировалъ въ костный мозгъ животныхъ ослабленную проведеніемъ черезъ кроликовъ культуру диплококка и вызвалъ нагноительный процессъ какъ въ инъецированной кости, такъ и въ другихъ костяхъ. Инъекція бульонныхъ фильтратовъ диплококка и *bac. coli* не вызывала какихъ либо измѣненій въ органахъ и костяхъ.

P. Klemm <sup>20</sup> въ статьѣ объ общихъ инфекціонныхъ хирургическихъ болѣзняхъ много мѣста удѣляетъ остеомиэлиту, который считаетъ заболѣваніемъ метастатическаго происхожденія. Какъ первичное страданіе—болѣзнь является результатомъ стафиломикоза крови; развиваясь же вторично, какъ метастазъ въ костный мозгъ при скарлатинной, пневмонической, дизентерійной и др. инфекціяхъ, она зависитъ отъ стрепто-пневмомикоза крови. При этомъ возможна моно или полиинфекція; во второмъ случаѣ, различные микробы могутъ проникнуть въ организмъ одновременно или разновременно. Во всякомъ случаѣ, нужно полагать, что хирургическія инфекціонныя болѣзни не представляютъ собою особой бактериологической единицы. Воратами для прониканія микробовъ въ кровь служатъ лимфатическіе аппараты носоглотки и кожные покровы. Постоянство и тяжесть общей инфекціи при остеомиэлитѣ обусловливаются благоприятнымъ моментомъ для распространенія заразы: неподвижностью костныхъ стѣнокъ для эксудата. Метастазы въ другіе органы совсѣмъ не рѣдки и констатируются, если не клинически, то на секціи. Во всѣхъ случаяхъ остеомиэлита въ крови циркулируютъ микробы, которые держатся очень долго, даже въ періодѣ выздоровленія. Въ тяжелыхъ случаяхъ количество ихъ нарастаетъ, что до нѣкоторой степени указываетъ и на предсказаніе.

Не касаясь работъ тѣхъ изъ перечисленныхъ авторовъ, которые дѣлали заключеніе о той или другой бактериальной природѣ остеомиэлита на основаніи одной картины микроскопическихъ препаратовъ, я не буду останавливаться и на бактериологическихъ изслѣдованіяхъ, при которыхъ были найдены уже раньше описанные виды микроорганизмовъ, но не были произведены эксперименты на животныхъ, такъ какъ въ этихъ сообщеніяхъ нѣтъ ничего новаго. Что въ гнойныхъ остеоми-

литическихъ очагахъ могутъ найти себѣ мѣсто различные микробы, говорятъ сами за себя факты. Однако, нельзя не обратить вниманія, что теоретическія соображенія, высказываемая на основаніи сопоставленія накопившихся до сихъ поръ свѣдѣній о характерѣ бактериальной инфекціи при остеомиэлитѣ, остаются не подкрѣпленными опытными доказательствами и, слѣдовательно, не выходятъ изъ области гипотезъ. Въ самомъ дѣлѣ, никто не объяснилъ до сихъ поръ, почему тотъ или другой видъ микробовъ въ одномъ случаѣ вызываетъ типическій изолированный остеомиэлитъ, въ другомъ случаѣ—нѣтъ, и поневолѣ приходится, какъ это справедливо дѣлаютъ Гагенъ-Торпъ и Жебровскій, оставлять этотъ вопросъ открытымъ. Klemm различаетъ двѣ большія группы остеомиелитовъ: первичныхъ—какъ слѣдствіе стафиломикоза, и вторичныхъ—метастатическаго происхожденія при другихъ специфическихъ инфекціяхъ, и категорически утверждаетъ, что хирургическія инфекціонныя болѣзни не имѣютъ особаго специфическаго бактериальнаго начала. Но уже то соображеніе, что сравнительно съ частотой инфекціи человѣческаго организма всѣми видами микробовъ, найденныхъ при остеомиелитѣ, эта форма заболѣванія костнаго мозга наблюдается поразительно рѣдко, заставляетъ полагать, что одного присутствія этихъ микроорганизмовъ въ крови еще недостаточно. И дѣйствительно, многочисленные эксперименты съ введеніемъ инфекціи въ кровь животнымъ, даже съ травматизированными или искусственно охлажденными конечностями, приводили или къ отрицательнымъ результатамъ или являлись далеко не демонстративными; этому не помогаютъ и особо благоприятныя анатомофизиологическія условія, существующія въ костяхъ въ періодъ ихъ роста, на которыя указали Бобровъ <sup>3</sup>, а недавно Binda, производившій микроскопическія изслѣдованія срѣзовъ костей въ различные моменты образованія воспалительнаго процесса въ нихъ. Разъ до сихъ поръ не выяснено, что служить причиной предпочтительной локализанціи этой болѣзни въ костяхъ, отрицать возможность специфическаго бактериальнаго начала остеомиэлита, какъ это дѣлаетъ Klemm, преждевременно.

Исследованиями неоднократно констатировано в остеомиелитических очагах присутствие двух и более видов микробов. Известно, что смешанная инфекция изменяет характер общего и местного процесса. Однако, нельзя не принимать во внимание, что при совместном выделении нескольких видов микробов возможны, как это установлено Wassermann'ом \*); различные комбинации распределения их в теле животного благодаря специфической склонности одних к локализации в определенных тканях и органах и других — к распространению по всему организму. С другой стороны, если возможен симбиоз, то нельзя отрицать, что в силу антибиоза, или антагонизма, как показали опыты Pasteur'a, Koch'a, Мечникова, Габричевскаго \*\*) и др., из двух, проникших в костный мозг микроорганизмов, один, быть может, специфический, положивший начало процессу и создавший этим *locus minoris resistentiae*, может быть впоследствии заглушен и даже совершенно вытеснен другим, более сильным в борьбе и более жизнеспособным. Несомненно, что в некоторых случаях клинического вопиющего развитого остеомиелита (напр., случай Rocher'a) и при экспериментах на животных совершенно не удается обнаружить в гнойных очагах вызвавших поражение микроорганизмов, которые погибают, не находя почвы для своего размножения или побеждаемые защитительными силами организма. К тем же условиям, остающимся и при совместном заражении несколькими видами микробов, присоединяется новый фактор — борьба их между собою. Вот почему, для успешного изолирования микробов, согласно утверждению Генке, имеет значение как время, протекшее от начала заболвания, обширность распространения процесса, так и способ использования материала для бактериологических изысканий.

Известный интерес представляет случай Lippmann'a et Foisy, в котором на ряду с кокком и неподвижной па-

лочкой выделены ими весьма подвижный анаэробный бацилла, обезцвечивающийся по Граму и медленно разжижающий желатин. К сожалению, авторы не дают более подробного описания морфологических свойств палочки, и для сравнения с палочкой Генке указанных ими признаков не достаточно. Нет также в их работах указаний и на опыты на животных.

Из работ, непосредственно касающихся исследований Генке, мы известны две. Первая из них принадлежит Courmont et Lesieur \*\*), которые в заседании Société des Nouriaux de Lyon 6 Декабря 1904 г. следили доклад о результатах поставленных ими, с целью проверки Генке, опытов с инъекцией молодым животным двух разных культур *staphylococci purg. aurei*, полученных из гноя фурункулов. Первая культура в дозе 1 капли убила кролика на 8 день; t° in recto 40°; поражения были локализованы в области левого колена и левого лучезапястного сустава. Вторая культура вызвала смерть животных на 10—11 день; t° 40,3; поражения сосредоточились «*autour du genou gauche et de l'épaule droite*». Во всех трех случаях авторы на вскрытии нашли гнойный воспаленный сустав, небольшие очаги под надкостницей по длине диафиза, отслоения эпифизов, костные секвестры, гной в костном мозгу, гнойники в пирамидах почек; отовсюду выделены чистый стафилококк. Эти опыты убеждают авторов, что, вопреки Генке и согласно с Rodet, Jabonlay, Courmont \*) и др., стафилококк имеет тенденцию локализоваться в соедств с эпифизами костей в период роста их и что стафилококк есть всегда микроб *par excellence* острого остеомиелита *adultorum*. Результаты работы Courmont et Lesieur опубликованы в Journ. de physiol. et pathol. génér. 1905 г.

Отвечая на эту статью, Генке в № 48 «Русского Врача» за 1905 г. указывает, что описываемая авторами картина заболвания животных, сопровождающаяся нагноением сустава и внутренних органов, соответствует гноекровию, а

\*) Цитир. по Kolle и Hetsch \*\*\*) Цитир. по Габричевскому 11.

\*) Цитировано по Courmont et Lesieur.

не остеомиэлиту. Пораженія костей, по его мнѣнію, есть процессъ вторичный, начало котораго слѣдуетъ относить къ сугубамъ; этотъ процессъ «по продолженію» перешелъ на кость, что особенно легко происходитъ у очень молодыхъ животныхъ, у которыхъ, къ тому же, трудно установить мѣсто первичнаго его возникновенія. Нѣтъ ничего удивительнаго, что въ гнойныхъ очагахъ своихъ животныхъ они находили чистую культуру стафилококка и не встрѣили выдѣленной имъ при остеомиэлитѣ палочки, такъ какъ ей неоткуда было и взяться. Покуда не установлено, что стафилококкъ экспериментально вызываетъ обособленное перичное поражение костей, считать его за возбудителя остеомиэлита нѣтъ оснований. Единственнымъ специфичнымъ для пораженія костей микробомъ поэтому пока является найденная имъ палочка.

Въ 1905 г. Bozzi \* опубликовалъ результаты своихъ клиническихъ и экспериментальныхъ изслѣдованій пяти случаевъ остеомиэлита. Послѣ обзора литературы о бактеріологіи заболѣванія, въ большей своей части разобранной Генке, авторъ говоритъ, что обычно остеомиэлитъ вызывается микробами нагноенія, рѣже были находимы бациллы тифа, пневмоніи, анаэробныя или амобы, о чемъ недавно сообщено Cartulis'омъ \*). Опыты съ инъекціей микробовъ въ костный мозгъ, по мнѣнію Bozzi, могутъ быть сравниваемыми съ теченіемъ открытыхъ переломовъ, а не съ остеомиэлитомъ, при которомъ болѣзнь является общей, а микроорганизмы сосредоточиваются въ костномъ мозгу въ силу *особыхъ условий* \*\*). Bozzi удивляется, что столь отличный отъ другихъ по характеру роста на средахъ бациллъ Генке, котораго послѣдній считаетъ *общимъ для всѣхъ случаевъ остеомиэлита* \*\*), не былъ замѣченъ другими изслѣдователями, и считаетъ необудительнымъ предположеніе Генке, что экспериментаторы не съ достаточной тщательностью изолировали стафилококковъ при постановкѣ своихъ опытовъ; опыты же Есаулова и Орлова съ инъекціей стафилококка дали отрицательный результатъ, повидимому, благо-

\*) Цитировано по Bozzi. \*\*) Курсивъ мой.

даря недостаточной вирулентности, такъ какъ вызвать картину остеомиэлита можно впрыскиваніемъ въ костный мозгъ стафилококка, выдѣленнаго изъ фурункула.

Въ своихъ пяти случаяхъ Bozzi бралъ прививочный материалъ изъ гноя костнаго мозга и изъ наружныхъ гнойныхъ скопленій и засѣвалъ на МПЖ, МПА и МПБ, обращая особенное вниманіе на возможность присутствія палочки Генке.

*I случай.* Гной найденъ подъ надкостницей, въ суставѣ и костномъ мозгу, откуда и сдѣланы посѣвы; всюду найденъ чистый золотистый гроздевидный коккъ. Выдѣленный изъ колоніи на МПЖ коккъ культивированъ на МПБ и впрыснутъ въ кровь семи щенкамъ, которымъ предварительно нанесена травма бедра. Ни у одного измѣненій въ костяхъ и костномъ мозгу не получилось.

*II случай.* Гной подъ надкостницей и въ костномъ мозгу. Посѣвы на МПА и МПЖ дали чистыя культуры золотистаго гроздекока. Бульонная культура инъецирована въ кровь двумъ щенкамъ послѣ предварительнаго охлажденія бедра. Никакихъ измѣненій въ костяхъ и костномъ мозгу не найдено.

*III случай.* Гнойникъ подъ надкостницей, гной въ костномъ мозгу. Обычными посѣвами выдѣленъ staphylococcus aureus. Культура на МПБ инъецирована подъ кожу спины одному щенку послѣ предварительной травмы бедра. Подъ кожей образовался гнойникъ, изъ котораго полученъ staphylococcus aureus; костный мозгъ не поврежденъ; прививка изъ него дала отрицательный результатъ. Второму щенку инъецирована въ кровь бульонная разводка стафилококка, выдѣленнаго отъ перваго щенка. Пораженій костей у втораго не найдено.

*IV случай.* Остеомиэлитъ, проложившій свищевые ходы къ кожнымъ покровамъ. Изъ гноя выдѣлены staphylococcus aureus et albus. Бульонная разводка перваго, втораго и смѣси обоихъ инъецирована въ кровь тремъ щенкамъ, которые вскорѣ пали. О результатахъ вскрытія этихъ животныхъ авторъ не упоминаетъ.

64374

БИБЛИОТЕКА

Имя. НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА Харьковского Мещич. Института 2

№ 1-го Харь. Мед. Института № 4655

Шифр

*V случай.* Поднадкостничный гнойник. Сдѣлать постѣвы автору не пришлось, почему онъ инъецировалъ одному щенку эмульсію гноя въ стерильной водѣ. При вскрытіи въ костяхъ измѣненій не найдено; изъ крови сердца выдѣленъ *staphylococcus*. Бульонная культура изъ изолированной разливкой колоніи инъецирована тремъ щенкамъ. Первый послѣ предварительнаго охлаждения бедра получилъ инъекцію въ кровь и палъ на 10-й день; на вскрытіи найденъ перитонитъ; прививка изъ неповрежденнаго костнаго мозга дала отрицательный результатъ. Второму, — послѣ травмы бедра, культура вприснута подкожно; палъ на 4 день; изъ подкожнаго гнойника выдѣленъ стафилококкъ; костный мозгъ не измѣненъ, стерилень. Третьему щенку послѣ охлаждения бедра, культура инъецирована въ tonsill'y; черезъ два дня гнойникъ въ подчелюстной и лимфатической железахъ; костный мозгъ здоровъ, стерилень. Четвертый кроликъ кормлень культурой стафилококка; нанесена травма; палъ на 20 день; при вскрытіи найдена перфорация кишекъ; костный мозгъ не измѣненъ, стерилень.

Въ дополненіе авторъ приводитъ *шестой случай* остеомиэлита, гдѣ процессъ локализовался въ суставѣ и костномъ мозгу; изъ гноя выдѣленъ стафилококкъ. Опытовъ на животныхъ поставлено не было.

Въ заключеніе Bozzi говорить, что палочка Генке не была имъ найдена нигдѣ. Правда, вызвать экспериментально остеомиэлитъ у животныхъ даже послѣ травмы и охлаждения не удалось. Поэтому авторъ полагаетъ, что существуютъ какіе-либо особые факторы, благоприятствующие локализации стафилококка на мѣстѣ роста костей.

Разсматривая статью Bozzi, нельзя прежде всего не указать на то, что Генке, какъ видно изъ его диссертациі, вообще не высказывается съ категоричностью о необходимости присутствія палочки во всѣхъ формахъ остеомиэлита, а настаиваетъ, главнымъ образомъ, на специфичности ея для первичнаго изолированнаго пораженія костнаго мозга и костей. Основаній для критики опытовъ другихъ изслѣдователей

у Генке было, во всякомъ случаѣ, не меньше, чѣмъ для предположеній Bozzi о малой вирулентности культуръ Есаулова и Орлова\*\*), у которыхъ изъ опытныхъ животныхъ часть погибла въ первые дни послѣ инъекцій, что говорить за достаточную ядовитость микробовъ; съ другой стороны Генке указываетъ, что какъ другимъ экспериментаторамъ, такъ и ему вызвать остеомиэлитъ не удалось въ тѣхъ опытахъ, гдѣ чистота культур стафилококка не подлежала никакимъ сомнѣніямъ. Самымъ нагляднымъ доказательствомъ этому служатъ опыты самого Bozzi, который ни у одного изъ 18 животныхъ (результаты вскрытія, сверхъ того, трехъ животныхъ — неизвестны, но, нужно думать, также отрицательны) экспериментальнаго остеомиэлита не вызвалъ. Такой исходъ опытовъ побуждаетъ и Bozzi высказываться за какіе то, еще неизвестные до сихъ поръ факторы, дающіе толчекъ къ развитію остеомиэлита.

Что касается случаевъ автора, то три послѣдніе изъ нихъ не могутъ быть приняты во вниманіе, такъ какъ въ IV очагъ былъ соединенъ свищевыми ходами съ наружнымъ воздухомъ, въ V бактериологическое изслѣдованіе не было въ его рукахъ и въ VI гнойный очагъ въ кости былъ связанъ съ воспалительнымъ процессомъ въ суставѣ. Къ сожалѣнію, относительно первыхъ трехъ случаевъ не имѣется въ статьѣ свѣдѣній, пользовался ли Bozzi въ качествѣ прививочнаго матеріала только гноемъ или получалъ его также изъ скобковъ костнаго мозга и кусочковъ кости, непританнхъ гноемъ, что настойчиво совѣтуетъ Генке \*\*).

\*) Цитир. по Генке.

\*\*) Только что (въ № 14 Русскаго Врача 1909 г.) Гольмбергъ описалъ „Случай гонококковаго остеомиэлита“, гдѣ у 18 лѣтней женщины, страдавшей гонорреей и внезапно заболѣвшей острой формой воспаленія костнаго мозга праваго бедра, при операціи было найдено: скопленіе гноя подъ наружной головкой разгибателя, обнаженіе кости отъ надкостницы, гнойное измѣненіе костнаго мозга и мутный сырооточный выпотъ въ колѣбѣ. Изъ гноя получена чистая разводка гонококка. Приведа случаи Ulmann'a и Ипсовской (Русскій Хирургическій Архивъ 1907, к. 4), авторъ высказывается, что на основаніи

Какъ бы то ни было, факты, установленные экспериментальными изслѣдованіями Генке, остались не опровергнутыми, почему я и счелъ себя вправѣ продолжить изученіе найденной имъ палочки.

---

имѣющихся наблюденій слѣдуетъ думать, что остеомиелитъ не представляетъ болѣзни sui generis, а, какъ и флегмона, вызывается тѣмъ или инымъ микроорганизмомъ, обращающимся въ крови.

### Къ морфологическимъ свойствамъ палочки Генке.

Первой моею задачей было изученіе свойствъ выдѣленной Генке изъ остеомиелитическихъ очаговъ палочки.

Исходнымъ матеріаломъ для работы мнѣ служили культуры палочки на косомъ МПА. Въ чистотѣ ихъ я убѣдился многочисленными разливами на пластинкахъ изъ МПЖ и МПА, на которыхъ всегда выростали однообразныя по внѣшнему виду колоніи. Развившіеся въ нихъ микробы изслѣдовались сначала въ висячей каплѣ и въ окрашенныхъ препаратахъ, а затѣмъ прививками на МПБ, МПЖ и МПА, на которыхъ устанавливался характеръ роста.

Я не имѣю въ виду останавливаться здѣсь на описаніи способовъ приготовленія общеупотребительныхъ питательныхъ средъ, подробностей методики и техники разливокъ, прививокъ, окраски препаратовъ, такъ какъ каждый изучающій бактерію, почерпнетъ свѣдѣнія объ этомъ въ соответствующихъ новѣйшихъ учебникахъ. Я пользовался при своей работѣ всѣми важнѣйшими ихъ указаніями, а равно практическими совѣтами глубокоуважаемой Н. К. Шульцъ, подъ руководствомъ которой изучалъ основы бактеріологіи.

Для окраски сухихъ микроскопическихъ препаратовъ мною употреблялся, преимущественно, слабый растворъ (10 капель насыщеннаго спиртоваго раствора на 30,0 дистиллированной воды) генціанъ-виолета; послѣ пятиминутнаго дѣйствія подогрѣтаго до появленія паровъ раствора палочки оказывались вполне отчетливо и интенсивно окрашенными.

Результаты моихъ наблюденій надъ свойствами палочки въ большей своей части совпадаютъ съ описанными выше, уста-

новленными Генке данными; лишь в некоторых подробностях они или дополняют нарисованную ими картину, или несколько отклоняются от нея.

Так, колебания в длине палочки, как показали мои исследования, зависят, главным образом, от среды, на которой она культивируется. В мазках из крови и костного мозга зараженного животного, из колоний и культур на МПА палочка имеет наименьшую длину (до 1,5 микрона); в колониях и культурах на МПЖ она несколько длиннее; наибольшей длины палочка достигает при культивировании на МПБ и на сыровотке здорового кролика (до 2 и даже 3 микронов); в ряде последовательных перевивок на этих средах последняя из них содержит более длинные экземпляры, чем первая; пассаж через животное или перевивка на МПА дают опять короткую палочку.

В препаратах из крови и твердых питательных сред палочка обычно имеет расположение гроздьями; в препаратах из бульонной культуры изредка встречаются короткая цепь (по 2—3 палочки) цепи; расположение более длинными цепочками (по 3—5) встречается чаще в препаратах из пленки; особенно же благоприятной средой для этого является сыровотка животных.

Образующаяся на поверхности бульона пленка довольно легко опадает на дно сосуда; взамен ее разрастается новая пленка. Полное оседание палочек на дно в бульонной культуре с прекращением роста по поверхности и с просветлением среды происходит обыкновенно не раньше, как на 25—30 день.

Сыворотки крови различных животных являются не одинаково благоприятной средой для роста палочки. Так, на сыровотке лошади, коровы, барана, козы и собаки палочка растет только по поверхности довольно толстой, хрупкой пленкой, которая хлопьями оседает на дно; среда остается все время прозрачной. Напротив того, в сыровотках крови кролика, морской свинки и крысы палочка равномерно мутит среду и по поверхности дает нежную пленку.

При прививках штрихом на косоу МПЖ и при условии сохранения культуры в  $t^{\circ}$  комнаты всегда, в конце концов, получалось разжижение желатинны \*), начинавшееся однако не ранее, как через месяц и обнаруживавшееся сначала сплыванием пышно разросшегося штриха. Предварительно замечается прорастание палочки в глубину, что дает нежное туманное помутнение среды по направлению штриха. Через такой же срок происходит разжижение желатина и на разливах. Сохранение желатиновых культур на холоде задерживает разрастание штриха и предохраняет от разжижения.

Светло-серый налет при росте палочки на картофеле в результате принимает желтоватый и позднее несколько буроватый оттенок.

Прививка палочки на стерильное молоко давала свертывание его, но только при условии четырех — пятисуточного стояния в термостате при  $t^{\circ}$  37,5 С. \*\*).

Микроскопическая картина (при слабом увеличении) колоний на МПА по мере их роста представляется в следующем виде. Однодневная колония правильной круглой формы с резко очерченными, как бы обрванными краями; центральная часть имеет наклонность к радиусообразной исчерченности. На двухдневной колонии, сохраняющей ту же форму и вид, исчерченность у периферии внутренней, более темной по окраске части принимает определенный характер. На пятый день окраска принимает буроватый оттенок; радиальная исчерченность рельефна и доходит до периферии колонии. На седьмой день ясно заметна дифференциация на концентрические круги и кольца: центральный сравнительно светлый неопределенного строения, снаружи — окружен темным кольцом с едва заметной радиальной исчерченностью; снаружи

\*) Разжижение МПЖ палочкой Генке отмечено и Глекелем в его недавно вышедшей работе: „Опыт сравнительного изучения биохимизма некоторых бактерий“ Дисс. СПб. 1909 г. \*\*) Свертывание молока получалось и от прибавления фильтрата бульонной культуры палочки.

отъ него болѣе свѣтлое кольцо, состоящее изъ радиарной исчерченности, переходящей изъ предыдущаго кольца; периферія колоніи безструктурна, блестяще-бѣлаго цвѣта, ограничена рѣзкимъ краемъ. На 14 день количество концентрическихъ колець увеличивается; въ центральномъ кругѣ и периферическомъ колецѣ появляется зернистость. Въ дальнѣйшемъ картина сглаживается и теряетъ свою опредѣленность.

Палочка оказалась въ высокой степени жизнеспособной: перевивки изъ двухгодичныхъ культуръ на МПА, сохранявшихся не только въ запаянныхъ, но и въ заткнутыхъ ватной пробкой пробиркахъ, дали хорошій ростъ на МПБ.

Сравнивая палочку Генке съ точки зрѣнія всѣхъ ея морфологическихъ свойствъ съ найденными и описанными въ современныхъ систематикахъ \*) бактеріями, нельзя не замѣтить, что она имѣетъ значительное сходство съ выдѣленными Е. Tavel'em<sup>32</sup> изъ содержимаго воспаленной цитовидной железы двумя близкими другъ къ другу по виду бактеріями, названными имъ *Bac. strumitidis*  $\alpha$  и *Bac. strumitidis*  $\beta$ . Общими свойствами палочки Генке и *Bac. strumit.*  $\alpha$  являются слѣдующія: внѣшній видъ, величина, подвижность, ростъ штрихомъ и уколомъ на МПЖ, образование газовъ при прививкѣ на МПА; внѣшній видъ поверхностныхъ и глубокихъ колоній на МПЖ; характеръ роста на МПБ; жизнеспособность палочекъ изъ старыхъ культуръ; гибель палочекъ при нагрѣваніи бульонныхъ культуръ до 60°. Отличительными признаками служатъ: способность означеннаго вида *Bac. strumitidis* окрашивать МПБ въ розовый цвѣтъ; характеръ роста на картофелѣ, гдѣ культура ея, имѣющая сначала свѣтлую окраску, вскорѣ бурѣетъ и принимаетъ темнокоричневый цвѣтъ, окрашивая въ то же время картофель въ бурый и позже бурочерный цвѣтъ; отсутствіе свойства разжижать желатину. Что касается до *Bac. strumitidis*  $\beta$ , то какъ колоніями на МПЖ, имѣющими зубчатый край и игловидную возвышенную форму, такъ характеромъ кристаллическаго наслоенія на

\*) Matzuschita<sup>72</sup>, Migula<sup>26</sup>.

поверхности МПБ и свойствомъ окрашивать его въ интенсивный красный цвѣтъ она рѣзко отличается отъ палочки Генке.

Такимъ образомъ, изученіе морфологическихъ свойствъ выдѣленной изъ остеомалятическихъ гнѣздъ палочки, убѣдило меня, что заключеніе Генке о ней, какъ о микроорганизмѣ *sui generis*, сохраняетъ свою силу.

Недавно произведенныя Григорьевой (*Biochem. Zeitschrift*, 1908. Bd 5) и Глеккелемъ (l. c.) изслѣдованія біохимическихъ свойствъ палочки Генке въ сравненіи съ нѣкоторыми другими видами микроорганизмовъ показали, что и въ этомъ отношеніи палочка своеобразна и замѣтно отличается отъ нихъ.

## Вліяніє палочки Генке на организмъ животныхъ.

Экспериментальное изслѣдованіе.

Удоставившись, съ одной стороны, въ чистотѣ исходныхъ культуръ и, съ другой, въ своеобразности морфологическихъ свойствъ палочки Генке, я поставилъ рядъ повѣрочныхъ опытовъ на различныхъ животныхъ для выясненія какъ общаго вліянія зараженія ею на организмъ, такъ, въ частности, и на характеръ болѣзненныхъ измѣненій, вызываемыхъ ею въ костномъ мозгу и костяхъ.

Съ этою цѣлью Генке провелъ опыты на 45 животныхъ. Бульонныя, болѣею частью, однодневныя культуры палочки вводились подкожно, въ брюшину, въ костный мозгъ и въ кровь. При первомъ способѣ инфекціи на мѣстѣ ея образовались гнойники или гангренозныя язвы; пораженія костей удавалось вызвать лишь послѣ повторныхъ инъекцій. При введеніи бульонныхъ разводовъ въ брюшину какъ кролики, такъ и крысы довольно свободно справляются съ инфекціей, и для достиженія летальнаго исхода требуются повторныя вирыскиванія сравнительно большихъ дозъ культуры; на вскрытіи павшихъ животныхъ были найдены гнойники по ходу иглы, геморрагической перитонитъ, пораженія костнаго мозга и костей. Введеніе культуры въ сравнительно малыхъ количествахъ въ костный мозгъ смертельно; «если животное выживаетъ, то у него развивается пораженіе костей, притомъ не только инфицированной, но и другихъ». Но наиболѣе демонстративные результаты получены Генке при введеніи инфекціи въ кровь: инъекція 0,5—1,0 к. с. бульонной культуры не-

рѣдко являлась смертельной для кроликовъ; собаки и козы пали послѣ вирыскиванія 1,5—2,0 к. с. бульонной культуры. «Ни въ одномъ изъ этихъ 30 случаевъ не было найдено ни пораженія внутреннихъ органовъ, ни пораженія суставовъ». Наоборотъ, всегда были наблюдаемы болѣе или менѣе значительныя измѣненія костнаго мозга и костей, иногда уже черезъ 1 сутки послѣ зараженія.

Суммируя микроскопическія измѣненія, полученныя Генке въ различныхъ опытахъ, можно нарисовать слѣдующую картину пораженія костнаго мозга и костей.

Процессъ чаще всего поражаетъ нижній юктаэпифизарный участокъ бедра, затѣмъ, въ послѣдовательномъ по частотѣ порядкѣ, верхній—плеча, нижній—tibiae, верхній—бедра; иногда онъ распространяется и на діафизы. Надкостница въ началѣ пораженія снимается легко, позднѣе съ трудомъ. Поднадкостничный гнойникъ авторъ наблюдалъ лишь одинъ разъ. Кости на пораженныхъ участкахъ представляются гиперемированными; на шероховатой поверхности ихъ имѣются болѣе или менѣе обширныя и глубокіе дефекты, «сообщающіеся съ костномозговымъ каналомъ и выполненныя комками густого гноя». Нерѣдко эпифизы совсѣмъ отдѣлены отъ діафиза. Иногда кости истончены. Костный мозгъ по всей длинѣ канала въ началѣ процесса гиперемированъ, позднѣе принимаетъ мраморный видъ съ болѣе свѣтлыми гнѣздами размягченія; иногда онъ имѣетъ студенистую консистенцію.

Разбирая характеръ измѣненій, Генке не рѣшается категорически высказаться за остеомиелитическій процессъ въ костяхъ, но выводитъ заключеніе, что «палочка есть микробъ, обладающій специфическимъ дѣйствіемъ на кости и вызывающій глубокія пораженія въ нихъ». Картины болѣе демонстративнаго клиническаго остеомиелита онъ получалъ при совмѣстномъ зараженіи палочкой и гроероднымъ стафилококкомъ.

Руководствуясь этими соображеніями, Генке въ засѣданіи Общества русскихъ врачей 20 Марта 1903 года предложилъ назвать найденную имъ палочку «bacillus osteonecroticus».

### Техника опытовъ.

Для своихъ опытовъ я пользовался, преимущественно и по возможности, молодыми кроликами, которымъ заразное начало вводилось обыкновенно въ краевую вену уха. Материаломъ для инъекцій служили одно и двухдневныя культуры палочки на МПВ, чистота которыхъ устанавливалась пробкой ихъ въ висячей капль и на окрашенныхъ препаратахъ, а въ случаѣ сомнѣній характеромъ роста на косомъ МПЖ и МПА. Для каждой новой инъекци употреблялась свѣжая культура, которая изъ пробирки сливалась въ стерильное часовое стеклышко, прикрывавшееся для предупрежденія загрязненія соответствующимъ стекляннымъ футляромъ; при нѣкоторой осторожности удается достигнуть того, что поверхностная пленка не разрывается на части, а отстаетъ однимъ краемъ отъ стѣнки наклоненной пробирки подъ влияніемъ давленія жидкости, цѣликомъ осѣдаетъ на противоположной: такимъ образомъ, можно избѣгнуть присутствія въ жидкой средѣ крупныхъ взвѣшенныхъ частицъ ея.

Передъ инъекціей ухо животного пробиралось, обмывалось мыломъ и дезинфицировалось карболовымъ растворомъ. Стеклянный, снабженный гуттаперчевымъ баллономъ, шприцъ, служившій для инъекци, стерилизовался кипяченіемъ. Зараженные животныя содержались въ одинаковой для всѣхъ обстановкѣ. У нѣкоторыхъ животныхъ время отъ времени дѣлалась прививка изъ крови на МПВ, разумѣется, при соблюденіи всѣхъ обычныхъ мѣръ предосторожности противъ загрязненія.

Вскрытіе павшихъ или убитыхъ животныхъ производилось, по возможности, не позже сутокъ. Материалъ для прививокъ брался изъ крови сердца, селезенки, иногда печени и изъ костного мозга. Поверхность сердца, селезенки и печени обжигалась прокаленнымъ скальпелемъ, которымъ производился разрѣзъ ткани: черезъ небольшое отверстіе въ органъ вводилась прокаленная платиновая петля, при помощи которой капли крови или кусочки ткани переносились въ пробирку съ МПВ.

Кости отчищались отъ мягкихъ частей, иногда слегка подпаливались, обжигались проведеніемъ 2—3 раза черезъ пламя бузиновской горѣлки и перемалывались поперекъ, послѣ чего прививной материалъ добывался платиновой петлей.

Развившаяся на МПВ культура проверялась въ висячей капль, микроскопическихъ окрашенныхъ препаратахъ, перевивкахъ на МПЖ и МПА и, нѣрѣдко, въ разливахъ.

### 1-я серия опытовъ.

Кроликъ № 1. Вѣсъ 795 граммъ. Инъекція въ кровь 0,6 к. с. однодневной бульонной культуры. Вышата № 40,6. Паль черезъ 8 дней послѣ зараженія. На вскрытіи найдено: легкія здоровы, печени и почки полнокровны, селезенка нѣсколько увеличена; кости обеихъ бедеръ утолщены въ нижней трети, что особенно ясно выражено на задней поверхности ихъ, синеватого цвѣта, на разломѣ *зрутки*; на передней поверхности верхняго юктаэпифизарнаго участка правой голени проникающее въ костно-мозговую каналь *отверстіе, измѣненное по краямъ*, костный мозгъ *разжиженъ, бурожелтого цвѣта*. Прививка на МПВ изъ крови, селезенки и костного мозга и повѣрочныя перевивки дали характерный для палочки Генке ростъ.

Кроликъ № 2. Вѣсъ 958. Въ кровь 2,0 к. с. двухдневной бульонной культуры. Т° 40,1. Паль черезъ 1 день. Вскрытіе: гиперемія легкихъ и брюшины; въ сердцѣ кровь жидкая; печень полнокровна; бедренныя кости у эпифизовъ гиперемизованы, надкостница снимается легко; поверхность нижнихъ юктаэпифизарныхъ участковъ 6. костей *шероховата*; костный мозгъ у эпифизовъ *бурокраснаго цвѣта*, разжиженъ. При прививкѣ на МПВ изъ крови селезенки и костного мозга выросла палочка.

Кроликъ № 3. Вѣсъ 1072. Въ кровь 0,8 к. с. однодневной бульонной культуры. Вышата №—40,0. Паль на 34 день. Вскрытіе: печень и почки полнокровны, отечны; у верхняго эпифиза лѣвой голени *осколчатая отслоенія* кости; *свищевое отверстіе* въ костному мозгу; послѣдній грязнобурого цвѣта и *имѣетъ видъ распада*. Кровь, селезенка и костный мозгъ въ прививкахъ на МПВ дали отрицательные результаты.

Кроликъ № 4. Вѣсъ 1215. Въ кровь 1,5 к. с. однодневной бульонной культуры. Паль на 4 день. Вскрытіе: фибриновое воспаленіе правой плевры; задняя часть задней доли праваго легкаго бурокраснаго цвѣта, плаваетъ на поверхности воды; бедренныя кости у нижнихъ эпифизовъ сильно гиперемизованы, *шероховаты, измѣнены*; при легкомъ дотягиваніи *эпифизы отъмялись*; костный мозгъ бурокраснаго цвѣта, мѣстами *въ состояніи гнойнаго распада*; на

правой *Brassicium* у верхнего эпифиза *defectus* кости, проникающий в канал костного мозга. Прививка из крови и селезенки дала отрицательный результат; в костном мозгу найдена палочка.

Кролик № 5. Вѣсъ 1036. В кровь 2,0 к. с. двухдневной бульонной культуры. Паль на 6 день. Вскрытие: легки гиперемированы; на нижних юктаэпифизарных участках обих бедренных костей *изъединенные дефекты*; такой же *defectus* в нижней трети правой большеберцовой кости, верхний эпифиз лѣвой большеберцовой кости легко *отдѣлился*; костный мозг *мраморнаго вида*, в областях костных дефектов *въ состояннн тѣйшаго распада*. В крови, селезенкѣ и костном мозгу найдена палочка.

Кролик № 6. Вѣсъ 2300. В кровь 1,5 к. с. однодневной бульонной культуры. Паль на 42 день. Вскрытие: легки гиперемированы, мѣстами слѣды больших крововизляній въ нихъ; печень и селезенка не измѣнены; обѣ бедренныя кости рѣзко *утолщены, бурристы и шероховаты* въ диафизахъ, рѣзко гиперемированы; въ нижнемъ юктаэпифизарномъ участкѣ праваго бедра и подъ головкой праваго плеча *defectus*, проникающие в костномозговой каналъ. При вскрытн консервированной лѣвой бедренной кости обнаружены: *гиперемия* костнаго мозга, *тѣйшихъ у нижняго эпифиза* \*). Прививка изъ крови и селезенки дала отрицательный результатъ.

Кролик № 7. Вѣсъ 2000. В кровь 1,0 к. с. двухдневной бульонной культуры. Паль на 58 день. Вскрытие: легки слабо гиперемированы; по нижнему краю праваго легка узкая полоска темнокраснаго цвѣта; печень зернистаго вида; обѣ бедренныя кости въ нижнихъ половинахъ имѣютъ желтокрасный оттѣнокъ, рѣзко *бурристы и шероховаты*; костный мозг бѣдный, студенистаго вида, мѣстами *въ состояннн тѣйшаго распада*. Палочекъ при прививкѣ нигдѣ не найено.

Кролик № 8. Вѣсъ 1120. В кровь 2,0 к. с. бульонной культуры. Вышшая т°—40,3. Паль на 23 день. Вскрытие: легки бѣдны, пушасты, синеваторозоваго цвѣта; печень и селезенка бѣдны, дряблы; въ полости брюшины небольшой серозный выпотъ; обѣ бедренныя кости въ нижнихъ юктаэпифизарныхъ участкахъ въ области fossae popliteae — *изъединены*; костный мозг бѣденъ, у пораженныхъ эпифизовъ сѣрваотбурнаго цвѣта, *тѣйшаго вида*. Палочекъ нигдѣ не найдено.

Кролик № 9. Вѣсъ 1010. В кровь 1,5 к. с. однодневной бульонной культуры. Вышшая т° 40,1. Прививка изъ крови сдѣлана на 2, 3 и 6 день; изъ нихъ первыя двѣ дали положительный, послѣдняя—отрицательный результатъ. Паль на 13 день. Вскрытие: легки здоровы; печень бѣдна, дрябла, зерниста; брюшина гиперемирована,

мѣстами покрыта точечными крововизляніями; нижніе юктаэпифизарные участки бедренныхъ костей *гиперемированы, утолщены*; *defectus* кости проникающие в костномозговой каналъ; костный мозг гиперемированъ, *желатинообразенъ*. Палочка въ селезенкѣ и костномъ мозгу.

Кролик № 10. Вѣсъ 1040. В кровь 1,5 к. с. однодневной бульонной культуры. Вышшая т°—40,2. Паль на 7 день. Вскрытие: легки слегка гиперемированы; другіе внутренне органы безъ измѣненій; юктаэпифизарные, особенно нижніе, участки бедренныхъ костей гиперемированы; кости здѣсь *истончены, хрупки*; на гиперемированномъ костномъ мозгѣ замѣтны *скреленія то грязносераго, то темнокраснаго цвѣта*. Прививка изъ крови, селезенки и костнаго мозга дала отрицательные результаты.

Кролик № 11. Вѣсъ 635. В костный мозг посредствомъ ввалянія иглы черезъ неповрежденные кожные покровы и черезъ trochanter. maior. лѣваго бедра инъекцировано 0,3 к. с. однодневной бульонной культуры. Паль на 6 день. Вскрытие: внутренне органы здоровы; въ сердцѣ кровь жидкая, лаковаго вида; нижній эпифиз лѣваго бедра *отдѣлился* при легкомъ потягиваннн; костный мозг здѣсь *грязнобѣлаго цвѣта*, имѣетъ *видъ тѣйшаго распада*; костный мозг праваго бедренной кости рѣзко гиперемированъ. Палочка найдена только въ костномъ мозгѣ лѣваго бедра.

Кролик № 12. Вѣсъ 720. В кровь 0,6 к. с. двухдневной бульонной культуры. Вышшая т°—40,3. Паль на 14 день. Вскрытие: легки довольно сильно гиперемированы; другіе внутренне органы здоровы; нижняя юктаэпифизарная часть праваго бедра гиперемирована; въ соответственномъ гиперемированномъ участкѣ лѣваго бедра большой *defectus* кости, въ глубинѣ выходящій прошираннымъ *шломъ распадомъ* костнаго мозга. Палочка найдена въ костномъ мозгу.

Кролик № 13. Вѣсъ 970. В кровь 1,2 к. с. однодневной бульонной культуры. Вышшая т°—40,1. Паль на 13 день. Вскрытие: легки нѣсколько гиперемированы; кости въ юктаэпифизарныхъ участкахъ рѣзко гиперемированы; надкостница снимается съ трудомъ, на нижнихъ эпифизахъ обихъ бедренныхъ костей, окрашенныхъ въ *синебарвовый цвѣтъ, шероховатыхъ*, въ области fossae popliteae *defectus*, *заполненные тѣйшимъ распадомъ*. Палочка нигдѣ не найдена.

Кролик № 14. Вѣсъ 900. В кровь 2,0 к. с. двухдневной бульонной культуры. Паль на 3 день. Вскрытие: легки гиперемированы, по краямъ имѣются участки темнокраснаго цвѣта, не тонущіе при погруженнн въ воду; *нижніе эпифизы обихъ бедренныхъ костей совершенно отдѣлены*; *верхніе эпифизы плечевыхъ костей на границѣ съ диафизами изъединены*; *верхніе эпифизы голени сильно гиперемированы, хрупки*; *кости истончены*; *костный мозг всюду грязнобурнаго цвѣта, мѣстами съ сѣрожелатыми тѣйшими скреленіями*. Палочка найдена въ крови, селезенкѣ и костномъ мозгу.

\*) Вскрытие кости было произведено при демонстраціи консервированныхъ въ спиртѣ препаратовъ профессору В. А. Опену.

Кролик № 15. Вѣсъ 765. Въ кровь 1,0 к. с. однодневной бульонной культуры. Паль на 15 день. Вскрытіе: легкія нѣсколько гиперемированы; въ сердцѣ кровь жидкая, лакового вида; селезенка велика; *надкостница* плотно *сращена* съ костью; кости въ юктаэпифизарныхъ участкахъ гиперемированы; *надъ condylus extern.* лѣваго бедра *дефектъ*, проникающей въ костномозговой каналъ и *выполненный* *шпильнымъ распадомъ*; *костный мозгъ* сильно гиперемированъ у эпифизовъ, мѣстами *желатинообразенъ*. Палочка нигдѣ не найдена.

Кролик № 16. Вѣсъ 531. Въ кровь 1,5 к. с. двухдневной культуры, полученной изъ костнаго мозга голубя и развившейся при условіи анаэробіа. Убитъ черезъ 30 дней при вѣсѣ 603. Вскрытіе: легкія нѣсколько гиперемированы; другіе органы здоровы, *правая бедренная кость* значительно *утолщена* съ *нижней половины*, гиперемирована; *надъ нижнимъ эпифизомъ* по средней линіи *дефектъ*, *проникающей въ костномозговой каналъ*; *нижній юктаэпифизарный участокъ* лѣваго бедра сильно гиперемированъ; *костный мозгъ* мѣстами темнокраснаго, мѣстами *грязно-желтоватаго цвѣта*. Палочка нигдѣ не найдена.

Кролик № 17. Вѣсъ 545. Въ кровь 1,5 к. с. двухдневной бульонной культуры, полученной изъ костнаго мозга кролика № 14, развившейся анаэробно. Черезъ 30 дней убитъ при вѣсѣ 560. Вскрытіе: внутренние органы здоровы; *нижній эпифизъ лѣваго бедра* и *вертлѣ обѣихъ плечевыхъ костей* легко *отдѣлились*; *вертлѣ эпифизъ правой голени подвиженъ*, *отдѣленъ* едва *заметной зубчатой щелью отъ диафиза*; *костный мозгъ* въ обѣихъ бедренныхъ костяхъ *мѣстами желтаго цвѣта* и студенистаго вида.

Одновременно съ послѣдними двумя кроликами были заражены тѣми же культурами, но развившимися аэробно кролики №№ 18 и 19.

Кролик № 18. Вѣсъ 660. Въ кровь 1,5 к. с. двухдневной бульонной культуры изъ костнаго мозга голубя. Паль на 3 день. Вскрытіе: легкія сильно гиперемированы, мѣстами съ точечными кровоизліяніями въ нихъ; *кости* нѣсколько гиперемированы въ юктаэпифизарныхъ частяхъ, *хрумки*; *костный мозгъ* темнокраснаго, *мѣстами бурожелтаго цвѣта*. Палочка въ крови, селезенкѣ и костномъ мозгу.

Кролик № 19. Вѣсъ 500. Въ кровь 1,5 к. с. двухдневной бульонной культуры изъ костнаго мозга кролика № 14. Паль на 2 день. Вскрытіе: легкія слегка гиперемированы; *кости хрумки*; *костный мозгъ* темнокраснаго цвѣта *мраморнаго вида*. Палочка въ крови, селезенкѣ и костномъ мозгу.

Кролик № 20. Вѣсъ 542. Въ кровь 1,5 к. с. однодневной бульонной культуры. Паль на 10 день. Вскрытіе: легкія нѣсколько гиперемированы, мѣстами слѣды большихъ кровоизліяній; въ сердцѣ кровь

жидкая, лакового вида; *кости* въ юктаэпифизарныхъ частяхъ гиперемированы, *щероховаты*; *надкостница* снимается съ трудомъ; *нижніе эпифизы* бедренныхъ костей *легко отдѣлились*; *костный мозгъ* гиперемированъ, *мраморнаго вида*, *дрябный*; у *эпифизовъ шпильки*. Палочка нигдѣ не найдена.

Кролик № 21. Вѣсъ 1535. Въ кровь 2,5 к. с. однодневной бульонной культуры. Паль на 1-й день. Вскрытіе: печень полнокровна; другіе внутренние органы здоровы; *костный мозгъ* темнокраснаго, *мѣстами буроватаго цвѣта*. Палочка найдена въ крови, селезенкѣ и костномъ мозгу.

Кролик № 22. Вѣсъ 1015. Въ кровь 2,5 к. с. однодневной бульонной культуры. Паль черезъ 20 часовъ. Вскрытіе: легкія гиперемированы, на разрѣзѣ нѣсколько *отечны*; *печень* и селезенка полнокровны; *костный мозгъ* *темнокраснаго цвѣта*. Палочка въ крови, селезенкѣ, печени и костномъ мозгу.

Кролик № 23. Вѣсъ 745. Въ кровь 1,5 к. с. однодневной бульонной культуры. Вышшая № 40,4. Паль черезъ 2 дня. Вскрытіе: легкія гиперемированы, мѣстами по краямъ кровоизліянія въ ткань; *печень* полнокровна; *кости хрумки* въ эпифизахъ; *костный мозгъ* сильно гиперемированъ, *мраморнаго вида*. Палочка въ крови, селезенкѣ и костномъ мозгу.

Кролик № 24. Вѣсъ 1120. Въ кровь 1,5 к. с. однодневной бульонной культуры. Вышшая № 40,6. Паль на 3 день. Вскрытіе: легкія гиперемированы; въ лѣвомъ легкомъ обширное, занимающее треть доли кровоизліяніе въ ткань, кусочекъ которой, погруженный въ воду, выплываетъ на поверхность ея; селезенка и *печень* полнокровны, увеличены въ размѣрахъ; *костный мозгъ* сильно гиперемированъ, *мѣстами сироваго цвѣта*, *что придаетъ мраморный видъ*. Палочка въ селезенкѣ и костномъ мозгу.

Кролик № 25. Вѣсъ 1200. Въ кровь 1,5 к. с. двухдневной бульонной культуры. Паль черезъ 1 день. Вскрытіе: легкія нѣсколько гиперемированы; на краю лѣваго легкаго небольшія кровоизліянія; въ сердцѣ кровь *жидкая*; *костный мозгъ* гиперемированъ; у *эпифизовъ* бедренныхъ костей *мѣстами сирого цвѣта*, *въ состояніи шпильнаго распада*. Палочка въ крови, селезенкѣ и костномъ мозгу.

Кролик № 26. Вѣсъ 1000. Въ брюшину 2,0 к. с. однодневной бульонной культуры. Паль на 2 день. Вскрытіе: легкія гиперемированы; точечныя кровоизліянія по поверхности ихъ и болѣе обширныя по краямъ; *печень* полнокровна; *костный мозгъ* темнокраснаго цвѣта. Палочка въ крови, селезенкѣ и костномъ мозгу.

Кролик № 27. Вѣсъ 1243. Въ брюшину 1,5 к. с. однодневной бульонной культуры. Паль на 3 день. Вскрытіе: легкія гиперемированы, мѣстами темнокраснаго цвѣта; *полнокровие* печени и селезенки; *костный мозгъ* мѣстами темнокраснаго, мѣстами *сирого цвѣта*, *отчего имѣетъ мраморный видъ*. Палочка въ печени, селезенкѣ и костномъ мозгу.

Мышь № 1. Въ брюшину 0,3 к. с. трехдневной бульонной культуры. Пала въ 1-й день.

Мышь № 2. Въ брюшину 0,5 к. с. однодневной бульонной культуры. Пала въ 1-й день.

Мышь № 3. Въ брюшину 0,3 к. с. трехдневной бульонной культуры. Пала въ 1-й день.

Мышь № 4. Въ брюшину 0,3 к. с. трехдневной бульонной культуры. Пала въ 1-й день.

Во всѣхъ случаяхъ при вскрытїи найдена небольшая гиперемія легких; въ остальныхъ органахъ памѣний не замѣчается. Въ окрашенныхъ препаратахъ изъ крови и въ прививкахъ изъ крови и брюшины найдена палочка.

Щенокъ № 1. Кобель. Вѣсъ 2914. Введено въ кровь 2,3 к. с. однодневной бульонной культуры. Паль черезъ 1 день. Вскрытїе: гиперемія легкихъ съ кровозлияніями въ ткань ихъ по краямъ; точечныя кровозлиянія въ эндокардіи предсердїй и ушковъ сердца; увеличеніе селезенки; бѣдность и сухость печени; *костный мозгъ резко гиперемированъ, окрашенъ неравномерно*. Палочка найдена въ крови селезенкѣ и костномъ мозгу.

Щенокъ № 2. Сука. Вѣсъ 3007. Въ кровь 1,0 к. с. двухдневной бульонной культуры. Пала въ тотъ же день. Вскрытїе: гиперемія легкихъ и брюшины; печень и почки макророзны, бѣдны; *костный мозгъ неравномерно темнокраснаго цвѣта*. Палочка въ крови, селезенкѣ и костномъ мозгу.

Щенокъ № 3. Сука. Вѣсъ 4980. Въ кровь 2,3 к. с. двухдневной бульонной культуры. На слѣдующій день замѣтно прихрамываетъ на заднія ноги; въ слѣдующіе дни хромата и болѣзненность ногъ значительны. Вышая  $\text{t}^{\circ}$  39,7. Убитъ черезъ 5 дней. Вскрытїе: гиперемія легкихъ и почек; лѣвая бедренная кость въ нижнемъ юктаэпифизарномъ участкѣ сильно гиперемирована, на задней поверхности *буриста*; *надкостница снимается съ большимъ трудомъ; поверхность обнаженной отъ надкостницы кости шероховата*; въ соответственномъ мѣстѣ правой бедренной кости тѣже явленія выражены еще рельефнѣе; кость на распилѣ темнокраснаго цвѣта; *костный мозгъ сильно гиперемированъ, мѣстами въ состояніи распада и пропитанъ буроватымъ тономъ*. Палочка въ селезенкѣ и костномъ мозгу.

Козочка № 1. Трехъ мѣсяцевъ. Въ кровь 0,6 к. с. бульонной четырехдневной культуры. Пала въ тотъ же день. Вскрытїе: внутренне органы полнокровны; брюшина тонкихъ кишечекъ резко гиперемирована; *костный мозгъ неравномерно темнокраснаго цвѣта въ нижнихъ юктаэпифизарныхъ частяхъ обѣихъ бедренныхъ костей*. Палочка въ крови, селезенкѣ и костномъ мозгу.

Коза № 2. Въ кровь 6,0 к. с. однодневной бульонной культуры. Пала въ тотъ же день. Вскрытїе: сильная гиперемія и многочисленныя кровозлиянія въ ткань легкихъ; костный мозгъ нѣсколько гиперемированъ. Палочка найдена только въ крови.

Баранъ № 1. Въ кровь 5,0 к. с. двухдневной бульонной культуры. Паль въ тотъ же день. Вскрытїе: рѣзкая гиперемія легкихъ съ кровозлияніями въ ткань ихъ; обильный серозный выпотъ въ полости обѣихъ плевръ; вадуть и гиперемія желудка и кишечка; кости и костный мозгъ не представляются измѣненными. Палочка найдена въ селезенкѣ.

Баранъ № 2. Въ кровь 10,0 к. с. однодневной бульонной культуры. Паль въ тотъ же день. Вскрытїе: рѣзкая гиперемія легкихъ съ кровозлияніями въ ткань ихъ; остальные органы, кости и костный мозгъ памѣненїи не представляютъ. Палочка въ крови, селезенкѣ и костномъ мозгу.

Голубь № 1. Въ брюшину 2,0 к. с. однодневной бульонной культуры. Паль на 2 день. Вскрытїе: легкія гиперемированы; точечныя кровозлиянія въ плевру; костный мозгъ темнокраснаго цвѣта, *въ состояніи тойнаго распада*. Палочка въ крови и костномъ мозгу.

Голубь № 2. Въ брюшину 2,0 к. с. однодневной бульонной культуры. Паль въ тотъ же день. Вскрытїе: гиперемія легкихъ съ точечными кровозлияніями въ ткань ихъ, костный мозгъ неравномерно бурокраснаго цвѣта, мѣстами *съ тойнымъ распадомъ вещества*. Палочка въ крови и костномъ мозгу.

Крыса бѣлая № 1. Въ брюшину 2,0 к. с. однодневной бульонной культуры. Пала на 2 день. Вскрытїе: гиперемія легкихъ, селезенки и печени; костный мозгъ темнокраснаго цвѣта. Палочка въ крови, селезенкѣ и костномъ мозгу.

Кошка № 1. Въ кровь яремной вены (подъ хлороформнымъ наркозомъ) 6,0 к. с. однодневной бульонной культуры. Рава зажила первымъ натяженіемъ. Осталась жива.

## Выводы.

Приведенные опыты показываютъ, что палочка Генке патогенна для животныхъ и обладаетъ довольно значительной степенью вирулентности. Дозы 0,6—1,5 к. с. бульонной культуры смертельны для кроликовъ, щенятъ и молодыхъ козъ при введенїи заразы въ кровь; 0,3 к.с. культуры убиваетъ мышей при инъекціи культуры въ полость брюшины; такія крупныя животныя, какъ взрослые коза и баранъ, погибли при инъекціи въ кровь 5,0 к. с. Особнякомъ стоитъ и, повидимому, нечувствительной къ палочкѣ является кошка, получившая въ кровь 6,0 к. с. той же культуры, которая убила кролика № 15 въ количествѣ 1,0 к. с., голубя № 1, барана № 2 и козу № 2. Инъекціи культуры въ брюшину (кролики №№ 26 и 27) и въ

костный мозг (№ 11) также смертельна. Разница в вирулентности культур, развивавшихся аэробно и анаэробно, по-видимому, нет (№№ 16, 17, 18 и 19). Следует здесь же отметить, что в старых агаровых культурах и при продолжительных перевивках на МПБ без проведения через организм животного вирулентность палочки ослабевала настолько, что 3,0 к. с. на 1000,0 веса не убивала кролика. Для усиления культуры приходилось проводить ее через ряд животных при помощи инъекции больших доз бульонной разводки.

Данные вскрытия павших от заражения животных убивают, что палочка не вызывает нагноительных процессов во внутренних органах; ни у одного из опытных животных не было констатировано и поражений суставов, хотя при вскрытии на это было обращено особенное внимание. Одним из наиболее постоянных патологических изменений органов являлась гиперемия их, выражавшаяся тем рвче, чем больше доза инъецированной культуры и чем раньше погибало животное. Нередко, в случаях тяжелой инфекции, наблюдались кровоизлияния в ткань легких, в оболочки сердца и в брюшину; то они имеют вид точечных, то занимают довольно обширные области.

Что касается изменений в костном мозгу и костях, то они тем рвче выражены, чем дольше жило животное. В начальной стадии процесса поражение обнаруживается лишь гиперемией юкстаэпифизарных участков костей и костного мозга, неравномерность окраски которого придает ему мраморный вид. В последующем период гиперемия костей соединяется с шероховатостью их по поверхности; мраморный вид костного мозга, благодаря образованию гнзды сраго цвта на темнокрасном фон, выступает рвче. В дальнейшем течении обнаруживается бургистая припухлость костей вдоль эпифизов и плотное сращение их с надкостницей; окраска принимает синеагровый оттенок; в костном мозгу появляются гнзда распада, пропитанного гномом. Наконец, в более позднем период кости истончаются,

приобретают хрупкость, на границах с эпифизом разлагаются кариезные процессы, образующие дефекты в форме отверстий, проникающих в костно-мозговую каналь; нередко, благодаря разрушению связи диафиза с эпифизом, последний совершенно отделяется; костный мозг в это время представляется измененным по всей длине канала, в области же кариезного процесса имеет вид кровависто-гнойного распада или студнеобразной массы до буро-красного, то сраго цвта.

В двух случаях (кролики №№ 6 и 7) между инфекцией и смертью животных прошло сравнительно много времени. Интересно, что здесь процесс не ограничился юкстаэпифизарными участками, а перешел на диафизы, которые оказались значительно утолщенными, бургистыми, окрашенными в желтоватый, придающий характер безжизненности, оттенок.

Во всех опытах, где смерть наступала вскоре после заражения, как в микроскопических препаратах, так и в прививках удавалось обнаружить присутствие палочки в крови, органах и костном мозгу. Раньше всего палочка исчезает из крови и дольше всего держится в костном мозгу; относительно продолжительности времени, которое палочка остается в кровообращении, органах и костном мозгу точно определенного ничего установить не удается и, по-видимому, здесь имеет значение индивидуальность животного, степень вирулентности культуры, количество взятого для заражения материала. Однако, как вышеприведенные, так и дальнейшие опыты показали, что из крови палочка исчезает, по большей части, на 6—8 день.

Сравнивая полученную мною картину патологических изменений с описанную Генке, нельзя не обратить внимания, что, в отличие от него, я чаще находил гиперемии внутренних органов и, особенно, легких, сопровождающуюся точечными, а иногда и довольно обширными кровоизлияниями в ткань их; нередко, также, приходилось наблюдать геморагии в сердечную и брюшинную оболочки, на что нет

указаний въ протоколахъ вскрытія Генке. Что касается пораженій костей и костнаго мозга, то результаты моихъ опытовъ зараженія животныхъ палочкой вполне согласуются съ данными, приведенными Генке къ заключенію, что «палочка есть микробъ, обладающій специфическимъ дѣйствіемъ на кости и вызывающій глубокія пораженія ихъ».

## Вліяніе токсиновъ палочки Генке на организмъ животныхъ.

### Краткій историческій очеркъ \*).

Первыя изслѣдованія объ образованіи въ различныхъ органическихъ средахъ ядовитыхъ для человѣка и животныхъ веществъ относятся ко второй половинѣ XVIII вѣка, когда Seybert, вводя въ кровь животныхъ гніющую кровяную сывотку, гной и настой гніющего мяса, вызывалъ отравленіе, сопровождавшееся рвотой, конвульсіями и прогрессирующей слабостью. Изслѣдованія были продолжены, въ особенности, Gaspard'омъ и затѣмъ подтверждены Magendie, Dupuis и др. Stich указалъ на ядовитость экскрементовъ одного вида животнаго для другого. Panum въ 1874 году, вводя фильтраты гніющихъ жидкостей, доказалъ, что ядовитость зависитъ отъ химическихъ ядовъ, которые имъ получены посредствомъ выпариванія и въ сухомъ видѣ. Работу въ этомъ направленіи продолжали Henner и Schweninger, Weidenbaum, A. Schmidt и др., подтвердившіе химическую природу гнілостныхъ ядовъ. Въ 1868 году Bergmann и Schmiedeberg получили въ кристал-

\*) Литература о токсинахъ разрослась до такихъ размѣровъ, что подробное изложеніе ея составило бы особый обширный трудъ. Не имѣя возможности и не задаваясь цѣлью въ настоящей работѣ исчерпать все сочиненія, трактующія о токсинахъ, я ограничиваюсь весьма краткимъ историческимъ очеркомъ. Посебій для ознакомленія съ вопросомъ о бактерійныхъ ядахъ и для составленія очерка служили сочиненія и руководства Габричевскаго <sup>34</sup>, Тамалѣи <sup>35</sup>, Gamaleia <sup>36</sup>, Günther'a <sup>37</sup>, Kolle und Hetsch'a <sup>38</sup>, Kolle und Wassermann'a <sup>39</sup>, Id. <sup>40</sup>, Меникова <sup>41</sup>, Подвысоцкаго <sup>42</sup>, Репрена <sup>43</sup>, Щербачева <sup>44</sup> и Реальная Энциклопедія Мед. Наукъ <sup>45</sup>.

лическомъ видѣ ядъ, который назвали сепсиномъ; введеніе его въ организмъ животнаго вызывало рвоту, кровавый поносъ и смерть. Изслѣдованія M. Ficher'a и Bergman'a показали, что сепсинъ не является универсальнымъ ядомъ гніенія, и вскорѣ убѣдили, что при гнілостныхъ процессахъ развиваются разнообразныя по химическому составу и дѣйствию на животный организмъ яды. Вопросъ о происхожденіи ихъ затрогивался мало; возможность продукціи ихъ бактеріями отвергалась. Однако, разнообразіе патологическихъ явленій и анатомическихъ измѣненій въ органахъ при различныхъ способахъ введенія гнілостныхъ жидкостей, съ одной стороны, и непостоянство ихъ ядовитости, съ другой, возбуждали вопросъ о причинахъ этихъ явленій. Открытіе школой контагионистовъ (Davaine'омъ, Pasteur'омъ, Koch'омъ) микроорганизмовъ, какъ возбудителей болѣзней, проложило пути къ объясненію этихъ явленій. Введеніе Weigert'омъ и Ehrlich'омъ различныхъ методовъ окраски микроорганизмовъ, усовершенствованіе микроскопа и способовъ культивированія микробовъ дало возможность изученія ихъ морфологическихъ особенностей, а установленіе экспериментовъ на животныхъ привело къ открытію разнообразія патогенныхъ свойствъ ихъ. Между тѣмъ, изслѣдованіе химическаго состава гнілостныхъ ядовъ продолжалось, и въ 1881 г. Selmi описалъ добытый имъ ядъ, названный птоманномъ. Птоманны были выдѣланы Selmi изъ свѣжаго трупа, изъ гніющихъ бѣловыхъ веществъ, изъ мочи лихорадящихъ тифозныхъ больныхъ, пневмониковъ и столбнячныхъ. Благодаря дальнѣйшимъ изслѣдованіямъ въ этомъ направленіи, былъ выдѣленъ цѣлый рядъ новыхъ птоманновъ (Morrigia e Battistini, Rorsch und Fassbender, Bruardel, Nencki, Gautier, Пашутинъ и др.). Brieger первый занялся изученіемъ птоманновъ, вырабатываемыхъ патогенными микроорганизмами, и открылъ ихъ присутствіе въ культурахъ b. tetani и въ тетанизированныхъ мышцахъ; птоманны вызывали у животныхъ характерныя для столбняка судороги. Roux и Yersin нашли, что фильтратъ бульонной культуры открытой Löffler'омъ дифтерійной палочки обладаетъ ядовитыми свойствами и при введеніи

въ организмъ животнаго вызываетъ дифтерійные параличи, что было подтверждено Löffler'омъ и другими изслѣдователями. Brieger назвалъ ядовитыя вещества, вырабатываемыя микроорганизмами,—токсинами. Результаты изслѣдованій Brieger'a, Roux и Yersin'a указали пути для дальнѣйшихъ работъ, благодаря которымъ установлено, что всѣ виды микроорганизмовъ вырабатываютъ синтетически токсины. Одни изъ микробовъ выделяютъ эти токсины въ окружающую ихъ среду при жизни, другіе заключаютъ ихъ въ своихъ тѣлахъ (эндотоксины), по разрушеніи которыхъ освобождаются и токсины. Яды, вырабатываемые бактеріями, характерны тѣмъ, что при введеніи въ организмъ животныхъ, они вызываютъ такія же болѣзненные явленія, какія и инфекция микроорганизмомъ, ихъ продуцировавшимъ. Химическая природа токсиновъ до сихъ поръ не установлена окончательно и представляется весьма сложной и состоящей изъ нѣсколькихъ химическихъ группъ. Въ виду этого не существуетъ и точнаго и вполне исчерпывающаго опредѣленія самаго понятія «токсинъ».

Что касается токсиновъ, вырабатываемыхъ находимыми при остеомиелитѣ видами микроорганизмовъ, то мнѣ не удалось въ рассмотренной мною литературѣ найти указанія, чтобы вызываемое инъекціей ихъ заболѣваніе животныхъ сопровождалось, хотя бы похожими на остеомиелитическія, пораженіями костнаго мозга, и, тѣмъ болѣе, разрушеніемъ костей.

#### Техника полученія токсина палочки Генке.

Для полученія токсина, вырабатываемаго палочкой Генке, мною былъ примѣненъ методъ фильтраціи бульонныхъ культуръ черезъ свѣчу Chamberland'a. Приготовленіе токсина велось слѣдующимъ образомъ. Въ колбу съ 200—500 к. с. стерильнаго МПБ дѣлалась прививка палочки, проверенной бактеріоскопически, характеромъ роста на разныхъ питательныхъ средахъ и разливкою на пластинки. Для предупрежденія загрязненія прививка производилась въ предварительномъ орошенномъ пульверизаціей 2% растворомъ ас. carbolici стеклянномъ шкафу. Рядъ колбъ съ свѣжепривитымъ матеріаломъ

помѣщался въ термостатѣ, гдѣ при  $t^{\circ}$  37,5 оставался въ теченіе 1—8 недѣль. По прошествіи опредѣленнаго времени колбы вынимались. Послѣ того какъ развившіяся въ нихъ культуры вновь были проверены микроскопическими окрашенными препаратами и перевикмами на МПА и МПЖ, МПБ профильтровывался черезъ стерильную свѣчу Chamberland'a, откуда фильтратъ разливался по стерильнымъ пробиркамъ въ количествѣ 10—20 к. с. Для проверки стерильности фильтрата пробирки помѣщались на сутки въ термостатъ; кромѣ того изъ него дѣлались прививки на свѣжій МПБ. Иногда фильтратъ оказывался недостаточно прозрачнымъ или въ немъ черезъ сутки появлялась муть; разумѣется, пробирки съ сомнительной чистоты содержимымъ уничтожались, а для опытовъ служилъ матеріалъ, въ чистотѣ котораго была полная увѣренность. Инъекція полученнаго фильтрата животнымъ велась при соблюденіи обычныхъ для этого правилъ антисептики и предосторожности противъ загрязненія матеріала. Изъ поставленныхъ мною опытовъ, число которыхъ превышало 60, привожу слѣдующіе.

#### Серія вторая.

Кроликъ № 28. Вѣсъ 1620 гм. Инъецировано въ кровь 1,0 к. с. фильтрата 4-хъ недѣльной культуры. Высшая  $t^{\circ}$  39,2. Поносъ. Паль на 4 день при вѣсѣ 1360. Вскрытіе: точечныя кровоизліянія въ легочной плеврѣ, въ наружной сердечной оболочкѣ, особенно сердечныхъ ушковъ; кровоизліянія въ ткань переднихъ долей легкихъ; въ сердцѣ и крупныхъ сосудахъ кровь жидкая, лакового вида; органы брюшной полости полнокровны; капростазъ; костный мозгъ сильно гиперемированъ, *мраморнаго вида*. Прививка изъ органовъ, крови и костнаго мозга дала отрицательные результаты.

Кроликъ № 29. Вѣсъ 977 гм. Въ кровь 1,0 к. с. того же фильтрата. Въ теченіе слѣдующихъ двухъ дней поносъ. Высшая  $t^{\circ}$  40,0. Паль на 8 день при вѣсѣ 815. Вскрытіе: кровоизліянія въ правой плеврѣ; печень и селезенка полнокровны; на границахъ корковаго и мозгового вещества почечъ точечныя кровоизліянія; юбстаэнифизарные участки бедренныхъ костей *блѣдно-желтоватаго цвѣта*; нижнія *эпифизы* легко *отломались* отъ диафизовъ; костный мозгъ дѣлъ гиперемированъ, *миснами въ состояніи гнойнаго распада*. Палочка въ крови и органахъ не найдена.

Кролик № 30. Вѣсъ 693 гм. Въ кровь 2,5 к. с. того же филътра. Высшая <sup>10</sup> 39,5. Паль на 3 день при вѣсѣ 610. Вскрытіе: точечныя кровоизліанія въ наружной оболочкѣ сердца, остальные органы безъ особыхъ измѣненій; костный мозгъ *гиперемированъ*, *мѣстами сырою цвѣта, разжиженъ*. Прививка дала отрицательные результаты.

Кролик № 31. Вѣсъ 1055 гм. Въ кровь 8,0 к. с. 4-недѣльнаго филътра. Паль на 10 день. Вскрытіе: гиперемія легкихъ; у края лѣвой верхушки участокъ темнокраснаго цвѣта, не тонущій въ водѣ; въ сердцѣ кровь жидкая, лакового вида; *кости блѣдны*; костный мозгъ *блѣденъ, сыроватаго цвѣта, желатинообразенъ*. Кровь и органы стерильны.

Кролик № 32. Вѣсъ 982 гм. Въ кровь 7,0 к. с. 6 дневнаго филътра. Поносъ. Паль на 10 день при вѣсѣ 708. Вскрытіе: гиперемія легкихъ; сосуды сердца сильно расширены; кровь въ сердцѣ и крупныхъ сосудахъ жидкая, лакового вида; печень и селезенка полнокровны; нижніе юктаэпифизарные участки бедренныхъ костей *гиперемированы*; нижніе *эпифизы* обѣихъ бедренныхъ костей *отдѣлены*; костный мозгъ плотной консистенціи, *мраморнаго вида*; одні участки его почти *блѣдо*, другіе *грязнаго желтокраснаго или сиробураго цвѣта*. Кровь, органы и костный мозгъ стерильны.

Кролик № 33. Вѣсъ 1218 гм. свѣжаго 4-хъ дневнаго филътра. Въ кровь 9,0 к. с. Паль черезъ 2 дня. Вскрытіе: незначительная гиперемія легкихъ; точечныя кровоизліанія по поверхности ихъ и въ наружной оболочкѣ сердца; въ сердцѣ кровь жидкая, лакового вида; полнокровіе печени; костный мозгъ *сильно гиперемированъ*. Кровь и органы стерильны.

Кролик № 34. Вѣсъ 1545 г. Въ кровь 12,0 к. с. 2 дневнаго филътра. Паль на 4 день. Вскрытіе: гиперемія легкихъ, особенно по краямъ; два довольно обширныхъ кровоизліанія въ ткань ихъ; кровь въ сердцѣ и сосудахъ жидкая; печень полнокровна; костный мозгъ *сильно гиперемированъ*. Палочки нигдѣ не найдены.

Кролик № 35. Вѣсъ 1371. Въ цѣлкахъ имунизациі инъецировано въ кровь 0,8 к. с. 2-недѣльнаго филътра. Упалъ въ вѣсѣ до 1145, послѣ чего вернулся въ первоначальному вѣсу. На 19 день инъекція въ кровь 1,0 к. с. того же филътра; черезъ 15 дней 2,0 к. с.; черезъ 15 дней 2,5 к. с. 4-хъ-недѣльнаго филътра; черезъ 30 дней при вѣсѣ 1280 — инъекція въ кровь 3,0 к. с. того же филътра. Паль въ тотъ же день. Вскрытіе: легкія гиперемированы; точечныя кровоизліанія въ плеврѣ и въ наружной оболочкѣ сердца; кровь въ послѣднемъ жидкая; обѣ бедренныя кости въ юктаэпифизарныхъ участкахъ *сильно гиперемированы, шероховаты*; костный мозгъ *бурокраснаго цвѣта, желатинообразенъ*. Палочки нигдѣ не найдены.

Кролик № 36. Вѣсъ 997 гм. Въ кровь 0,6 к. с. 4-недѣльнаго филътра. Потерялъ въ вѣсѣ 60. Въ дальнѣйшемъ веденъ въ цѣлкахъ

имунизациі. Въ теченіе 132 дней сдѣлано 8 инъекцій въ общемъ количествѣ 18,1 к. с. филътра; высшая послѣдняя доза 3,5 к. с. Сталъ падать въ вѣсѣ (съ 1045 до 790); <sup>10</sup> 39,5; хромаетъ на заднія ноги. Черезъ 11 дней послѣ инъекціи убитъ. Вскрытіе: незначительная гиперемія легкихъ; кровоизліаніе въ задней правой доль; обѣ бедренныя кости въ нижнихъ юктаэпифизарныхъ областяхъ *шероховаты, изъедены дефектами, хрупки*; костный мозгъ у верхнихъ эпифизовъ бедренныхъ костей *блѣденъ*, у нижнихъ — *гиперемированъ, студенистаго вида*. Палочки нигдѣ не найдены.

Кролик № 37. Вѣсъ 1235 гм. Въ кровь 7,5 к. с. трехнедѣльнаго, ослабленнаго стояніемъ филътра. Слѣдующія три инъекціи въ брюшину въ общемъ въ количествѣ 20,0 к. с. Паль черезъ 20 дней послѣ введенія въ брюшину 11,0 к. с. того же филътра. Вскрытіе: въ легкихъ слѣды бывшихъ небольшихъ кровоизліаній по краю; въ полости лѣвой плевры довольно большой кровяной сгустокъ; гиперемія брюшины; бедренныя кости *жсерклены, утолщены въ діафизахъ, гиперемированы, шероховаты* въ нижнихъ юктаэпифизарныхъ участкахъ. Костный мозгъ *разжиженъ, грязнобураго цвѣта*. Палочка не найдена.

Кролик № 38. Вѣсъ 750 гм. Въ кровь 3,0 к. с. 10-недѣльнаго филътра. Потерялъ въ вѣсѣ 45,0 гр., затѣмъ достигъ черезъ 13 дней послѣ инъекціи вѣса 832. Введено въ кровь 6,5 четырехнедѣльнаго филътра. Паль на 5 день при вѣсѣ 564,0 грм. Вскрытіе: гиперемія и дольчатая кровоизліанія въ легкихъ; полнокровіе печени и селезенки; *рѣзкая гиперемія* костнаго мозга, *мраморный видъ его*.

Кролик № 39. Вѣсъ 1283 гм. Въ кровь 5,0 четырехмѣсячнаго филътра. Вѣсъ упалъ до 1237 на 4-й день. На 18 день по достиженіи 1299 гм. инъецировано въ кровь 10,0 к. с. однедѣльнаго свѣжаго филътра. Паль черезъ 12 часовъ. Вскрытіе: точечныя кровоизліанія въ легочную плевру; кровоизліанія въ ткань легкаго, дольки котораго мѣстами темнокраснаго цвѣта, проходимы для воздуха, не тонутъ въ водѣ; органы брюшной полости полнокровны; обширныя кровоизліанія въ брюшину толстыхъ кишекъ и пристѣночную; точечныя кровоизліанія въ брюшину тонкихъ кишекъ; правая бедренная кость въ нижнемъ юктаэпифизарномъ участкѣ *синевараго цвѣта*; костный мозгъ *сильно гиперемированъ, разжиженъ*. Палочки нигдѣ нѣтъ.

Кролик № 40. Вѣсъ 1189 гм. Въ кровь 9,6 к. с. 4-мѣсячнаго филътра. Упалъ въ вѣсѣ до 1115, но оправился и, когда достигъ вѣса 1435, получилъ въ кровь 8,5 к. с. двухнедѣльнаго филътра. Паль черезъ 4—5 часовъ. Вскрытіе: точечныя кровоизліанія въ легочную плевру; кровоизліанія въ ткань легкихъ; рѣзкая гиперемія висцеральной и париетальной брюшины съ кровоизліаніями въ ней; костный мозгъ *бурокраснаго цвѣта*.

**Кролинь № 41.** Вѣсъ 1329 гтм. Въ кровь 10,6 к. с. недѣльнаго фильтра. Упала въ вѣсъ до 1135, затѣмъ оправилась. Черезъ 23 дня при вѣсѣ 1362 гтм. инъцировано 7,5 к. с. 2 недѣльнаго фильтра. Пала на 3 день. Вскрытіе дало приблизительно ту же картину, что и № 40.

**Кролинь № 42.** Вѣсъ 1030 гтм. Въ кровь 8,0 к. с. 4 дневнаго фильтра. Черезъ 20 дней 9,0 к. с. того же фильтра. Пала черезъ 4 дня. Вскрытіе: правое легкое гиперемировано; на краю его небольшое кровоизліаніе; въ сердцѣ кровь жидкая, лакового вида; брюшные органы полнокровны; бедренныя кости въ юктаэпифизарныхъ участкахъ *сильно гиперемированы, шероховаты; костный мозгъ темнокраснаго цвѣта, около эпифизовъ, разжиженъ строватыми нгъздами иойнаго распада.* Палочка найдена.

**Кролинь № 43.** Вѣсъ 778 гтм. Въ брюшину 8,0 к. с. 4 недѣльнаго фильтра. Упала въ вѣсъ до 660 гт., затѣмъ оправилась. Въ теченіе послѣдующихъ 112 дней пользованъ фильтратомъ въ цѣляхъ иммунизации. Пала черезъ два дня послѣ послѣдней инъекціи 4,0 к. с. того же фильтра въ кровь. Вскрытіе: гиперемія легкиихъ съ кровоизліаніями въ ткань ихъ; печень дряблая; кости *истончены хрупки; костный мозгъ у эпифизовъ бурокраснаго цвѣта съ строватыми нгъздами распада.* Прививка дала отрицательный результатъ.

**Кролинь № 44.** Подъ кожу 6,75 к. с. свѣжаго 4 недѣльнаго фильтра. Упала въ вѣсъ съ 2100 гтм. до 1832 гт., затѣмъ оправилась.

**Кролинь № 45.** Вѣсъ 1115 гтм. Въ кровь 8,0 к. с. четырехнедѣльнаго фильтра, ослабленнаго двухдѣтнымъ стояніемъ. Здорова. Вѣсъ черезъ 4 дня 1170, черезъ 6 дней 1180 гтм.

**Кролинь № 46.** Вѣсъ 1025 гтм. Въ кровь 12,0 к. с. стерильнаго МПБ. Здорова.

**Кролинь № 47.** Вѣсъ 1490 гтм. Въ кровь 5,0 к. с. стерильнаго МПБ. Здорова.

**Кролинь № 48.** Вѣсъ 972 гтм. Въ кровь 10,0 к. с. стерильнаго МПБ. Здорова.

Вскрытіе кроликовъ №№ 44, 45, 46 дало отрицательные результаты.  
**Козлинь № 1.** Четырехмѣсячный. Въ кровь 2,5 к. с. свѣжаго 4 недѣльнаго фильтра. Пала черезъ 6—8 часовъ. Вскрытіе: точечныя кровоизліанія въ плеврѣ и наружной оболочкѣ сердца; легкія сильно гиперемированы; на разрѣзѣ ткань полнокровна, мраморнаго вида; остальные органы не измѣнены.

**Коза № 3.** Подъ кожу 2,0 к. с. свѣжаго 4 недѣльнаго фильтра. Пала черезъ нѣсколько (10—17) часовъ. Вскрытіе: точечныя кровоизліанія въ плеврѣ и наружной оболочкѣ сердца; легкія не измѣнены; вадутіе кишекъ и желудка; въ правомъ сердцѣ кровь полужидкая; остальные органы не измѣнены.

**Собака-щенокъ, сука № 4.** Вѣсъ 2875 гт. Въ кровь 20,0 к. с. ослабленнаго продолжительнымъ стояніемъ двухдневнаго фильтра.

Пала на 3 день. Вскрытіе: рѣзкая гиперемія легкиихъ съ кровоизліаніями въ ткань; гиперемія брюшины; печень и почки баѣны; *костный мозгъ сильно гиперемированъ.*

**Морская свинка № 1.** Вѣсъ 493 гтм. Подъ кожу 2,0 к. с. 4 недѣльнаго фильтра. Упала въ вѣсъ до 377 гтм., затѣмъ оправилась\*).

**Морская свинка № 2.** Вѣсъ 567 гтм. Подъ кожу 3,0 к. с. того же фильтра. Здорова.

**Морская свинка № 3.** Вѣсъ 520 гтм. Въ брюшину 1,5 к. с. того же фильтра. Упала въ вѣсъ до 480 гтм., затѣмъ оправилась.

**Морская свинка № 4.** Въ кровь 1,5 к. с. 2 недѣльнаго фильтра черезъ времн. вену съ послѣдующей перевязкой послѣдней. Упала въ вѣсъ съ 650 до 474 гтм., затѣмъ оправилась.

**Бѣлая крыса № 1.** Подъ кожу 2,5 к. с. 4 недѣльнаго фильтра. Здорова.

**Бѣлая крыса № 2.** Въ брюшину 1,0 к. с. того же фильтра. Здорова.

**Бѣлая мышь № 5.** Подъ кожу 2,0 к. с. } того же фильтра. Въ теченіе сутокъ болыны, лежатъ;

**Бѣлая мышь № 6.** Подъ кожу 2,5 к. с. } затѣмъ оправилась.

**Бѣлая мышь № 7.** Въ брюшину 0,5 к. с. } затѣмъ оправилась.

**Бѣлая мышь № 8.** Въ брюшину 1,0 к. с. того же фильтра. Пала въ тотъ же день. Вскрытіе: гиперемія легкиихъ и брюшины.

**Бѣлая мышь № 9.** Въ брюшину 1,0 к. с. того же фильтра. Здорова.

**Бѣлая мышь № 10 и № 11.** Въ брюшину 1,5 к. с. того же фильтра. Оѣзъ пали. Вскрытіе: тѣ же явленія, что и № 8.

## В ы в о д ы.

Изъ второй серіи опытовъ видно, что введеніе въ организмъ фильтра бульонной культуры палочки Генке не только вызываетъ заболѣваніе животныхъ, но нерѣдко оказывается смертельнымъ для нихъ. Такимъ образомъ, не подлежитъ сомнѣнію, что въ МПБ развиваются ядовитыя для животнаго организма вещества, являющіяся результатомъ жизнедѣятельности палочки, т. е. что палочка выдѣляетъ въ питательную среду, на которой культивируется, токсинъ. Хотя большая часть опытовъ была произведена съ введеніемъ фильтратовъ культури въ кровообращеніе, однако тѣ немногіе изъ нихъ, гдѣ токсинъ вводился въ брюшину и подкожно, показываютъ, что и при такихъ способахъ инъекціи онъ вызываетъ заболѣ-

\*) Морскія свинки и б. крысы были пользованы тѣмъ же фильтратомъ, что и кролики №№ 28, 29 и 30 и одновременно съ послѣдними.

вание животного (кролики №№ 43 и 47; мыши №№ 5, 6 и 7) и даже приводит къ смертельному исходу.

Наименьшей смертельной дозой имѣвшегося въ моемъ распоряженіи фильтрата была 1,0 к. с., т. е. 0,6 на 1000,0 гр. вѣса для кролика и мѣше 0,4 к. с. на кило вѣса козы. Морскія свинки и бѣлыя крысы оказались очень мало чувствительными къ токсину, и введение 1,5 к. с. фильтрата въ кровь морской свинки № 4 сопровождалось только паденіемъ въ вѣсѣ и недомоганіемъ, тогда какъ кролики №№ 28 и 29 погибли отъ инъекціи 1,0 к. с. того же фильтрата.

Какъ показываетъ опытъ съ кроликомъ № 34, уже въ фильтратѣ 2 дневной культуры имѣется достаточное количество токсина, чтобы убить, правда, въ большой дозѣ, кролика. При болѣе продолжительномъ культивированіи палочки происходятъ нарастаніе ядовитыхъ свойствъ фильтратовъ (кролики №№ 33 и 42); наибольшей токсичности они достигаютъ, повидимому, въ 4 недѣльныхъ культурахъ (кролики №№ 28, 29 и др.). Въ дальнѣйшемъ ядовитость культуръ не только не повышается, но падаетъ, такъ что введение 3,0—10,0 куб. с. фильтрата 10 недѣльной и 4 мѣсячной культуръ сопровождается лишь незначительнымъ паденіемъ въ вѣсѣ (кролики №№ 38—41). Равнымъ образомъ, фильтраты 3—4 недѣльныхъ культуръ, обладающіе первоначально относительно высокой токсичностью, при продолжительномъ стояніи постепенно падаютъ въ своей ядовитости и, въ концѣ концовъ, совершенно утрачиваютъ ее (кролики №№ 37 и 48).

Заболѣванія животныхъ выражались при жизни повышеніемъ тѣ температуры, отвращеніемъ къ ѣдѣ, неподвижностью, иногда поносами, паденіемъ вѣса тѣла, нарастающей общей слабостью. Смерть наступала на 1—20 день.

Изъ результатовъ вскрытія павшихъ послѣ инъекціи токсиновъ животныхъ видно, что самымъ обычнымъ является пораженіе легкихъ, которыя почти всегда представляются въ большей или меньшей степени гиперемизированными; нерѣдко замѣчаются точечныя кровоизліянія въ легочную и пристѣлочную плевру и болѣе обширныя кровоизліянія въ ткань

легкого, иногда обнимающія участки величиной съ булавочную головку, иногда же захватывающія большую часть доли легкого; ткань при этомъ на разрѣзѣ представляется полнокровною, содержащей пузырьки воздуха, не тонетъ въ водѣ. Точечныя кровоизліянія довольно часто отмѣчаются на наружной и, рѣзѣ, внутренней оболочкѣ сердца. Обращаетъ на себя вниманіе лаковый видъ содержащейся въ сердцѣ и крупныхъ сосудахъ жидкой крови. Паренхиматозные органы брюшной полости обычно полнокровны. Нерѣдко наблюдался геморрагическій перитонитъ и обширныя кровоизліянія въ простѣлочной брюшинѣ. Измѣненія въ костномъ мозгу постоянны и вначалѣ выражаются болѣе или менѣе сильной гипереміей его; въ дальнѣйшемъ замѣчается частичное разжиженіе костнаго мозга; въ немъ появляются участки сѣроватаго, желтоватаго и буроаго цвѣта; консистенція его принимаетъ видъ желатини. Процессъ въ костяхъ начинается съ гипереміи въ юктаэпифизарныхъ участкахъ, гдѣ позднѣе появляется шероховатость и бугристость; на границѣ діафизовъ съ эпифизами образуются дефекты кости, проникающіе въ костномозговую каналъ; иногда разрушеніе костей доходитъ до полного отдѣленія эпифизовъ. Въ затяжныхъ случаяхъ измѣненію подвергаются и діафизы; поверхность ихъ дѣлается бугристой, шероховатой; иногда кость представляется утолщенной и искривленной; наружная окраска принимаетъ сѣроватый или буроватый оттѣнокъ. Прививки изъ органовъ, крови и костнаго мозга, равно какъ и микроскопическіе окрашенные препараты показывали отсутствіе микроорганизмовъ въ нихъ.

Такъ какъ контрольные опыты съ введеніемъ въ кровь до 12,0 к. с. стерильнаго МПБ. во всѣхъ случаяхъ дали одинаковые отрицательные результаты (кролики №№ 44, 45, 46), то съ полнымъ правомъ можно утверждать, что всѣ измѣненія въ организмѣ остальныхъ опытныхъ животныхъ слѣдуетъ отнести на счетъ вырабатываемаго палочкой Генке растворимаго токсина. Сопоставляя и сравнивая данныя вскрытія животныхъ, павшихъ послѣ введения бульонной культуры и фильтрата, нельзя не замѣтить, что большая часть пораженій

находитъ себѣ мѣсто какъ при инфекціи, такъ и инъекціи токсина. Особенно важное значеніе имѣетъ то обстоятельство, что токсинъ можетъ вызвать глубокія и рѣзкія пораженія костнаго мозга и костей, аналогичныя находимымъ при зараженіи животныхъ культурой палочки.

## Гемолитическія свойства токсиновъ палочки Генке.

### Обзоръ литературы о гемолизинахъ.

При вскрытіи животныхъ, павшихъ послѣ введенія какъ бульонной культуры палочки Генке, такъ и фильтратовъ, неоднократно приходилось наблюдать присутствіе въ сердцахъ и крупныхъ сосудахъ жидкой, имѣвшей видъ лаковой крови. Относительная частота такого измѣненія крови дала мнѣ основаніе заняться выясненіемъ причинъ ея происхожденія.

Сущность «лаковой крови», какъ извѣстно, состоитъ въ томъ, что содержащійся въ красныхъ кровяныхъ шарикахъ гемоглобинъ покидаетъ стromу, переходитъ въ кровяную плазму и, растворяясь въ ней, дѣлаетъ кровь прозрачною.

Причинами растворенія кр. кровяныхъ тѣлецъ, какъ это установлено многочисленными изслѣдованіями, могутъ быть весьма разнообразныя физическія и химическія вліянія. Къ первымъ принадлежатъ: нагрѣваніе до 60° (Schultze) замораживаніе и оттаиваніе, пропусканіе электрическихъ искръ (Rollet) постоянного и прерывистаго тока. Къ химическимъ агентамъ относятся: вода, крѣпкіе растворы кислотъ, растворы щелочей, пары эфира (Wittich, Hermann), хлороформа (Schottmann, Bettcher и др.), алкоголя (Kneitinge), соли въ порошкообразномъ видѣ (Н. Ковалевскій, Bursy) и т. д. Насыщеніе углекислотою, окисью углерода, равно какъ лишеніе крови содержащихся въ ней газовъ способствуетъ растворенію кровяныхъ тѣлецъ. Сверхъ того, найденъ цѣлый рядъ специфическихъ кровяныхъ ядовъ, растворяющихъ гемоглобинъ и способствующихъ выходу его въ плазму; сюда принадлежатъ

абринъ, рицинъ, кротинъ, ядъ змѣй, пчелъ и др. Вещества, вырабатываемыя животнымъ организмомъ, какъ желчь (Platner, Küne) и мочевины (Kölliker, Боткинъ) также вызываютъ явленія гемолиза \*).

Изслѣдованія Panum'a, Ponfick'a \*) и особенно Landois <sup>79</sup> было впервые установлено, что красные кровяные шарики растворяются и въ сывороткѣ инородной крови; такъ, сыворотка крови собаки въ самое короткое время гемолизируетъ кровяныя тѣльца кролика. Въ послѣднее время разработкѣ вопроса объ условіяхъ растворенія красныхъ кровяныхъ шариковъ подлѣ вліяніемъ сыворотки крови другихъ животныхъ посвящено очень много изслѣдованій, давшихъ весьма важныя теоретическія и практическія результаты.

Цикль работъ началъ Daremberg'омъ \*\*) въ 1891 году. Онъ первый указалъ на взаимное отношеніе бактерицидныхъ и гемолитическихъ свойствъ кровяной сыворотки. Опыты его показали, что сыворотка теряетъ свою гемолитическую силу при нагрѣваніи до 50°—60° въ продолженіе ½ часа, что было уже установлено Nuttal'емъ \*\*\*) для бактерицидныхъ началъ сыворотки. Къ тѣмъ же выводамъ пришелъ и Buchner \*\*), которому принадлежитъ заслуга, что онъ привлекъ вниманіе изслѣдователей на значеніе литическихъ свойствъ соковъ организма. Имъ найдено, что optimum температуры для гемолитическаго процесса есть 35°—40°, съ другой стороны, при 0°—гемолизъ не происходитъ. Buchner же предложилъ названіе «alexin» для обозначенія бактериолитическихъ и гемолизирующихъ началъ кровяной сыворотки. Belfanti e Carbone <sup>34</sup>) и одновременно Bordet <sup>52</sup> установили, что послѣ введенія въ организмъ животнаго одного вида дефебрированной крови животнаго другого вида сыворотка первая пріобрѣтаетъ въ высокой степени разрушительныя свойства по отношенію къ краснымъ шарикамъ втораго; свойства эти являются специфическими, т. е. дѣйствительными только для шариковъ того

\*) Цитир. по Landois <sup>79</sup>, Hermannу <sup>65</sup> и Репреву <sup>43</sup>, \*\*) Цитир. по Gueskine <sup>66</sup>, Montagary <sup>67</sup>, Лондону <sup>68</sup>, Репреву <sup>43</sup>, Kolle und Wassermannу <sup>40</sup>.

вида животного, кровь которого вводилась. Гемолитический процесс возможно наблюдать не только *in vivo*, но и *in vitro*. Bordet выяснил, что растворяющее кровяные шарики вещество, или гемолизин состоит из двух частей: «алексина», содержащегося в каждой нормальной кровяной сыворотке и разрушающегося от нагревания в течение 30 мин. при  $t^{\circ}$  55 и «substance sensibilatrice», вырабатываемой в сыворотке крови животного под влиянием иммунизации инодной кровью, специфичной по отношению к этой крови и выдерживающей нагревание. Роль ее сводится к тому, чтобы приготовить красные шарики, т. е. сделать их чувствительными к действию алексина. Им же указано, что недвѣтельная вслѣдствіе нагревания сыворотка иммунизированных животных восстанавливает свои гемолитическія свойства послѣ прибавленія к ней нормальной сыворотки, т. е. находящагося в ней алексина. Къ такимъ же заключениямъ пришли Ehrlich und Morgenroth<sup>61</sup>, Buchner<sup>62</sup>, Van-Dungern<sup>63</sup>, Лондонъ<sup>67</sup> и др. Разные исследователи на основаніи теоретическихъ соображеній о происхожденіи и способахъ дѣйствія веществъ, обуславливающихъ гемолизъ, предлагаютъ для нихъ свои названія. Такъ, Ehrlich и Morgenroth называютъ алексинъ «addiment'омъ» или «compliment'омъ», Мечниковъ<sup>64</sup> и его школа принимаютъ названіе «цитазы». Для «substance sensibilatrice» первые предлагаютъ названіе «immunkörper, zwischenkörper, amboceptor», Мечниковъ — «филоцитаза» и Лондонъ — «десмонъ».

Friedberger<sup>64</sup> нашелъ, что гемолитическая сила иммунной сыворотки значительно повышается и приобретаетъ болѣе строгую специфичность, если иммузировать животное малыми дозами крови другого вида; по его наблюденіямъ, предварительное или послѣдательное, довольно обильное кровопусканіе у иммунизируемыхъ животныхъ, даетъ сыворотку, въ 4 раза превышающую своей гемолитической силой сыворотку неоперированнаго животного.

Ehrlich и Morgenroth<sup>62</sup> многочисленными опытами дока-

\* Цитир. по Лондону и др.

зали существованіе множества immunkörper'овъ и complement'овъ, чѣмъ опровергаютъ мнѣніе Bordet<sup>65</sup>, признававшего одинъ «алексинъ» для всѣхъ гемолитическихъ сыворотокъ. Мечниковъ, Gengou<sup>68</sup> и Тарасевичъ<sup>107</sup> признавали двѣ группы алексиновъ: бактериолитическихъ — микроцитазы, освобождающихся при разрушеніи микрофаговъ, къ которымъ относятся крупные одноядерные элементы крови, и гемолитическихъ — макроцитазы, изъ влѣтокъ полипуклеарныхъ и полиморфно-ядерныхъ. Къ мнѣнію Эрлиха присоединяются Лондонъ и Athenius und Madsen<sup>66</sup>) и др. Послѣдніе установили, что гемолитический процессъ ускоряется въ болѣе высокой температурѣ, и нашли для него законность, заключающуюся въ томъ, что быстрота гемолиза пропорціональна квадрату крѣпости токсина, а количество растворенныхъ шариковъ пропорціонально квадрату количества прибавленнаго гемолитического яда.

Лондонъ для опредѣленія силы гемолиза предложилъ формулу, по которой *v. h.* (*vis hemolytica*) обозначается въ видѣ дроби, числитель которой показываетъ, «при какомъ отношеніи испытуемой сыворотки къ испытуемой крови наблюдается самое слабое дѣйствіе гемолизина», а знаменатель — «при какомъ минимальномъ количествѣ сыворотки наблюдается полное раствореніе красныхъ шариковъ». Испытывая *in vitro* гемолизины нормальной сыворотки разныхъ животныхъ, которые онъ предлагаетъ называть «физиологическими» въ отличіе отъ искусственныхъ, развивающихся въ сывороткѣ иммунизируемыхъ животныхъ, Лондонъ нашелъ, что отдѣльныя сыворотки содержатъ не всѣ разновидности гемолизиновъ: такъ, сыворотка крови собаки гемолизуетъ кровяные шарики всѣхъ, кромѣ кошки, видовъ бывшихъ въ опытѣ животныхъ, тогда какъ сыворотка крови голубя и курицы не гемолизуетъ крови большей части (4 изъ 6) животныхъ; съ другой стороны, и кровяные шарики разныхъ животныхъ не одинаково резистентны по отношенію къ гемолизинамъ различныхъ нормальныхъ сыворотокъ: наиболѣе стойкой является кровь собаки и кошки, наименѣе — кролика и морской свинки. Mioni<sup>96</sup>

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. phys. Chemie 1903 Bd XLIV. Цитр. по Montagar'y (l. c.).

и Шкляревич<sup>100</sup> на основании своих опытов пришли къ выводу, что не всѣ красныя шарики одной и той же крови обладают одинаковой резистентностью къ естественнымъ гемолитическимъ гемолизинамъ и болѣе стойкіе требуютъ для растворенія большаго количества гемолизина. Landau<sup>80</sup> нашелъ, что сыворотка крови кролика, обладающая, по Лондону, средней гемолитической силой, не гемолизуетъ кровяныхъ шариковъ хладнокровныхъ животныхъ, но пріобрѣтаетъ гемолитическія свойства при иммунизации кровяными шариками лягушки и черепахи; наоборотъ, сыворотка послѣднихъ растворяетъ кровь кролика. Къ тому же заключенію относительно гемолитическихъ свойствъ крови хладнокровныхъ пришелъ и Lazar<sup>81</sup>, которому удалось иммунизировать лягушку и получить специфическій гемолизинъ, состоящій изъ алксина, разрушающагося при t° 42° и immunkörpera, теряющаго свою силу при t° 55°. Гемолитическія свойства сыворотки крови многихъ хладнокровныхъ отмѣчаетъ и Noguchi<sup>100</sup>, который признаетъ въ ихъ сывороткѣ множественность гемолизиновъ. Высокія гемолитическія свойства, по изслѣдованію многихъ авторовъ (Mosso \*) Rochert et Hericourt \*\*) Ф. Чистовичъ<sup>100</sup> обнаруживаетъ сыворотка крови угля.

Въ то время, какъ выяснялись гемолитическія свойства нормальныхъ и иммунныхъ сыворонокъ, возникали вопросы о происхожденіи и природѣ ихъ и сущности гемолитическаго процесса. Не смотря на то, что они подверглись разработкѣ многихъ видныхъ изслѣдователей, предложенныя до сихъ поръ объясненія и теоріи встрѣчаютъ возраженія, если не въ дѣломъ, то въ частяхъ своихъ, или не даютъ исчерпывающаго отвѣта для разъясненія происходящихъ при гемолизѣ явленій.

Что касается физиологическихъ гемолизиновъ, то на присутствіе ихъ уже въ крови новорожденныхъ указано Halban'омъ \*\*); такимъ образомъ, несомнѣнно, что они передаются съ кровью матери. Значительно сложнѣе вопросъ объ условіяхъ происхожденія искусственныхъ гемолизиновъ. Moxter \*\*)

\*) Цитир. по Бѣлоновскому<sup>81</sup>. \*\*) Цитир. по Лондону.

и Метальниковъ получали гемолизины при введеніи сперматозоидовъ, Van Dungen \*) — послѣ инъекціи мерцательнаго эпителия и коровьяго молока. Вопросъ о томъ, какая составная часть крови вызываетъ образованіе гемолизина, рѣшенъ отрицательными результатами въ опытахъ Лондона съ введеніемъ сыворотки крови и Nolf'a<sup>101</sup> съ инъекціей гемоглобина; наоборотъ, опыты Bordet и Nolf'a съ введеніемъ стромы кровяныхъ шариковъ дали положительный результатъ. Съ этими данными не вполне согласуются изслѣдованія Steward'a<sup>106</sup>, который, впрыскивая животнымъ въ различныхъ комбинаціяхъ строму и гемоглобинсодержащую жидкость, нашелъ, что въ сывороткѣ крови при инъекціи и того, и другого вещества отдѣльно, образуются и агглютинины, и гемолизины, но строма даетъ больше агглютининовъ, а гемоглобинъ—гемолизиновъ; при введеніи смѣси стромы и гемоглобина получается сыворотка менѣе агглютинирующая, чѣмъ первая, и менѣе гемолизирующая, чѣмъ вторая; авторъ полагаетъ, что лизогенъ и агглютининогенъ заключены какъ въ стромѣ, такъ и въ гемоглобинсодержащей жидкости. Landsteiner<sup>81</sup>, Bang und Forsmann<sup>46</sup>, основываясь на своихъ изслѣдованіяхъ и опытахъ, приходятъ къ заключенію, что искусственные гемолизины въ сывороткѣ появляются послѣ введенія въ организмъ животныхъ липоидныхъ субстанцій, которыя имъ удалось добыть изъ стромы кровяныхъ тѣлецъ помощью высушиванія и экстракціи.

Вопросу объ условіяхъ и мѣстѣ образованія естественныхъ и искусственныхъ гемолизиновъ также было посвящено много изслѣдованій.

Ehrlich<sup>61</sup> обосновалъ свое мнѣніе о происхожденіи гемолизиновъ на извѣстной «теоріи боковыхъ дѣпей», согласно которой клѣточная протоплазма построена по типу сложныхъ органическихъ соединеній, т. е. имѣетъ специфическаго строенія и функций центральное ядро, къ которому прилегаютъ въ видѣ боковыхъ дѣпей связанныя съ нимъ атомы или атомныя группы, имѣющія опредѣленное химическое средство къ

\*) Цитир. по Лондону.

различным тѣламъ. При поступленіи въ организмъ чуждаго и вреднаго для него начала, послѣднее связывается какою нибудь боковой цѣпью кѣлочной протоплазмы, имѣющей къ нему сродство и являющейся, такимъ образомъ, «рецепторомъ». Взаимъ утраченнаго рецептора, кѣлка образуетъ въ избытѣкъ новыя такого же состава боковыя цѣпи, которыя, отторгаясь и поступаая въ кровь, служатъ «антигѣломъ» яду. Такого рода свободные рецепторы могутъ быть сформированы, по мнѣнію Ehrlich'a, различными кѣлками организма.

Buchner \*) объяснилъ происхожденіе гемолизиновъ переработкой организмомъ поступающихъ въ него ядовъ (токсины, красныя кровяныя шарики, бактеріи и т. п.) въ противоядія, обладающія способностью притяженія къ веществамъ, изъ которыхъ они образовались.

Мечниковъ<sup>94</sup> полагаетъ, что «гемотоксинъ есть фагоцитарный продуктъ, выдѣленный въ сѣрумъ... Филоцитазъ выдѣляется въ кровяную плазму, цитазъ же заключенъ внутри живыхъ фагоцитовъ» и освобождается по ихъ смерти. «Цитазъ и филоцитазъ, по всей вѣроятности, представляютъ собою пищеварительный ферментъ фагоцитовъ». Bulloch<sup>95</sup>, вирусыкая въ кровь животнаго вещества, вызывающія лейкоцитозъ, получалъ нарастаніе количества complement'a, на что указывали также Buchner, Schattenfroh, Bail, Denys \*), Безрѣдка<sup>96</sup>.

Bellei<sup>47</sup> нашель, что плазма крови обладаетъ одинаковой гемолитической силой съ сывороткой; по его мнѣнію, нѣтъ достаточныхъ данныхъ предполагать, что алесины заключены въ лейкоцитахъ и отсутствуютъ въ свободномъ состояніи въ кровяной жидкости. Къ такимъ же заключеніямъ пришли и другіе изслѣдователи (Domeney, Helwett, Sweet, Falloise, Lamotte \*\*).

Тарасевичъ<sup>107</sup> придерживается теоріи, принятой школой Мечникова, и, основываясь на своихъ опытахъ, приходитъ къ заключенію, что гемолитической способностью обладаютъ

\*) Цитир. по Лондону. \*) Цитированы по Bulloch'у. \*\*) Цитированы по Bellei.

органы, содержащія макрофаговъ, т. е. лимфатическія железы, селезенка и селезѣнокъ; наоборотъ: костный мозгъ—главный производитель микрофаговъ и другіе органы, равно какъ и вытѣжки изъ микрофаговъ не проявляютъ гемолитическихъ свойствъ. Развѣтвіе специфическихъ фиксаторовъ, по его мнѣнію, стоить въ непосредственной связи съ фагоцитозомъ.

Лондонъ, основываясь на опытахъ иммунизации животныхъ, лишенныхъ селезенки, считаетъ, что «селезенка играетъ первенствующую роль въ дѣлѣ выработки искусственнаго гемолизина», и образованіе послѣдняго стоить въ непосредственной связи съ самой функціей ея. Якушевичъ<sup>111</sup>, однако, не соглашается съ положеніями Лондона, такъ какъ его опыты показываютъ, что «образованіе гемолизиновъ не можетъ быть приурочено къ селезѣнкѣ».

Самый процессъ гемолиза Ehrlich' und Morgenroth объясняютъ слѣдующимъ образомъ. Immunkörper, иначе antibody гомолизина состоитъ изъ двухъ группъ: цитофильной, имѣющей сродство къ протоплазмѣ краснаго кровяного тѣльца, и комплементофильной, имѣющей болѣе слабое сродство къ addiment'у (алесину). При гемолизѣ immunkörper входитъ въ тѣсную связь съ протоплазмой кѣлки; вступающій затѣмъ въ химическое соединеніе съ нимъ complement нарушаетъ химическій составъ кѣлки и вызываетъ растворенія ея. Bordet полагаетъ, что substance sensibilatrice является какъ бы протравой для краснаго тѣльца и подготавливаетъ его къ дѣйствію алесина, который и играетъ главную роль при гемолизѣ.

Многіе авторы (Pfeiffer, Buchner \*), Ehrlich und Morgenroth, Мечниковъ, Гамалѣя<sup>95</sup>, Шкляревичъ<sup>110</sup> считаютъ гемолитическій процессъ за ферментативный, что, по мнѣнію ихъ, не представляетъ чего либо маловѣроятнаго, такъ какъ способность кѣлокъ организма вырабатывать ферменты установлена съ несомнѣнностью; окислительные и диастатическіе ферменты находятся и въ крови. Nolf<sup>102</sup>, отрицая ферментативный ха-

\*) Цитир. по Шкляревичу, Nolf'у и др.

ракторъ алексиновъ, думаетъ, что они дѣйствуютъ на кровяныя тѣльца, какъ и другіе химическіе агенты, увеличивая жадность стромы къ водѣ; вмѣстѣ съ поглощеніемъ послѣдней нарушаются условія проницаемости ея для гемоглобина, который диффундируетъ въ окружающую среду; антикоагулянтъ благоприятствуетъ дѣйствию алексиновъ, фиксируя ихъ на шарикахъ.

Gruber \*) высказываетъ предположеніе, что immunkoerper вступаютъ въ соединеніе съ веществомъ стромы, измѣняютъ и дѣлаютъ доступной вліанію алексина или на нее, или на содержимое, благодаря чему создаются условія благоприятныя для осмотического процесса. Rössle <sup>183</sup> указываетъ, что возрѣніе на гемолизъ, какъ на результатъ перевариванія клѣтки сывороткой, и предположеніе Gruber'a не находятъ себѣ подтвержденія: при перевариваніи въ сывороткѣ можно было бы найти, на что указываетъ и Nolf, слѣды измѣненныхъ имъ бѣлковыхъ веществъ и разложеннаго гемоглобина; съ другой стороны, его опыты съ обработанными инактивированной сывороткой красными кровяными шариками и изотоническими съ гемолитической сывороткой солевыми растворами показали, что ни ускоренія, ни замедленія гемолитического процесса не происходятъ, и что ни immunkoerper, ни алексинъ проницаемости красныхъ тѣлецъ въ этомъ смыслѣ не измѣняютъ. Это заключеніе автора противорѣчитъ результатамъ изслѣдованій Коерре <sup>74</sup>, который нашелъ, что при сывороточномъ гемолизѣ бѣлковая субстанція стѣнки эритроцитовъ повреждается.

Лондонъ сущность гемолитического процесса полагаетъ въ томъ, что «десмонъ склеиваетъ красные шарикѣ для того, чтобы алексинъ затѣмъ расклеилъ ихъ до окончательнаго разрушенія». Однако Erlich und Morgenroth, Dubois \*) на основаніи опытовъ отвергаютъ единство агглютининовъ и лизиновъ сыворотки и зависимость ихъ другъ отъ друга, съ тѣмъ соглашается и Шкляревичъ.

На характеръ химическаго процесса при гемолизѣ даютъ нѣкоторое указаніе опыты Landsteiner'a <sup>82</sup> и Liebermann'a <sup>86</sup>.

\*) Цитир. по Rössle. \*) Цитир. по Шкляревичу.

Первый нашелъ нѣкоторую аналогию между слабыми концентраціями коллоидальной кремневой кислоты и органическими агглютининами. Прибавленіе къ краснымъ шарикамъ кролика, агглютинированнымъ такимъ растворомъ, свѣжей кроличьей сыворотки вызываетъ гемолизъ; прибавленіе той же сыворотки, но инактивированной нагреваніемъ, явленій гемолиза не даетъ. Гемолизъ наступаетъ, если вмѣсто сыворотки прибавить слабый растворъ лецитина. Liebermann убѣдился на опытахъ, что извлеченныя его ученикомъ Feny-Wessy изъ свѣжей кровяной сыворотки мыла, способныя гемолизировать кровяные шарикѣ, играютъ роль комплимента, а на долю оленовой кислоты выпадаетъ роль immunkoerper'овъ. Однако Meyer <sup>90</sup> не могъ подтвердить своими изслѣдованіями кислотной природы послѣднихъ.

Изъ кровяныхъ соковъ, кромѣ сыворотки крови, обладаютъ гемолитическими свойствами эксудаты и траксудаты, на что указали Santini e Romani, Strauss und Wolf, Pagnie \*). Грандстремъ <sup>67</sup> сравнивалъ гемолитическую силу этихъ жидкостей различнаго происхожденія и нашелъ, что наибольшей силой обладаютъ асцитныя жидкости сердечнаго происхожденія, затѣмъ печеночнаго; далѣе слѣдуютъ, въ порядкѣ убывающей силы: плевритныя эксудаты безъ пораженій легкихъ, плевритныя—туберкулезнаго характера и гнойныя эксудаты; спинномозговая жидкость, какъ это установлено уже Bard'омъ и Heding'омъ \*), не содержитъ гемолизиновъ.

Въ 1898 году Erlich <sup>69</sup>, изучая токсинъ столбнячной палочки, нашелъ, что въ фильтратѣ бульонной культуры содержатся два вещества: тетаноспазминъ, вызывающій у животныхъ характерное для столбняка пораженіе нервной системы, и тетанолизинъ, обладающій способностью растворять in vitro красныя кровяныя шарикѣ; яды эти находятся въ токсинѣ не всегда въ одинаковой пропорціи. Изслѣдованіе Erlich'a положило начало изученію въ этомъ же направленіи токсиновъ, вырабатываемыхъ другими микроорганизмами.

\*) Цитир. по Грандстрему <sup>67</sup>.

Madsen <sup>89</sup>, продолжая изслѣдованія Erlich'a надъ столбнячнымъ гемолизиномъ, пришелъ къ выводу, что тетанолизинъ разрушаетъ кровяныя тѣльца большинства домашнихъ животныхъ, но кровь разныхъ животныхъ одного вида и даже одного и того же животнаго въ разное время не одинаково гемолитична. Раствореніе шариковъ наступаетъ послѣ нѣкотораго скрытаго періода, продолжительность котораго находится въ зависимости отъ окружающей т°; пребываніе въ теченіе 1 часа въ т° 37,0 болѣе благоприятно для гемолитического процесса, чѣмъ въ теченіе 24 часовъ въ т° 0—1. Tetanolysin разрушается отъ нагреванія до 50° въ теченіе 20 минутъ и отъ прибавленія физиологическаго раствора повареной соли. Съ помощью ammonium sulf. удается получить изъ бульоннаго фильтрата порошокъ, обладающій гемолитическими свойствами, которыя хорошо сохраняются долгое время, тогда какъ растворенный въ фильтратѣ гемолизинъ уже черезъ часъ ослабѣваетъ при комнатной т°. Къ тѣмъ же выводамъ пришли Kraus und Clairmont <sup>75</sup> и Detre und Sellei <sup>86</sup>; послѣдніе, кромѣ того, нашли, что тетанолизинъ сильнѣе дѣйствуетъ на хорошо промытые кровяные шарики, тогда какъ сыворотка крови защищаетъ ихъ отъ растворенія; защитительныя свойства сыворотки могутъ быть нарушены, по ихъ мнѣнію, осажденіемъ изъ нея липида посредствомъ бензина и эфира; наоборотъ, лецитинъ усиливаетъ антигемолитическія свойства нормальной сыворотки. Такими же нейтрализующими тетанолизинъ свойствами обладаютъ альбуминъ (Arthenius et Madsen \*) холестеринъ (Noguchi \*) и пептонъ Witte'a (Madsen et Walbum).

Kraus und Clairmont въ 1900 г. обнаружили результаты своихъ опытовъ надъ различными видами бактерій (bac. antracis, dyphteriae, coli comm., staphyl., strept. и др.), въ бульонныхъ культурахъ которыхъ они установили содержаніе гемолизиновъ. Согласно съ ихъ изслѣдованіями гемолизины различныхъ микробовъ различны по силѣ. Отдѣльные подвиды одного вида даютъ гемолизины различной силы. Для образо-

\*) Цитир. по Gueskine.

ванія гемолизиновъ имѣть значеніе среда, на которой культивируются микробы. Содержаніе гемолизиновъ колеблется въ одной и той же культурѣ и можетъ совсѣмъ пропадать.

Bulloh und Hunter <sup>85</sup> въ 1900 году установили присутствіе гемолизина въ бульонной культурѣ *bac. ruosyanei*. Навысшей силы лизинъ достигаетъ на 3—4 недѣлѣ. Нагреваніе фильтрата въ теченіе 1 часа при т° 54 не измѣняетъ его, кипяченіе въ теченіе 15 минутъ не разрушаетъ, въ теченіе 30 минутъ ослабѣваетъ. Фильтратъ убитой жаромъ бульонной культуры обладаетъ болѣе высокими гемолитическими свойствами, чѣмъ живой культуры, почему B. und H. предполагаютъ содержаніе въ тѣлѣ бактерій эндотоксина, съ чѣмъ не соглашается Breymann \*). Weingeroff <sup>114</sup>, продолжилъ изученіе ruosyanolysin'a и убѣдился, что растворяющая сила фильтрата идетъ параллельно съ токсичностью его и находится въ зависимости отъ вирулентности культуры. Однако, гемолизинъ не идентиченъ съ токсиномъ, такъ какъ можно фиксировать на кровяныхъ тѣлцахъ или разрушить желудочнымъ сокомъ первый, не уменьшая токсичности фильтрата. Кровь различныхъ животныхъ не одинаково резистентна по отношенію къ гемолизину: легче всего растворима кровь собаки, затѣмъ лошади, морской свинки и т. д.

Van de Velde, Kraus und Lingelsheim \*) указали, что стафилококкъ обладаетъ гемолитическими свойствами. Neisser und Wechsberg <sup>99</sup> нашли, что вырабатываемый коккомъ гемолизинъ переходитъ въ растворъ, гдѣ его можно обнаружить уже на 4 день; количество и сила его въ бульонной культурѣ нарастаютъ къ концу 2-й недѣли, послѣ чего или остаются безъ колебаній, или, чаще, уменьшаются. Отдѣльные виды кокка значительно различаются по количеству вырабатываемого ими лизина, повидимому, не въ зависимости отъ вирулентности ихъ; однако, можно усилить продукцію гемолизина проведеніемъ стафилококка черезъ тѣло животнаго. Способность вырабатывать гемолизинъ можетъ считаться типичнымъ,

\*) Цитир. по Gueskine \*\*\*) Цитир. по Van Durme <sup>87</sup>.

постояннымъ признакомъ для гноеродныхъ стафилококковъ, золотистыхъ и бѣлыхъ; есть виды стафилококковъ, отличающіеся отъ нихъ какъ характеромъ роста культуръ, такъ и отсутствіемъ способности продуцировать гемолизинъ. Стафилолизинъ ослабляется нагреваніемъ до 48° въ теченіе 20 минутъ и разрушается въ t° 56°; при сохраненіи въ комнатной t° онъ утрачиваетъ свою силу. Наиболѣе чувствительной къ стафилолизину является кровь кролика. Van Durme<sup>57</sup> повторилъ изслѣдованія N. und W. и тоже убѣдился, что всѣ гноеродные золотистые кокки вырабатываютъ гемолизинъ, но не наоборотъ: малопатогенные, не вызывающіе нагноенія кокки, взятые съ поверхности кожи, съ сифилитическихъ язвъ, изъ полости рта не обладаютъ гемолитическими свойствами. Lubenau<sup>88</sup> изслѣдовалъ нѣсколько видовъ стафилококка и нашелъ, что они вырабатываютъ гемолизинъ въ разныхъ количествахъ и въ различные сроки; онъ отмѣчаетъ колебаніе количества гемолизиновъ, которое то повышается, то понижается; одни фильтраты бульонныхъ культуръ теряютъ гемолизинъ раньше, чѣмъ другіе. Volk und Lipschütz<sup>112</sup> своими изслѣдованіями подтвердили опыты Lubenau; кромѣ того они нашли, что одна и та же бульонная культура содержитъ различные лизины: одни непреходящія въ фильтратъ (для крови кролика), и другіе—легко фильтрующіеся (для крови быка).

Marmoreck<sup>\*)</sup> и Bordet<sup>\*\*)</sup> находили при вскрытіи животныхъ, павшихъ послѣ зараженія стрептококкомъ, въ сердцѣ и сосудахъ жидкую, лакового вида кровь и растворенный въ сывороткѣ гемоглобинъ. Изслѣдованіе вырабатываемаго стрептококкомъ гемолизина принадлежитъ Безръдкѣ<sup>48</sup>, который отмѣчаетъ способность его растворять кровь *in vivo*, чѣмъ онъ отличается отъ другихъ гемолизиновъ (*b. tetanus*, *ruoseuaneus*, *typhi*, *staphylococcus* и др.). Гемолитическія свойства культура обнаруживаетъ раньше сутокъ, но фильтратъ 24 часовой культуры не гемолизуетъ шариковъ *in vitro*. Наиболѣе подходящей средой, въ которую стрептококкъ отдаетъ гемолизинъ, оказалась нагрѣтая до 55°, т. е. лишенная алексина сыворотка

\*) Цитир. по Логихесу. \*\*) Цитир. по Габричевскому.

животнаго. Свѣжая культура, полученная изъ животнаго, кровь котораго гемолизирована стрептококкомъ, обладаетъ высокими гемолитическими свойствами; наоборотъ, старая культура даютъ слабой гемолитической силы фильтраты. Отъ нагреванія до 55°—65° въ теченіе 20 минутъ лизинъ почти не ослабляется и разрушается въ t° 70 лишь черезъ 2 часа, а въ t° 55 только черезъ 10 часовъ; въ t° 37 гемолизинъ ослабляется въ теченіе нѣсколькихъ дней, въ комнатной t° (15°—17°) черезъ 20 дней совсѣмъ теряетъ силу. Лизинъ растворяетъ кровь кролика, м. свинки, барана, быка, лошади и собаки съ разной скоростью. На холоду раствореніе происходитъ медленнѣе, чѣмъ въ термостатѣ при 37°. M. Breton<sup>\*)</sup> изслѣдовалъ сыворотку животныхъ, зараженныхъ 0,1 к. с. культуры, и находилъ замѣтное окрашиваніе ея въ розовый цвѣтъ черезъ 10 часовъ; за 1 часъ до смерти кровь оказывалась совершенно растворенной. Сыворотка зараженнаго животнаго обладаетъ гемолитическими свойствами по отношенію къ крови здороваго кролика. Kerner<sup>73</sup> изъ 16 видовъ стрептококковъ у 9 нашелъ въ культурахъ гемолизинъ. Tchitchkine<sup>109</sup> указываетъ, что кровь животныхъ польованныхъ инъекціями стрептококковъ получаетъ резистентность къ лизину, тогда какъ иммунизированныхъ стрептококколизиномъ не отличается отъ крови нормальныхъ животныхъ.

Е. Levy und P. Levy<sup>85</sup> обнаружили гемолитическія свойства въ фильтратѣ бульонной культуры *b. typhi abdominalis* уже на 3-й день; количество и сила гемолина возрастаютъ до 14 дней, послѣ чего постепенно падаютъ. Kentzler<sup>72</sup>, изслѣдуя 7 видовъ *b. typhi*, нашелъ гемолизинъ въ фильтратахъ бульонной культуры; только у одного, полученнаго отъ тяжелой больной, количество и сила его нарастали до 12 дня, а за тѣмъ стали уменьшаться. Согласно съ Kayser'омъ, Besredk'ой, Ziklinsky'мъ<sup>\*\*)</sup> и Williamson'омъ<sup>\*)</sup> онъ отмѣчаетъ термостабильность гемолизина, который не измѣнился послѣ часового пребыванія въ t°—60° и разрушился только при 100°.

\*) Цитир. по Gaeskinе. \*\*) Цитир. по Kentzler'у.

Гемолизинъ *bac. coli commune* полученъ и изслѣдованъ Краундъ Clairmont'омъ<sup>76</sup> и особенно Kauser'омъ<sup>70</sup>. Въ культурахъ подкисленныхъ щавелевой кислотой онъ обнаруживается на 2 день, нарастаетъ до 4 дня и держится до 2-хъ недѣль. Нагрѣваніе при 120° въ теченіе 1/2 часа не разрушаетъ гемолитическихъ свойствъ фильтрата. Наибольшей чувствительностью къ лизину обладаетъ кровь собаки, лошади, рогатаго скота и кролика; слабое дѣйствіе гемолизинъ проявляетъ или совсѣмъ не растворяетъ кровь человѣка, м. свинки, барана и голубя.

Schwoner\*) нашелъ гемолизинъ въ 1—2 дневной культурѣ дифтерійной палочки; количество его затѣмъ падаетъ до 6—8 дня, когда обнаружить лизина не удастся. Дифтерійный лизинъ заключенъ въ тѣлахъ бактерій, фильтратъ бульонныхъ культуръ его не содержитъ. Онъ разрушается въ t° 58° въ теченіе 30 минутъ.

Гемолитическія свойства вибрионовъ холеры изучалъ Meißicke\*), который изъ 65 фильтратовъ бульонныхъ культуръ не нашелъ гемолизиновъ ни въ одной; изъ 23 холероподобныхъ вибрионовъ гемолитическія свойства обнаружили 12. Klaus und Pribram\*\*) нашли гемолизинъ и въ фильтра-тахъ бульонныхъ культуръ, что подтвердили своими изслѣдованіями Mühlens und von Raben<sup>88</sup>.

Casagrandi\*\*\*) получилъ гемолитическій токсинъ въ фильтратѣ 3—8 дневной бульонной культуры бациллъ сибирской язвы. Wunschheim\*\*\*\*) указываетъ, что сыворотка животныхъ, навшихъ послѣ зараженія сибирской язвой, представляется окрашенной вслѣдствіе растворенія въ ней кровяныхъ шариковъ; она обладаетъ гемолитическими свойствами. Neugowsky und Landsteiner<sup>69</sup> нашли, что согласно Casagrandi, сибирезвенный токсинъ проявляетъ гемолитическія свойства; онъ легко разрушается даже при невысокой t° (48°—50°); наиболѣе чувствительна къ нему кровь человѣка и кролика и почти не растворяется кровь морской свинки и мыши.

\*) Цитир. по Габричевскому. \*\*) Цитир. по Mühlens'у. \*\*\*) Цитир. по Neugowsky'ому.

Гемолизинъ, вырабатываемый бактеріями чумы, изслѣдованъ Raibod et Pelissier\*) (Comptes r. de la Soc. de Biol. 1904. № 19 и 36) и одновременно Бѣлоновскимъ<sup>80</sup>. Онъ обладаетъ невысокими растворяющими качествами, которыя зависятъ до извѣстной мѣры отъ степени вирулентности культуры. Maximum гемолизина въ бульонномъ фильтратѣ опредѣляется на 13—14 день, послѣ чего количество его уменьшается; однако, фильтратъ сохраняетъ свои гемолитическія свойства 3—4 мѣсяца. Гемолизинъ не измѣняется отъ пребыванія въ t° 56—58 въ теченіе 2 часовъ; нагрѣваніе при t° 80 въ теченіе 2 часовъ ослабляетъ, а 5 минутное кипяченіе разрушаетъ его. Наиболѣе чувствительной къ гемолизину является кровь собаки, затѣмъ лошади, кролика, голубя, морской свинки и менѣе всего кровь человѣка; кровь разныхъ индивидуумовъ одного вида животныхъ, по Бѣлоновскому, обладаетъ одинаковой стойкостью. Сыворотка крови зараженныхъ чумными бактеріями животныхъ обладаетъ гемолитическими свойствами.

Eisenberg<sup>88</sup>, изслѣдуя бактерію симптоматическаго карбункула и *vib. septicus*, нашелъ, что токсины ихъ содержатъ гемолизины, растворяющіе кровь кролика, мыши, крысы, человѣка, лошади, быка, курицы и барана; кровь первого является наиболѣе гемолитичной, послѣдняго наиболѣе резистентной. Гемолизины тѣмъ активнѣе, чѣмъ вирулентнѣе культура. Они разрушаются при t° 50—60.

Суммируя и обобщая результаты изслѣдованій гемолизиновъ, вырабатываемыхъ различными микроорганизмами, можно представить ихъ въ слѣдующихъ положеніяхъ.

Многіе виды микробовъ вырабатываютъ вещества, обладающія свойствомъ растворять красные кровяные шарики животныхъ. Эти вещества не идентичны съ бактерійными токсинами. Гемолизины или заключены въ тѣлахъ микроорганизмовъ и освобождаются послѣ гибели ихъ, или, чаще, являются продуктомъ жизнедѣятельности микробовъ и выделяются ими въ окружающую ихъ среду, будетъ ли это кровь животныхъ или

\*) Цитир. по Бѣлоновскому.

искусственная питательная среда. Большинство гемолизинов переходят в фильтраты бульонных культур. Гемолитическія свойства фильтратов культур можно доказать *in vitro*. Различные виды микробов и даже различные генерации одного вида вырабатывают гемолизины не одинаковой силы и не в одинаковомъ количествѣ. Сила гемолизина, по большей части, зависитъ отъ степени вирулентности культуры и отъ продолжительности культивирования микробовъ. Присутствіе гемолизина въ бульонной культурѣ можно обнаружить уже черезъ нѣсколько часовъ. Optimum времени культивирования для получения наиболѣе активнаго гемолизина колеблется для различныхъ микробовъ между 2 и 20 днями. Достигнувъ известной предѣльной наивысшей силы, которая держится нѣкоторое время на одномъ уровнѣ, гемолизинъ затѣмъ постепенно ослабляется и теряетъ свои свойства. Наиболѣе благоприятной  $t^{\circ}$  для сохраненія гемолитическихъ свойствъ фильтрата является  $0^{\circ}$ . Уже въ комнатной  $t^{\circ}$  процессъ разрушенія гемолизина идетъ довольно быстро; наиболѣе благоприятная  $t^{\circ}$  для разрушенія гемолизиновъ различныхъ микробовъ не одинакова и колеблется между  $40^{\circ}$  —  $120^{\circ}$ . Попытки реактивировать разрушенный нагреваніемъ гемолизинъ до сихъ поръ не удались. Кровь различныхъ животныхъ обладаетъ не одинаковой сопротивляемостью по отношенію къ одному и тому же гемолизу; съ другой стороны, кровь одного и того же животного проявляетъ различную стойкость противъ разныхъ гемолизиновъ (Kraus und Lipschütz). Кровь различныхъ индивидуумовъ одного вида животныхъ и даже отдѣльные кровяные шарики одного животного обладаютъ не одинаковой стойкостью къ бактерійнымъ гемолизинамъ. Имѣются нѣкоторыя указанія на то, что кровь съ ядросодержащими кровяными шариками болѣе резистентна къ гемолизинамъ (Montagar<sup>97</sup>). Наиболѣе благоприятной для процесса растворенія красныхъ шариковъ  $t^{\circ}$  является  $37^{\circ}$ . При  $t^{\circ} 0$  гемолиза не происходитъ, но гемолизинъ поглощается и связывается кровяными шариками. По изслѣдованіямъ Volk'a<sup>113</sup> процессъ связыванія происходитъ быстрѣе при  $t^{\circ} 37$ . Количество связаннаго гемолизина и ско-

рость поглощенія находится въ зависимости отъ количественнаго отношенія гемолизина къ числу красныхъ шариковъ, отъ свойствъ лизина и индивидуальности животнаго. Гемолизъ наступаетъ послѣ нѣкотораго скрытаго періода, продолжительность котораго различна для разныхъ лизиновъ.

Помимо того, что шарики сами по себѣ проявляютъ резистентность къ гемолизинамъ, сыворотка крови нѣкоторыхъ животныхъ обладаетъ способностью нейтрализовать нѣкоторые гемолизины, т. е. обнаруживаетъ антигемолитическія свойства (Kraus und Lipschütz, Neisser und Wechsberg, Kraus und Clairmont, Eisler и др.). Сыворотка крови животнаго можетъ нейтрализовать одинъ видъ гемолизина и не дѣйствовать на другой, что указываетъ на специфичность и множественность антигемолизиновъ. Изъ этого можно заключить о различной природѣ разныхъ бактерійныхъ гемолизиновъ.

Однако, какъ относительно природы гемолизиновъ, такъ и сущности процесса растворенія кровяныхъ тѣлецъ, точныхъ и исчерпывающихъ отвѣтовъ не дано. Madsen, Neisser und Wechsberg и др. нашли, что гемолизины, какъ и токсины, образованы двумя группами: гаптофорной, связующейся съ рецепторомъ кѣтки, и токсифорной, — являющейся растворителемъ кровяного шарика. Многіе изслѣдователи склоняются къ тому, что гемолизины имѣютъ характеръ протеолитическихъ энзимъ.

#### Методика изслѣдованія гемолизиновъ.

Критеріемъ для сужденія о гемолитическихъ свойствахъ вещества является выходеніе гемоглобина изъ красныхъ кровяныхъ шариковъ и окрашивание имъ среды, къ которой гемолизинъ прибавленъ. Методъ изслѣдованія гемолизина заключается въ томъ, что въ рядъ пробирокъ или цилиндровъ съ одинаковымъ количествомъ кровяныхъ тѣлецъ приливается определенное возрастающее количество изслѣдуемаго вещества въ растворенномъ видѣ. О силѣ процесса растворенія судятъ по степени прозрачности окрашивающейся гемоглобиномъ среды и по количеству оставшихся нерастворенными красныхъ

кровяных шариковъ, что опредѣляется или по объему осадка ихъ въ пробиркѣ или при помощи сосчитыванія числа ихъ въ единицѣ объема до и послѣ опыта (Kaiser).

Nof, Cantacuzène, Neisser und Wechsberg пользовались для своихъ опытовъ неразведенной кровью, большинство же изслѣдователей (Buchner, Ehrlich und Morgenroth, Kraus, Bogdet, Weingeroff, Лондонъ, Шкляревичъ и др.) употребляли 5% взвѣсь красныхъ кровяныхъ шариковъ въ физиологическомъ растворѣ Na Cl., благодаря чему достигается увеличеніе объема крови и уменьшается концентрація ея. Шкляревичъ, проверяя число красныхъ тѣлецъ въ такой взвѣси, убѣдился, что оно вполнѣ отвѣчаетъ пяти процентамъ общаго количества шариковъ въ единицѣ объема крови.

Для ускоренія процесса растворенія пробирки съ смѣсью шариковъ и гемолизина переносятся въ термостатъ съ  $t^{\circ}$  37,0. Время пребыванія пробирокъ въ термостатѣ обыкновенно ограничиваютъ 2 часами для предупрежденія проростанія въ средѣ случайно загрязнившихъ ее микроорганизмовъ, а затѣмъ помѣщаютъ пробирки въ  $t^{\circ}$  0—6 или комнатную, въ которой оставляютъ на 18—24 часа.

Опыты, поставленные мною въ цѣляхъ выясненія вопроса о гемолитическихъ свойствахъ фильтратовъ бульонныхъ культур палочки Генке, велись слѣдующимъ образомъ.

При соблюденія всѣхъ предосторожностей противъ загрязненія матеріала мною собиралось достаточное количество (приблизительно 2—3 к. с.) крови животнаго. При помощи стерильнаго троакара, вводимаго крупнымъ животнымъ (коза, собака, кроликъ) въ краевую вену уха и мелкимъ (морск. свинка, крыса) въ яремную вену или сонную артерію, кровь принималась въ стерильную маленькую колбочку или пробирку съ бисеромъ, тотчасъ же дефебрировалась и профильтровывалась черезъ асептическую марлю въ градуированный цилиндрикъ. Разведеніемъ одной части (по объему) крови 17 частями физиологическаго раствора (0,75%) Na Cl. получалась служившая для опытовъ 5% взвѣсь красныхъ кровяныхъ шариковъ.

Въ рядъ пробирокъ \*) пипеткой отмѣривалось по 1,0 к. с. 5% взвѣсь красныхъ кровяныхъ шариковъ (взвѣсь каждый разъ взбалтывалась въ цѣляхъ равномернаго распределенія въ ней шариковъ). Въ каждую пробирку пипеткой, раздѣленной на соты доли куб. сантиметра, приливалось опредѣленное количество фильтрата бульонной культуры палочки. Для контроля служили двѣ пробирки, въ одну изъ которыхъ къ 1,0 к. с. взвѣси шариковъ прибавлялось максимальное (по отношенію къ количеству фильтрата) количество стерильнаго МПБ и въ другую — физиологическаго раствора NaCl. Всѣ пробирки занумеровывались и отмѣчались, устанавливались въ соответствующій штативъ и помѣщались въ термостатъ при  $t^{\circ}$  37,0—37,5. Наблюденіе за процессомъ растворенія производилось въ первые часы черезъ самые короткіе промежутки времени, и результаты тотчасъ же протоколировались. Пробирки оставались въ термостатѣ и по истеченіи 3 часовъ до сутокъ. Правда, въ первыхъ опытахъ получались неудачные результаты вслѣдствіе проростанія случайныхъ микробовъ, почему приходилось повторять ихъ, но скоро при соблюденіи строгой чистоты удавалось избѣгнуть загрязненія.

Въ протоколахъ опытовъ знакомъ + мною обозначалось окрашиваніе жидкой среды вслѣдствіе растворенія кровяныхъ шариковъ; знакомъ 0 — присутствіе осадка красныхъ тѣлецъ на днѣ пробирки. Такимъ образомъ одинъ знакъ + въ таблицахъ указываетъ на полное раствореніе, одинъ знакъ 0 — отсутствіе гемолиза и оба знака 0+ — неполное раствореніе. Полное или почти полное раствореніе шариковъ выражалось равномерной болѣе или менѣе интенсивной окраской среды; при раствореніи незначительнаго количества ихъ гемолизъ проявлялся образованіемъ окрашеннаго облачка надъ осажденными на дно шариками.

\*) Во избѣжаніе повтореній оговариваюсь, что во всѣхъ опытахъ посуда и инструменты, употребляемые мною, были свѣжаго стерилизованія, а при манипуляціяхъ принимались строгія мѣры предохраненія отъ загрязненія.

Третья серия опытовъ.

Вліяніе фильтратовъ бульонной культуры палочки Генке на кровь различныхъ животныхъ *in vitro*.

Опытъ № 1. \*) Кровь кролика. Къ 1,0 к. с. 5% взвѣси крови прибавленъ свѣжій фильтратъ двухнедѣльной культуры А, полученной проведеніемъ палочки Генке черезъ кролика № 1. Фильтратъ культуры прибавленъ въ количествахъ:

1) к. с. . . . . 0,02; 0,04; 0,08; 0,1; 0,5; 1,0.  
Явленія гемолиза . . 0+ 0+ 0+ 0+ 0+ 0+

Первые слѣды растворенія замѣтны въ пробиркѣ съ 0,02 к. с. фильтрата; въ слѣдующихъ пробиркахъ объемъ осадка красныхъ шариковъ постепенно уменьшается, а интенсивность окраски среды увеличивается; полное раствореніе получило въ пробиркѣ съ 1,0 к. с. фильтрата.

Для опредѣленія границы полного растворенія поставленъ опытъ, въ которомъ на 1,0 к. с. взвѣси крови прибавленъ тотъ же фильтратъ въ количествахъ:

2) к. с. . . . . 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0.  
Явленія гемолиза . . 0+ 0+ 0+ + + +

Полное раствореніе 1,0 к. с. взвѣси получается при прибавленіи къ 1,0 к. с. взвѣси 0,8 фильтрата.

Къ 1,0 к. с. фильтрата прибавлена 5% взвѣси крови кролика въ количествахъ:

3) к. с. . . . . 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0  
Явленія гемолиза + + + + 0+ 0+ 0+

Полное раствореніе получило при отношеніи 1,0 к. с. фильтрата къ 0,4 к. с. взвѣси крови.

Опытъ № 2. Кровь морской свинки. Къ 1,0 к. с. 5% взвѣси крови прибавленъ фильтратъ А въ количествахъ:

1) к. с. : . . . . 0,02; 0,04; 0,06; 0,08; 0,1; 0,5; 1,0  
Явленія гемолиза . . 0 0 0 0 0+ 0+ 0+  
2) к. с. 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 3) к. с. 2,0; 2,1; 2,2; 2,4; 2,5  
0+ 0+ 0+ + + 0+ 0+ + + +

\*) Какъ въ этомъ, такъ и въ послѣдующихъ опытахъ до № 8 наблюденіе производилось между 4—5 часовымъ пребываніемъ пробирокъ въ термостатъ. Слѣдуетъ оговориться, что при опредѣленіи границы полного растворенія въ силу трудности установить полную прозрачность среды возможны ошибки въ предѣлахъ 0,1 к. с. фильтрата.

Первые слѣды растворенія замѣтны въ пробиркѣ съ 0,1 к. с. фильтрата; полный гемолизъ отмѣчается при 2,2 к. с. его.

4) Къ 1,0 к. с. того же фильтрата прибавлена 5% взвѣси той же крови въ количествахъ:

к. с. . . . . 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0  
Явленія гемолиза . + + 0+ 0+ 0+ 0+ 0+

Полное раствореніе получило при отношеніи 1,0 к. с. фильтрата къ 0,2 взвѣси крови.

Опытъ № 3. Кровь собаки (щенокъ, кобель). Къ 1,0 к. с. взвѣси крови прибавленъ тотъ же фильтратъ А въ количествахъ:

1) к. с. . . . . 0,02; 0,04; 0,06; 0,08; 0,1; 0,5 1,0  
Явленія гемолина . 0+ 0+ 0+ 0+ 0+ + +  
2) 0,1; 0,2; 0,3 0,4; 0,5;  
0+ 0+ 0+ + +

Первые слѣды растворенія замѣтны при прибавленіи 0,02 к. с.; полный гемолизъ при 0,4 к. с. его.

Къ 1,0 к. с. фильтрата А прибавлена взвѣси той же крови въ количествахъ:

1) к. с. . 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5  
Явл. гемол. + + + + + + + 0+ 0+  
2) 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; 1,9; 2,0  
+ + + + 0+

Полное раствореніе получило при отношеніи 1,0 к. с. фильтрата къ 1,9 к. с. взвѣси.

Опытъ № 4. Кровь лошади. Къ 1,0 к. с. взвѣси крови прибавленъ фильтратъ А въ количествахъ:

1) к. с. . . . . 0,02; 0,04; 0,06; 0,08; 0,1; 0,5; 1,0;  
Явленія гемолиза 0 0+ 0+ 0+ 0+ 0+ +  
2) 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0.  
0+ 0+ + + + +

Первые слѣды растворенія при 0,4 к. с. фильтрата; полный гемолизъ при 0,7 к. с.

Опытъ № 5. Кровь бѣлой крысы. На 1,0 к. с. крови—фильтратъ А въ количествахъ:

1) к. с. . . . . 0,02, 0,04; 0,06; 0,08; 0,1; 0,5; 1,0  
Явленія гемолиза 0 0 0 0 0 0 0  
2) 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 3,0; 5,0.  
0 0 0 0 0 0

Явления растворения кровяных шариков не замѣтно.

Опыт № 6. Кровь барана. На 1,0 к. с. крови—фильтратъ А въ количествахъ;

1) к. с. . . . .	0,02;	0,04;	0,06;	0,08;	0,1;	0,5;	1,0;
Явления гемоллиза	0	0	0	0	0	0+	0+
2)	1,0;	1,5;	1,6	1,7;	1,8;	1,9;	2,0.
	0+	0+	0+	0+	0+	+	+

Первые слѣды растворения—при 0,5 к. с., полный гемоллиз—при 1,9 к. с. фильтрата.

Опыт № 7. Кровь козы. На 1,0 к. с. крови—фильтратъ А въ количествахъ:

1) к. с. . . . .	0,02;	0,04;	0,06;	0,08;	0,1;	0,5;	1,0;
	0+	0+	0+	0+	0+	0+	+
2)	0,5;	0,6;	0,7;	0,8;	0,9;	1,0;	
	0+	+	+	+	+	+	

Первые слѣды растворения—при 0,02 к. с., полный гемоллиз при 0,5 к. с. фильтрата.

Соединяя полученные результаты въ одну таблицу, находимъ, что при прибавленіи къ 1,0 к. с. 5% взвѣси крови различныхъ животныхъ фильтрата А явления растворения проявляются при слѣдующихъ количествахъ его.

**К р о в ь:**

	Соба- ки.	Козы.	Лоша- ди.	Кроли- ка.	Бара- на.	М.Свин- ки.	Крысы.
Первые слѣды гемоллиза	0,02	0,02	0,04	0,02	0,5	0,1	нѣт.
Полный гемоллиз	0,4	0,6	0,7	0,8	1,9	2,2	>

Таблица показываетъ, что первые слѣды растворения крови собакъ, козы, лошади и кролика замѣтны уже при прибавленіи весьма малыхъ количествъ токсина (0,02—0,04 к. с.), тогда какъ для крови барана и морской свинки требуются большія дозы его; съ другой стороны, для полного растворения того же количества 5% взвѣси крови различныхъ животныхъ необходимы разныя дозы токсина; наибольшей растворимостью обладаетъ кровь собакъ; за нею слѣдуетъ, поочередно, кровь козы, лошади, кролика, барана, морской свинки и крысы, кровь которой совершенно не чувствительна къ токсину палочки.

Слѣдующіе опыты были поставлены съ цѣлью выясненія условий, вліяющихъ на колебанія силы гемолизина.

*Вліяніе сгущенія фильтрата на гемолитическія свойства его.*

Опыт № 8. \*) Фильтратъ В бульонной культуры палочки, проведенной черезъ кролика № 1 и козу № 1 сгущенъ въ эксикаторѣ надъ серной кислотой до половины первоначальнаго количества. Къ 1,0 к. с. фильтрата двухнедѣльной культуры прибавлена 5% взвѣси крови собаки въ количествахъ:

к. с. . . . .	0,1;	0,5;	1,0;	1,5;	2,0;	2,5;
Фильтратъ норм. . . . .	35 м.;	45 м.;	1,05 м.;	1 ч. 45 м.;	0+	0+
Фильтратъ сгущ. . . . .	15 м.;	15 м.;	30 м.;	1 ч. 05 м.;	1 ч. 25 м.;	0+

Изъ опыта видно, что сгущеніе гемолизина посредствомъ испаренія усиливаетъ его гемолитическую силу.

Опыт № 9. Къ 1,0 к. с. того же гемолизина прибавлена кровь различныхъ животныхъ. Сгруппировавъ результаты въ слѣдующей таблицѣ, находимъ

Кровь вѣк.с. . . . .	0,1;	0,5;	1,0;	1,5;	2,0;	2,5
Собаки . . . . .	5 м.;	10 м.;	25 м.;	55 м.;	1 ч. 20 м.;	0+
Козы . . . . .	5 м.;	15 м.;	35 м.;	1 ч. 10 м.;	0+	0+
Лошади . . . . .	5 м.;	15 м.;	35 м.;	1 ч. 30 м.;	0+	0+
Кролики . . . . .	10 м.;	30 м.;	50 м.;	1 ч. 45 м.;	0+	0+
М. свинки . . . . .	55 м.;	1 ч. 45 м.;	0+	0+	0+	0+
Крысы . . . . .	0	0	0	0	0	0

Изъ этой таблицы видно, что въ смыслѣ чувствительности крови сохраняется тотъ же порядокъ расположенія животныхъ для усиленнаго сгущеніемъ гемолизина, какой и для нормальнаго гемолизина.

*Вліяніе времени на гемолитическія свойства фильтратовъ.*

Опыт № 10. 1) Къ 1,0 к. с. того же фильтрата бульонной культуры В, сохранявшагося въ темномъ мѣстѣ при комнатной тѣ вѣ теченіе 4 мѣсяцевъ, прибавлена кровь животныхъ въ количествахъ:

Кровь к. с. . . . .	0,2;	0,4;	0,6;	0,8;	1,0;	1,5;
Собаки . . . . .	30 м.;	1 ч. 25 м.;	2 ч. 40 м.;	0+	0+	0+
Кролики . . . . .	55 м.;	1 ч. 45 м.;	0+	0+	0+	0+
Барана . . . . .	0+	0+	0+	0+	0+	0+
Лошади . . . . .	0+	0+	0+	0+	0+	0+

\*) Въ этой и слѣдующихъ таблицахъ часами и минутами обозначается время, черезъ которое наступило полное раствореніе красныхъ кровяныхъ шариковъ. Остальныя обозначенія тѣ же, что и раньше

2) Къ 1,0 к. с. того же фильтрата, сохранявшагося при тѣх же условияхъ въ теченіе 12 мѣс., прибавлена кровь животныхъ въ количествахъ:

Кровь к. с. . . . .	0,2;	0,5;	1,0;	1,5;
Собаки . . . . .	1 ч. 15 м.;	0+	0+	0+
Кролика . . . . .	2 ч. 10 м.;	0+	0+	0+

3) Къ 1,0 к. с. того же фильтрата, сохранявшагося при тѣх же условияхъ въ теченіе 18 мѣсяцевъ, прибавлена кровь животныхъ въ количествахъ:

Кровь к. с. . . . .	0,2;	0,5;	1,0;	1,5.
Собаки . . . . .	0+	0+	0+	0+
Кролика . . . . .	0+	0+	0+	0+

Послѣ 24 часового пребыванія въ термостатъ замѣчается небольшое облачко раствореннаго гемоглобина надъ осадкомъ шариковъ; такое же облачко образовалось и въ контрольных пробиркахъ.

Изъ опыта видно, что съ теченіемъ времени гемолитическія свойства фильтратовъ бульонныхъ культуръ ослабѣваютъ и въ концѣ концовъ уничтожаются.

*Вліяніе продолжительности культивирования палочки на гемолитическія свойства фильтрата.*

Опыт № 11. 1) Для опыта служили фильтраты однедневной, трехдневной и пятидневной бульонной культуры палочки, ослабленной многократными перевивками и проведенной для усиленія черезъ кролика № 5. На 1 куб. с. фильтрата Д прибавлена кровь кролика въ количествахъ:

Кровь куб. с. . . . .	0,2;	0,4;	0,6;	0,8;	1,0;
Фильт. однеднев. культ.	0+	0+	0+	0+	0+
> двухдневн. >	2 ч. 05 м.;	0+	0+	0+	0+
> трехдневн. >	1 ч. 40 м.;	0+	0+	0+	0+

2) Для опыта служили однедневныя, двухдневныя, трехнед. и четырехнедевные культуры той же палочки. На 1,0 к. с. фильтратовъ прибавлена кровь кролика въ количествахъ:

Кровь к. с. . . . .	0,2;	0,4;	0,6;	0,8;	1 0
Фильт. однеднев. культ.	1 ч. 20 м.;	1 ч. 40 м.;	0+	0+	0+
> двухнед. >	1 ч. 20 м.;	1 ч. 35 м.;	0+	0+	0+
> трехнед. >	1 ч. 05 м.;	1 ч. 45 м.;	0+	0+	0+
> четырехнед. >	1 ч. 10 м.;	1 ч. 20 м.;	1 ч. 35 м.;	1 ч. 35 м.;	0+

Опытъ показываеъ, что какъ въ смыслѣ продолжительности времени, потребнаго для полнаго растворенія, такъ и въ

смыслѣ количества крови, которую можетъ растворить одно и тоже количество фильтрата, гемолитическая сила нарастаетъ, достигая maximum'a въ четырехнедевныхъ культурахъ.

*Вліяніе степени вирулентности культуръ на гемолитическія свойства фильтратовъ.*

Опыт № 12. Для опыта служили фильтраты той же культуры Д и культуръ палочки, проведенной послѣдовательно и непосредственно черезъ 2 животныхъ—фильтраты Е; черезъ трехъ животныхъ—фильтраты F;—четырехъ—фильтраты G;—пяти—фильтраты H и шести—фильтраты К. Таблица является результатомъ соединенія опытовъ поставленныхъ равновременно со свѣжими фильтратами. На 1,0 к. с. фильтратовъ прибавлено по 0,5 к. с. 5% взвѣсъ крови кролика.

	D	E	F	G	H	K
1) Фильтраты . . . . .						
Однедневн. . . . .	0+	1 ч. 05 м.;	45 м.;	50 м.;	40 м.;	25 м.
Двухнедн. . . . .	0+	1 >	— >	50 >	50 >	30 > 30 >
Трехнедн. . . . .	1 ч. 50 м.;	0 >	55 >	35 >	45 >	20 > 15 >
Четырехнедн. . . . .	1 >	35 >	0 >	35 >	25 >	45 > 20 > 15 >

Опыт № 13. Къ 1,0 к. с. фильтрата F прибавлена кровь кролика въ количествахъ:

1) Кровь кролика к. с.	0,2;	0,4;	0,6;	0,8;	1,0;	1,5;	2,0
Фильтр. однедневной к.	1 15	1 40	1 55	0 +	0 +	0 +	0 +
> двухдневной >	1 15	1 35	1 55	2 20	0 +	0 +	0 +
> трехдневной >	45	1 05	1 05	1 35	1 50	0 +	0 +
> семидневной >	35	40	40	50	1 05	2 10	0 +
> двухнедн. >	30	50	50	45	1 05	1 55	0 +
> трехнедн. >	30	40	45	45	55	1 35	0 +
> четырехнед. >	20	20	30	40	45	1 20	0 +

Опыт № 14. На 1,0 к. с. фильтрата К прибавлена кровь кролика въ количествахъ:

Кровь кролика к. с.	0,2;	0,4;	0,6	0,8;	1,0;	1,5;	2,0
Фильтр. однедневн. к.	25 м.	25 м.	30 м.	45 м.	55 м.	1 ч. 40 м.	0+
> двухнедн. >	25 >	25 >	25 >	40 >	40 >	1 >	25 > 0+
> трехнедн. >	15 >	15 >	25 >	40 >	45 >	1 >	20 > 2 ч. 10 м.
> четырехнед. >	15 >	20 >	15 >	30 >	35 >	55 >	1 > 45 >

Изъ таблицъ опытовъ №№ 12—14 видно, что при усиленіи культуры палочки проведеніемъ черезъ рядъ животныхъ растворяющая сила фильтратовъ бульонныхъ культуръ повышается въ смыслѣ уменьшенія времени, потребнаго для полнаго гемолиза одного и того же количества крови.

Опыт № 15. Въ 1,0 к. с. филтратъ четырехнедельной той же культуры палочки прибавлена кровь животныхъ въ количествахъ:

Кровь к. с. . . . .	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,5	2,0
Собаки . . . . .	5 м.	5 м.	10 м.	20 м.	30 м.	30 м.	55 м.
Кролика . . . . .	15 »	15 »	20 »	25 »	40 »	55 »	1 ч. 50 »
М. свинки . . . . .	35 »	55 »	1 ч. 25 »	25 »	0+	0+	0+
Крысы . . . . .	0	0	0	0	0	0	0

Опытъ подтверждаетъ результаты опытовъ №№ 1—7, указывающіе на неодинаковую чувствительность къ гемолizinу кровяныхъ шариковъ разныхъ животныхъ.

Опытъ № 16. На 1,0 к. с. филтратъ шестинедельной и восьминедельной той же культуры К прибавлена кровь кролика въ количествахъ:

Кровь к. с. . . . .	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,5	2,0
Филт. шестинедельн.	20 м.	20 м.	40 м.	55 м.	1 ч. 20 м.	2 ч. 20 м.	0+
» восьминедельн.	25 »	35 »	55 »	1 ч. 35 »	2 » 10 »	0+	0+

Опытъ показываетъ, что при болѣе продолжительномъ чѣмъ 4-хъ недельное культивированіе палочки въ МПБ, гемолитическая сила филтратовъ не только не повышается, но падаетъ.

#### *Вліяніе нагрѣванія на гемолитическія свойства филтратъ.*

Опытъ № 15. На 1,0 к. с. филтратъ четырехнедельной культуры К, нагрѣвавшася въ водной банѣ въ теченіе 30 м. при t° 50 и 100°, прибавлена кровь кролика въ количествахъ:

Кровь к. с. . . . .	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,5	2,0
Филт. К свѣж. . . . .	10 м.	15 м.	25 м.	40 м.	50 м.	1 ч. 30 м.	2 ч. 20 м.
» нагрѣв. при 50°	10 »	20 »	30 »	35 »	50 »	1 » 25 »	2 » 30 »
» » 100°	15 »	15 »	25 »	45 »	45 »	1 » 40 »	2 » 20 »

Опытъ показываетъ, что получасовое нагрѣваніе филтратъ при t° 50—100 не только не разрушаетъ гемолитическихъ свойствъ его, но даже не понижаетъ силы гемолизина.

### **В ы в о д ы.**

Изъ сопоставленія результатовъ опытовъ видно, что палочка Генке вырабатываетъ обладающія свойствомъ растворять красные кровяные шарики вещества, т. е. гемолизины, выдѣляемые ею въ жидкую питательную среду, изъ которой при филтрованіи они переходятъ въ филтратъ. Гемолизины по-

являются въ бульонной культурѣ уже въ теченіе первыхъ сутокъ; въ первые дни нарастаніе количества гемолизинновъ происходитъ медленно, съ пятаго же дня растворяющая сила филтратъ замѣтно увеличивается. Наибольшей гемолитической силы бульонная культура достигаетъ въ концѣ 4 недѣли. Уже въ шестинедельной бульонной культурѣ палочки количество гемолизина падаетъ. Гемолитическія свойства наиболѣе ясно обнаруживаются въ свѣжемъ филтратѣ бульонной культуры; при продолжительномъ сохраненіи филтратъ въ комнатной t° гемолизинъ постепенно ослабеваетъ и, въ концѣ концовъ, разрушается. Сгущеніемъ филтратъ въ эксикаторѣ надъ сѣрной кислотой можно усилить гемолитическія свойства его. Гемолитическая сила филтратъ находится въ прямой зависимости отъ вирулентности культуры палочки. Гемолизинъ, вырабатываемый палочкой, термостабиленъ и выдерживаетъ получасовое нагрѣваніе при t° 50 и 100. Красные кровяные шарики различныхъ животныхъ проявляютъ неодинаковую чувствительность къ гемолizinу; наиболѣе чувствительной является кровь собаки, затѣмъ, въ порядкѣ увеличивающейся стойкости по отношенію къ гемолizinу, слѣдуютъ: кровь козы, лошади, кролика, барана и морской свинки; кровь крысы не растворяется гемолizinомъ, вырабатываемымъ палочкой Генке.

#### **Вліяніе палочки Генке и ея токсина на числовой составъ форменныхъ элементовъ крови и содержаніе въ ней гемоглобина.**

Присутствіе лаковой крови въ сердцахъ и крупныхъ сосудахъ животныхъ, павшихъ послѣ введенія культуры палочки Генке и ея токсина, и результаты опытовъ надъ гемолитическими свойствами бульонныхъ филтратовъ *in vitro* даютъ основаніе предполагать, что и *in vivo* вырабатываемые палочкой яды могутъ разрушать красныя кровяныя тѣльца животныхъ. Для окончательнаго выясненія этого вопроса мною былъ поставленъ рядъ опытовъ на животныхъ, у которыхъ изслѣдовалось

прева, который указывает, что при голодании уменьшается общее количество крови, как проявление атрофии ее в связи с атрофией других тканей, относительного же падения числа красных шариков установить нельзя. При введении больших количеств воды в организм число эритроцитов падает (Buntzen \*); наоборот при усиленном выведении жидкости, будет ли причиной этому потение (Засбский, Тарханов \*\*) или поносы (Malassez \*\*), Hayem замечается нарастание числа шариков. Состояние кровяного давления согласно опытам Ludvig'a, Constein'a, и Zunst'a, Grawitz'a и Пиотровскаго \*\*) имѣют большое влияние на содержание эритроцитов и Hb. в крови: при перерѣзѣ спинного мозга вмѣстѣ с расширеніемъ кровеносныхъ сосудовъ наблюдалось пониженіе числа ихъ, а при раздраженіи периферической части—суженіе сосудовъ съ повышеніемъ количества шариковъ; на тоже отношеніе для Hb. указалъ Lesser \*\*\*) . Значеніе сосудистой иннервации отмѣчаютъ Andreesen, Костинъ, Будзинскій и Чуевскій \*\*), нервнымъ суженіемъ сосудовъ объясняетъ паденіе числа эритроцитовъ до 3,5 м. и даже 2,5 милл. и Goett 133 въ наблюдавшихся имъ случаяхъ невралгій. Winternitz \*\*\*) , Limbeck, Grawitz и др. нашли, что холодъ въ формѣ холодныхъ ваннъ и душей, раздражая сосудодвигатели, повышаютъ концентрацію крови; наоборот, теплыя ванны способствуютъ паденію числа шариковъ, что Grawitz объясняетъ трансудаціей жидкости въ ткани и изъ тканей. На уменьшеніе числа кр. шариковъ при нагрѣваніи тѣла указываетъ Творковскій 181; содержаніе Hb. при этомъ тоже падаетъ. Искусственное затрудненіе дыханія, согласно опытамъ Бѣлоголова 122, отражается на числѣ эритроцитовъ и содержаніи Hb. въ смыслѣ уменьшенія. Егоровскій 139, вводя въ кровь животныхъ кислородъ, находилъ нарастаніе количества эритроцитовъ, чего не наблюдалось при введеніи углекислоты. Reingold 177 констатировалъ возрастаніе числа шариковъ при отравленіи окисью углерода.

\*) Цитир. по Репреву. \*\*) Цитир. по Романовскому и Подвысоцкому. \*\*\*) Цитир. по Grawitz'у. \*\*) Цитировано по Виноградову.

На паденіе числа шариковъ при частыхъ, хотя бы и не очень обильныхъ кровопусканіяхъ указываютъ Hayem, Rieder, Коганъ, Колоколовъ, Рокницкій \*) и др. Tuffier находилъ, что одно обильное кровопусканіе влечетъ за собою прогрессивное паденіе числа эритроцитовъ. Шиперовичъ 201 послѣ повторныхъ кровопусканій въ количествѣ не болѣе  $\frac{1}{1000}$  вѣса тѣла получалъ нарастаніе количества шариковъ и Hb, при кровопусканіяхъ въ  $\frac{1}{500}$  вѣса тѣла паденіе—съ послѣдующимъ, на 3—4 день нарастаніемъ выше нормы. Въ опытахъ Бергмана кровопусканія въ количествѣ  $\frac{1}{4}$  общаго вѣса тѣла сопровождалось паденіемъ на 1,0; 1,5 и даже 2,0 милл. шариковъ и почти 50% Hb. При сильныхъ кровотеченіяхъ Tagchetti 182 не находилъ уменьшенія содержанія Hb.; наоборот, при повторныхъ малыхъ кровотеченіяхъ наблюдалось рѣзкое паденіе, нарастающее медленно, чѣмъ количество красныхъ шариковъ.

Паденіе количества кр. кр. шариковъ и Hb. въ теченіе и послѣ заразныхъ болѣзней установлено многочисленными изслѣдованіями. Tuffier указываетъ, что содержаніе Hb. понижается въ большей пропорціи, чѣмъ количество эритроцитовъ, т. е. насыщенность послѣднихъ Hb. тоже уменьшается.

Въ частности, при дифтеріи Лусуновъ 165 отмѣчаетъ зависимость уменьшенія числа кр. тѣлецъ отъ высоты  $t^0$  тѣла; паденіе продолжается и послѣ паденія  $t^0$  и возвращается къ нормѣ очень медленно. Въ одномъ случаѣ Пяткянена 175 счисленіе дало лишь 1,5 милл. въ 1,0 к. м. Уменьшеніе количества шариковъ при скарлатинѣ установлено изслѣдованіями Лусунова, Grawitz'a, Türk'a \*), Пяткянена, Ключарева 149 и др.; послѣдній болѣе рѣзкое паденіе наблюдалъ въ концѣ болѣзни. Уменьшеніе содержанія Hb. отмѣчено Туркомъ \*). Паденіе числа кр. шариковъ при брюшномъ тифѣ, въ сравнительно недавнее время, установили Zässlein, Laache \*\*), Hayem, Тумасъ, Arnheim \*\*\*); на измѣненіе содержанія Hb. кромѣ того указали Масютинъ, Охремовскій, Любомудровъ \*\*), Дробный; по Коровицкому, нерѣдко количество его падаетъ послѣ пре-

\*) Цитир. по Бѣловскому, Репреву, Ключареву, \*\*) цитир. по Дробному, \*\*\*) цитир. по Grawitz'у.

крашения лихорадки, а при смертельных исходах резко повышается, что можно объяснить сгущением крови. Падением количества эритроцитов и содержания Нв. сопровождаются сыпной тифъ (Воекманн \*), Тумасъ <sup>186</sup>, Меу \*), перемежающаяся лихорадка (Воекманн, Чирковъ, Щелкова, Бурминъ \*), рожа (Malassez, Halla, Любомудровъ \*), Дробный <sup>188</sup>), туберкулезъ (Sørgensen \*), Масотинъ \*\*), Любомудровъ \*), Дробный). При пневмоніи распадение кр. шариковъ отмѣчено Magagliano \*\*), Limbeck'омъ, Tuffier, который полагаетъ, что сила распада зависитъ отъ количества всасываемаго токсина. На резкое уменьшеніе числа эритроцитовъ при сифилисѣ указано Sørgensen'омъ \*), Шульговскимъ \*), Чижевскимъ \*), Hoffer'омъ \*), Биганскимъ \*), Зеленевымъ \*), Дробнымъ, Тарасовымъ <sup>182</sup> и др.; падение количества Нв. особенно въ періодъ высыпания достигаетъ 32% (Зеленевъ \*), 54% (Rieder \* ) и даже 65% (Mikulicz \* ) и 80% (Тарасовъ); Дробный тоже указываетъ, что уменьшеніе количества Нв. при сифилисѣ выступаетъ на первый планъ. Попытки Лурье <sup>164</sup> задержать распадъ красныхъ шариковъ при помощи инъекціи лошадиной сыворотки, на что имѣлись указанія другихъ изслѣдователей, не увѣчались успѣхомъ. Прогрессирующее паденіе числа кр. шариковъ и содержанія Нв. при кахексіяхъ отмѣчаютъ Ligorio e Gianì <sup>161</sup>, Staner \*) Limbeck и др.

Что касается остеомиалита, то какъ въ острой инфекціонной формѣ, такъ и въ случаяхъ съ хроническимъ теченіемъ болѣзнь протекаетъ и сопровождается довольно значительнымъ уменьшеніемъ числа кр. тѣлецъ и содержанія Нв., на что указываютъ изслѣдованія Grawitz'a, Дробнаго, который въ одномъ изъ своихъ наблюденій нашелъ 3,8 милл. шар. и 56% Нв., Langer'a <sup>159</sup>, насчитавшаго у описаннаго имъ больного лишь 2,2 милл. эритроцитовъ. С. Чистовичъ <sup>186</sup> въ изслѣдованныхъ имъ случаяхъ не замѣтилъ какихъ либо измѣненій въ количествѣ красныхъ шариковъ.

Экспериментальныя изслѣдованія касаются вліянія на мор-

\*) Цитир. по Дробному, \*\*) Цитир. по Tuffier.

фологическій составъ крови инъекцій микроорганизмовъ, ихъ токсиновъ, гемолитическихъ и лечебныхъ специфическихъ сыворотокъ.

Введеніе въ кровь физиологическаго раствора повареной соли дало у различныхъ изслѣдователей противорѣчивые результаты: Claiss \*) нашелъ небольшое уменьшеніе числа шариковъ, Tuffier нѣкоторое возрастаніе количества ихъ, Комаровъ <sup>161</sup> наблюдалъ незначительныя колебанія въ ту и другую сторону. Паденіе количества шариковъ при введеніи культуры бактерий сибирской язвы получили Садовскій \*\*) и Колоколовъ <sup>150</sup>; послѣдній отмѣчаетъ также и уменьшеніе содержанія гемоглобина. Кухаржевскій <sup>158</sup> въ своей диссертациі приводитъ литературу касающуюся измѣненій въ морфологическомъ составѣ крови при введеніи токсиновъ: Бутягинъ \*\*\*) получалъ повышеніе количество кр. шариковъ и Нв при иммунизации лошадей противъ дифтеріи; Bianchi-Mariotti \*\*\*) послѣ инъекціи токсиновъ тифа, сиб. язвы, холеры, стрептококка и *bac. ruosucanei* находилъ паденіе содержанія Нв; Weigö \*) послѣ введенія токсина *b. ruosucanei* не замѣтилъ отклоненія отъ нормы. Самъ Кухаржевскій нашелъ, что впрыскиваніе большихъ дозъ дифтерійнаго токсина сопровождается уменьшеніемъ количества кр. шариковъ и Нв; тоже наблюдалось при инъекціи среднихъ дозъ; введеніе малыхъ дозъ не вызывало замѣтныхъ измѣненій: при инъекціи токсина *b. tetani* падало какъ количество эритроцитовъ, такъ и Нв.

Измѣненія количества красныхъ шариковъ и Нв послѣ введенія ипородной сыворотки находятся въ зависимости отъ дозировки ея. Santacuzéne инъекцируя кролику большія дозы нормальной сыворотки свинки наблюдалъ паденіе числа шариковъ съ 6,0 м. до 1,5 м. и Нв на 40%, медленно возвращавшееся къ нормѣ; при введеніи среднихъ дозъ число шариковъ уменьшалось на 1,0 м., количество Нв на 15%—20%; однократное или повторное впрыскиваніе малыхъ дозъ сыворотки сопровождалось, напротивъ, возрастаніемъ числа шариковъ.

\*) Цитир. по Tuffier. \*\*) Цитир. по Бѣлоновскому. \*\*\*) Цитир. по Кухаржевскому.

ковъ и количества Нб.; такое же нарастаніе наблюдалось и у больныхъ, пользовавшихся малыми дозами гемолитической сыворотки. Мечниковъ и Безрубка<sup>167</sup> инъецировали гемолитическую сыворотку съ лечебной дѣлюю прокаженнымъ, а Courmont<sup>167</sup> — малокровнымъ больнымъ, и отмѣчаютъ благотворное дѣйствіе ея на содержаніе эритроцитовъ и Нб въ крови. Вредное вліаніе большихъ дозъ сыворотки видѣлъ и Бѣлоновскій, у котораго животныя погибали при явленіяхъ растворенія крови; среднія дозы вызывали въ его опытахъ рѣзкое паденіе числа кр. шариковъ и количества Нб съ возвращеніемъ къ нормѣ черезъ 2—3 недѣли; инъекція небольшихъ дозъ сопровождалась незначительнымъ и непродолжительнымъ уменьшеніемъ того и другого съ послѣдующимъ нарастаніемъ. Паденіе числа шариковъ и количества Нб наблюдалъ и Комаровъ<sup>151</sup>, вводя собакамъ нормальную сыворотку лошадей. Уменьшеніе числа эритроцитовъ и содержанія Нб. при инъекціи противодифтерійной сыворотки установлено опытами и наблюденіями Косоротова<sup>154</sup>, Zagari et Calabrese'a \*) Billings'a \*) и Комарова; Кухаржевскій получалъ незначительное и непродолжительное пониженіе и, чаще, послѣ большихъ дозъ сыворотки; то же онъ наблюдалъ и послѣ инъекціи противостолбнячной и противострептококковой сыворотокъ. Сравнивая полученные имъ результаты съ послѣдствіями инъекціи нормальныхъ сыворотокъ, Кухаржевскій находитъ, что измѣненія, наблюдающіяся послѣ введенія иммунныхъ сыворотокъ зависятъ отъ самихъ сыворотокъ, а не отъ антиоксинавъ въ нихъ содержащихся. Инге<sup>144</sup> тоже не нашелъ разницы въ этомъ отношеніи между лошадиной нормальной и антидифтерійной сыворотками: впрыскиванія кроликамъ и той, и другой вызывали пониженіе числа красныхъ тѣлецъ и содержанія Нб. На основаніи своихъ изслѣдованій авторъ отрицаетъ гемолизъ, какъ причину явленія, и приходитъ къ заключенію, что измѣненные сывороткой шарики задерживаются и разрушаются въ органахъ. Успенскій<sup>188</sup> при инъекціи боль-

\*) Цитир. по Кухаржевскому.

нымъ противокоревой сыворотки наблюдать нарастаніе числа кр. тѣлецъ и содержанія Нб.

*Измѣненія въ количествѣ бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ.*  
Счисленіе бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ у здоровыхъ индивидуумовъ дало различнымъ изслѣдователямъ далеко неодинаковые результаты: въ то время какъ Wälcker \*) получилъ 13.3 тысячъ въ 1,0 к. м., Тумасъ 6,2 т., Malassez \*) считаетъ возможными колебанія между 4,0 и 7,0 тысячами. Романовскій полагаетъ, что разнообразіе въ цифрахъ зависитъ отъ различныхъ физиологическихъ условій при изслѣдованіи. Позднѣйшія наблюденія показываютъ, что немалое значеніе имѣетъ индивидуальность, и колебанія между 5,0 и 10,0 можно признавать не выходящими изъ предѣловъ нормы (Hayem, Limbeck, Grawitz и др.). У здоровыхъ кроликовъ число бѣлыхъ шариковъ тоже колеблется: Hayem принимаетъ 6,0—6,5 т., Nicolas et Courmont<sup>170</sup> и Бѣлоновскій — 7,0; Колоколовъ, Жаботинскій<sup>140</sup> и Рокницкій \*) до 10,0 т. Вопреки изслѣдованіямъ Костюрина, Reinert \*) не могъ замѣтить особой разницы въ количествѣ лейкоцитовъ въ крови, полученной изъ отдаленныхъ другъ отъ друга участковъ тѣла. На число бѣлыхъ тѣлецъ, какъ и на количество красныхъ вліяетъ полъ (Grawitz и др.), возрастъ (Bouchut и Dubrisay, Hayem, Limbeck, Grawitz и др.), состояніе питанія. Большимъ ядромъ изслѣдованій (Virchow, Sørensen, Graeber, Müller \*), Jaksch, Limbeck, Grawitz, Габричевскій \*), Усковъ, Богаевскій \*), Зангъ \*), Словцовъ \*) установлено повшеніе числа бѣлыхъ тѣлецъ послѣ ѣды; Тихановъ<sup>184</sup> нашелъ, что гиперлейкоцитозъ послѣ предварительнаго гипоплейкоцитоза развивается черезъ 3 часа послѣ принятія пищи. Беременность согласно изслѣдованію Halla, Nasse, Островскаго \*) и др. сопровождается гиперлейкоцитозомъ. Репревъ указываетъ на значеніе скорости тока крови и давленія въ сосудахъ; при повышеніи и пониженіи кровяного давленія онъ и Виноградовъ<sup>180</sup> нашли уменьшеніе числа бѣлыхъ тѣлецъ. Антокопенко<sup>115</sup> приводитъ

\*) Цитированы по Романовскому, Подвысоцкому, Тиханову.

имена исследователей (Hayem, Henle, Remak, Wirchow, Отт, Чудновский), установивших гиперлейкоцитозъ послѣ кровопусканий; самъ Антокопенко получалъ гиперлейкоцитозъ уже въ теченіе первыхъ сутокъ; второе кровопусканіе тоже сопровождалось гиперлейкоцитозомъ, но менѣе рѣзкимъ; третье же не давало эффекта. Шпировичъ<sup>201</sup> находилъ гиперлейкоцитозъ послѣ повторныхъ умѣренныхъ кровопусканий. Гиперлейкоцитозъ при механическомъ затрудненіи дыханія у людей отмѣченъ Bouchut<sup>\*</sup>), у животныхъ — Габричевскимъ<sup>\*</sup>) и Королевымъ<sup>153</sup>, который указываетъ, что быстрота и сила гиперлейкоцитоза зависятъ отъ быстроты и степени нарастанія стеноза. Goldscheider und Jacob<sup>154</sup> объясняютъ гипоплейкоцитозъ при охлажденіи животныхъ во время лапортотоміи и при шока задержкой лейкоцитовъ въ капиллярахъ.

Уменьшеніе числа бѣлыхъ шариковъ при болѣзненныхъ состояніяхъ. Löwit<sup>\*\*</sup>) предложилъ различать гипоплейкоцитозъ, какъ слѣдствіе уменьшенія доставки бѣлыхъ тѣлецъ изъ кровеобразовательныхъ органовъ, и паденіе числа ихъ вслѣдствіе разрушенія лейкоцитовъ поступающими въ кровь ядовитыми веществами; первый онъ обозначаетъ названіемъ leucopenia, второй — leukolysis, для которой Е. Боткинъ<sup>126</sup> применяетъ терминъ «лейкоцитоллизъ». Bezanson et Labbé<sup>117</sup> отличаютъ временный гипоплейкоцитозъ, наблюдаемый передъ послѣдующимъ гиперлейкоцитозомъ, называя его «начальной гипоглобулей», отъ «стойкаго», сопровождающаго нѣкоторыя инфекціонныя болѣзни. Репревъ дѣлитъ гипоплейкоцитозъ на общій, выражающийся вмѣненіемъ въ этомъ смыслѣ всей крови, и мѣстный, являющийся слѣдствіемъ неравномѣрнаго распредѣленія бѣлыхъ шариковъ въ органахъ и кровеносныхъ сосудахъ. Нерѣдко явленія гипоплейкоцитоза могутъ быть константированы уже черезъ 5 — 10 минутъ послѣ введенія ядовитыхъ веществъ, но чаще онъ обнаруживается черезъ 1/2—1 и болѣе часовъ. Какъ выше сказано, стойкій гипоплейкоцитозъ является постояннымъ спутникомъ при нѣкоторыхъ формахъ

\*) Цитир.—по Королеву. \*\*) Цитир. по Grawitz'у.

заразныхъ болѣзней, почему можетъ служить и диагностическимъ дѣляемъ. Гипоплейкоцитозъ при брюшномъ тифѣ установленъ исследованиями Hayem'a, Löwit'a, Türk'a<sup>\*</sup>), Rieder'a<sup>\*</sup>), Limbeck'a, Тумаса, Хегатурова<sup>\*</sup>), Жаботинскаго, Лобомудрова<sup>\*\*</sup>) Дробнаго и др. Гиперлейкоцитозъ отмѣчается Limbeck'омъ лишь при осложненіяхъ болѣзни и Петровымъ<sup>172</sup> въ легкихъ случаяхъ заболѣванія; чѣмъ тяжелѣе протекаетъ болѣзнь, тѣмъ, по его наблюденіямъ, рѣзче гипоплейкоцитозъ. Усковъ объясняетъ гипоплейкоцитозъ замедленнымъ метаморфозомъ, Lucibelli<sup>163</sup> придаетъ большое значеніе пораженію костнаго мозга, гдѣ новообразованныя клѣтки гибнутъ раньше, чѣмъ успѣваютъ поступить въ кровяной токъ. При корпъ гипоплейкоцитозъ найденъ Rieder'омъ<sup>\*</sup>), Rénaud<sup>\*\*\*</sup>) Planteg'ой<sup>\*\*\*</sup>), Поповымъ<sup>174</sup>. Кочетковымъ<sup>\*\*\*</sup>) и Успенскимъ; послѣдній какъ и другіе исследователи, наблюдали въ инкубационномъ періодѣ болѣзни гиперлейкоцитозъ; согласно съ Renaud, онъ смѣняется гипоплейкоцитозомъ еще за 3—5 дней до періода высыпанія, когда достигаетъ maximum'a (50% противъ нормы); по мѣрѣ выздоровленія число бѣлыхъ шариковъ нарастаетъ до гиперлейкоцитоза, который постепенно падаетъ до нормы. Поповъ<sup>174</sup> и Успенскій считаютъ причинной гипоплейкоцитоза лейколизъ и пониженіе дѣятельности кровеобразующихъ органовъ. Лусуновъ<sup>165</sup> и въ періодъ высыпанія иногда наблюдалъ гиперлейкоцитозъ. Гипоплейкоцитозъ при болотной лихорадкѣ наблюдали Романовскій, Dionisi, Halla, Limbeck, Бутурлинъ<sup>\*\*</sup>), Дробный, Петровъ<sup>173</sup> и др. Послѣдній лишь въ началѣ болѣзни находилъ гиперлейкоцитозъ, смѣнявшійся лейкопенией, которую считаетъ слѣдствіемъ лейколиза; выздоровленіе сопровождается возвращеніемъ количества лейкоцитовъ къ нормѣ; кахекезія характеризуется стойкимъ гипоплейкоцитозомъ. Türk и Sacquerée<sup>\*\*\*</sup>) находили уменьшеніе числа лейкоцитовъ при свинкѣ, чего не могъ подтвердить для неосложненныхъ случаевъ Крестниковъ<sup>156</sup>.

\*) Цитир. по Grawitz'у, Романовскому и др. \*\*) Цитир. по Дробному. \*\*\*) Цитир. по Успенскому.

Увеличение числа брызг телец в крови может достигать 40—80 тысяч в 1,0 к. м., изменяя нормальное отношение к числу красных шариков (1:600 в среднем) на 1:50 и даже 1:20. Степень гиперлейкоцитоза соответствует силе вызвавшего его процесса, высот  $t^0$  и энергии организма (Подвысоцкий). Tuffier указывает, что на степень гиперлейкоцитоза в течение инфекционных болезней влияет степень вирулентности микроба и сила всасывания токсинов.

Witchow \*) отличает лейкоцитоз герп. гиперлейкоцитоз, как временное увеличение числа лейкоцитов, от лейкоемии—с хроническим постоянным значительным превышением количества их против нормы. Романовский в зависимости от причины, его вызвавшей, делит гиперлейкоцитоз на воспалительный, кахектический, агональный и гиперлейкоцитоз после кровотечений. Исследования показывают, что увеличение числа б. шариков при гиперлейкоцитозе распределяется на отдельные виды их неравномерно, так что нормальное количественное отношение их друг к другу нарушается и изменяется в зависимости от причин, вызвавших гиперлейкоцитоз. Для обозначения характера гиперлейкоцитоза применяются и соответствующие термины: мононуклеоз, полинуклеоз, лимфоцитоз, нейтрофильный, базофильный и эозинофильный лейкоцитоз. Усков, опираясь на предложенную им классификацию лейкоцитов на молодые, зрелые и незрелые элементы, и характер гиперлейкоцитоза определяет с точки зрения зрелости крови. Bezanson et Labbé делят вещества, вызывающие нарастание количества лейкоцитов, на три группы в зависимости от преобладания тех или иных видов шариков в развивающемся гиперлейкоцитозе. Rieder \*\*) высказывает предположение, что микробы растительного происхождения вызывают полинуклеоз, тогда как животные микроорганизмы являются причиной развития мононуклеоза, что, впрочем, не может быть принято без ограничений (Репрев). Большинство инфекцион-

\*) Цитир. по Романовскому. \*\*) Цитир. по Репреву.

ных болезней характеризуется полинуклеарным гиперлейкоцитозом.

Увеличение количества лейкоцитов при крупозной пневмонии установлено исследованиями Halla, Pick'a, Rieder'a, Реё \*) Наум'a, Limbeck'a и др. Усков находил повышение числа их до 50%, Кикоде <sup>148</sup> в 2—3 раза против нормы; сила гиперлейкоцитоза, по Кикоде, соответствует высот  $t^0$ , с критическим падением которой возвращается к норм. и число лейкоцитов; в тяжелых случаях со смертельным исходом гиперлейкоцитоза не наблюдалось; наоборот, как Кикоде, так и Усков находили гиполейкоцитоз. Проф. Н. Я. Чистович <sup>189</sup> в тяжелых со смертельным исходом случаях пневмонии находил гиполейкоцитоз, который, согласно его исследованиям, указывает на вирулентность пневмококка: гиперлейкоцитоз может служить благоприятным признаком, но только в том случае, если нет осложнений болезни поражением важных органов. При дифтерии невысокий гиперлейкоцитоз констатировали Bouchut \*) Rieder, Реё, Pick \*), Limbeck, Лусунов. По Гундобину \*\*) сила гиперлейкоцитоза зависит не от характера дифтерии, а от тяжести положения больного, т. е. от состояния внутренних органов. Питкянен отмечает, что при тяжелом течении болезни гиперлейкоцитоз держится до самой смерти, в легких случаях—уменьшается вместе с поправлением больного. Halla, Bruardel, Pick \*\*) указали на гиперлейкоцитоз при натуральной оспе; Limbeck в легких случаях не обнаруживал такого, в случаях средней силы гиперлейкоцитоза наблюдался им только в период нагноения пустул, т. е. при видении нагноительных микробов; при тяжелой инфекции гиперлейкоцитоз держался более продолжительное время. Гиперлейкоцитоз при scarlatini, установленный Реё, Rieder'ом, Klein'ом, Лусуновым, Grawitz'ем, Питкяненом и др. согласно исследованиям Кочеткова может быть обнаружен еще в инкубационном периоде и, достигая наибольшей высоты на

\*) Цитир. по Н. Чистовичу, Limbeck'у, и др. \*\*) Цитир. по Питкянену.

2—3 день высыпания, падает медленно и постепенно и держится еще и по прекращении лихорадки, что подтверждает и Limbeck, находивший гиперлейкоцитоз, когда все признаки болезни исчезли. В течение возвратного тифа по исследованиям Лапчинского, Гейденрейха \*) и Мелких \*\*) начальный гиперлейкоцитоз сменяется перед кризисом гиперлейкоцитозом, который по Щеголеву <sup>202</sup>, на высоте приступа достигает наибольшей силы (число лейкоцитов в 4 раза против нормы) и падает до нормы с окончанием его. Rieder, Halla, Реё \*\*\*) , Limbeck, Любомудровь \*\*), Лусуновъ, Дробный и др. при роже находили незначительный гиперлейкоцитоз, возвращавшийся к норме при падении t°. При краснухе Н. Чистовичъ и Шестакова <sup>195</sup> наблюдали умеренный гиперлейкоцитоз постоянно. Очень высокий гиперлейкоцитоз (до 60 т.) наблюдали при холере Wirchow, Naueu, Bergasky \*\*), который не находится в связи с гущением крови. При септических заражениях, по Grawitz'у и др., гиперлейкоцитоз выражен резко; Limbeck иногда не находил его, с чем не согласуются наблюдения Rieder'a \*\*\*) , но что вполне подтверждается и находить объяснение в опытах Н. Чистовича с заражением животных пневмококком. Гиперлейкоцитоз при туберкулезе, отмеченный Nassé \*\*\*\*), Samuel'ем \*\*\*\*) и Любомудровым \*\*\*\*), Limbeck'ом наблюдался только при осложнении кровотоком или гнойными процессами. Больше или меньше резким гиперлейкоцитозом сопровождаются хронические истощающие болезни и кахексии (Echerich, Scheider, Rieder и др. \*). При лейкемических заболеваниях крови в обширном значении этого понятия (Репревъ) гиперлейкоцитоз достигает огромных цифр, особенно в хронических формах лимфатической лейкемии, где число бѣлых шариков превышает 1,000 т.

Исследованием характера и значения лейкоцитоза при нѣко-

\*) Цитир. по Романовскому. \*\*) Цитир. по Щеголеву. \*\*\*) Цитир. по Limbeck'у. \*\*\*\*) Цитир. по Дробнову.

торых хирургических заболеваний занимались Reich <sup>176</sup>, проф. В. А. Опшель <sup>171</sup> и Бельдогитъ <sup>121</sup>. Первый исследовал случаи острых местных воспалительных процессов, причем находил гиперлейкоцитоз, достигавший 20 т. бѣлых тѣлец и уменьшавшийся при рассасывании. При гнойном числе лейкоцитов возрастало до 25—35 т.; при вскрытии гнойника число лейкоцитов падает до нормы. В затяжных случаях или при затечных гнойниках гиперлейкоцитоз держится. Соответствие между повышением t° и высотой гиперлейкоцитоза наблюдается далеко не постоянно. Пока организм реагирует на процесс гиперлейкоцитозом, прогноз может быть благоприятным; падение же числа лейкоцитов без ослабления остроты и тяжести болезни значительно ухудшают предсказание. Проф. В. А. Опшель на основании изучения микроскопической картины препаратов из воспалительных выпотов в тканях, органах и полостях человеческого тѣла пришел к заключению, что воспалительные процессы, как и исследованные им экспериментальные микробные перитониты, можно подразделить на три главные категории: катаральные, характеризующиеся обилием живых дѣятельных лейкоцитов; гнойные — как синоним с мертволейкоцитарными воспалениями и септическими, сопровождающимися гноем — и даже алейкоцитозом, как проявлением слабости организма для борьбы с инфекцией, которая, не находя в лейкоцитах преграды для распространения, ведет к тяжелым общим септическим заболеваниям. Такое разделение воспалительных процессов имеет, конечно, не только теоретический интерес, но служит показателем «интенсивности происходящей между человеком и атакующими его микробами борьбы» и большей или меньшей способности организма к сопротивлению. Многочисленные наблюдения над больными подтверждают, что исследование воспалительных выпотов дает весьма ценные результаты для суждения о возможных последствиях процесса и даже может служить показателем для выбора того или другого лечебного мероприятия. Бельдогитъ приводит литературные данные, касающиеся хирурги-

ческих болѣзней. Между ними указываетъ на результаты изслѣдованій Kuttner'a и Blasberg'a, касающихся острыхъ нагноительныхъ процессовъ. По наблюденіямъ перваго они сопровождаются быстро нарастающимъ гиперлейкоцитозомъ, уменьшающимся при наклонности гнояника къ ограниченію. По Blasberg'у гиперлейкоцитозъ рѣзче выраженъ при внутреннихъ нагноеніяхъ, чѣмъ при наружныхъ; онъ отсутствуетъ при слабости яда и при чрезмѣрной силѣ инфекции. На основаніи литературныхъ данныхъ и собственныхъ наблюденій Бельюгинъ пришелъ между прочимъ къ слѣдующимъ заключеніямъ: «хирургическая инфекция всегда сопровождается гиперлейкоцитозомъ; сила лейкоцитарной реакціи не зависитъ отъ вида гисеродныхъ бактерий; абсолютное количество гноя не вліяютъ на характеръ и силу лейкоцитоза, но вліяютъ условія, благоприятныя для всасыванія гноя въ кровь. Сила реакціи зависитъ отъ степени вирулентности микробовъ и отъ состоянія защитительныхъ силъ организма, почему высокой гиперлейкоцитозъ имѣетъ благоприятное прогностическое значеніе. При длительныхъ прогрессирующихъ процессахъ наблюдается высокой продолжительный гиперлейкоцитозъ; при острыхъ—высокій, быстро падающій. Септицемія съ бактеріями въ крови даетъ высокой, до 50 т. гиперлейкоцитозъ съ быстрымъ паденіемъ до нормы и ниже».

Остеоміалитъ въ острой и хронической формѣ, какъ и другіе септическіе процессы (Grawitz), сопровождается гиперлейкоцитозомъ, зависящимъ отъ поступленія въ организмъ токсическихъ, нагноительныхъ агентовъ (Rieder, Löwit \*). Сила гиперлейкоцитоза въ различныхъ случаяхъ колеблется. Langer<sup>139</sup> въ описанномъ имъ случаѣ нашелъ 9.400 лейкоцитовъ; Siegel \*) и Дробный насчитывали до 16,500 (отношеніе 1:235), Reich въ острыхъ случаяхъ болѣзни наблюдалъ до 30 т. лейкоцитовъ; у Cabo и Kühn'a онъ нашелъ приблизительно такія же цифры. При подостромъ теченіи болѣзни и послѣ образованія секвестра лейкоцитозъ незначителенъ или

\*) Цитир. по Дробному.

отсутствуетъ; авторъ считаетъ превышеніе 20000 за указаніе на распространеніе процесса; Schede und Stahl \*) нашли гиперлейкоцитозъ, измѣнявшій нормальное отношеніе 1:30 и даже, въ тяжелыхъ случаяхъ, 1:2, что можетъ служить для объясненія остеомиэлитической кахексии. Klemm сильный гиперлейкоцитозъ ставитъ въ зависимость отъ пораженія и раздраженія заразнымъ началомъ лимфатической ткани, гдѣ особенно бурно идетъ размноженіе лейкоцитовъ, поступающихъ отсюда въ кровь и переполняющихъ ее. Высота лейкоцитоза служитъ показателемъ тяжести инфекции и способности организма къ сопротивленію. Кривая лейкоцитоза, сопоставленная съ кривыми t° и пульса, можетъ служить для прогноза: повышеніе лейкоцитарной кривой при паденіи t° и хорошемъ пульсѣ благоприятно;—при высокой t° и плохомъ пульсѣ указываетъ, что инфекция осиливаетъ организмъ, защитительныя силы котораго оказываются несостоятельными. Joserph<sup>141</sup> характеризуетъ наблюдавшійся имъ гиперлейкоцитозъ эозинофилией, происшедшей вслѣдствіе раздраженія костнаго мозга. Ligorio e Gian<sup>161</sup> наблюдали полинуклеозъ. С. Чистовичъ<sup>196</sup> при хроническомъ остеомиалитѣ находилъ общій небольшой гиперлейкоцитозъ.

Экспериментальныя изслѣдованія надъ измѣненіемъ количества лейкоцитовъ у животныхъ касаются вліянія инъекцій разнородныхъ химическихъ веществъ, механическихъ частицъ, бактерій и ихъ токсиновъ, гемолитическихъ и лечебныхъ сыворотокъ. Гиполейкоцитозъ, какъ слѣдствіе растворенія лейкоцитовъ вредными для нихъ веществами, описанъ многими изслѣдователями вслѣдъ за Löwit'омъ, первымъ объяснившимъ уменьшеніе числа бѣлыхъ шариковъ лейкоцитомъ. Такое же объясненіе гиполейкоцитозу давали Жаботинскій<sup>140</sup>, вводившій въ кровь гемальбумозу и пентонъ, Гольцманъ<sup>135</sup> послѣ инъекціи скипидара, Е. Боткинъ<sup>125</sup>, наблюдавшій раствореніе шариковъ въ пентонѣ. Однако мнѣніе это встрѣтило опроверженіе со стороны другихъ изслѣдователей (Römer \*), Limbeck,

\*) Реальн. Энцикл. Мед. Наукъ: „Кости, воспаленіе ихъ“ т. XI.

\*\*) по Limbek'y.

Rieder \*), Вериго <sup>128</sup>, Медвѣдев <sup>166</sup>, Н. Чистович <sup>190</sup>, Goldscheider und Jacob <sup>134</sup> и др.), доказавшихъ, что причиной гиполейкоцитоза является перераспределение лейкоцитовъ въ сосудахъ. Наблюдаемый при введеніи инородныхъ веществъ въ кровяной токъ гиполейкоцитозъ продолжается недолго и обычно влечетъ за собой гиперлейкоцитозъ. Такіе же результаты получилъ Вериго надъ спрыскиваніемъ бактерій, Колоколовъ <sup>150</sup> при введеніи бациллъ сибирской язвы, Nicolas et Bancel <sup>169</sup> въ теченіе прививокъ противъ бѣшенства и при инъекціи мозгового вещества здоровыхъ животныхъ. Н. Чистович <sup>189</sup> вводилъ подкожно или въ ткань легкаго пневмококковъ различной вирулентности, въ зависимости отъ чего колебались и результаты счисления лейкоцитовъ: инфекція сильно вирулентными диплококками сопровождалась гиполейкоцитозомъ; при введеніи слабыхъ культуръ—наблюдался гиперлейкоцитозъ; доза смертельная для маленькаго животнаго вызывала у него уменьшеніе числа лейкоцитовъ, у взрослога—влекла за собой гиперлейкоцитозомъ; если животное оправлялось послѣ инфекціи сравнительно большой дозой, гиполейкоцитозъ смѣнялся гиперлейкоцитозомъ. Сравнивая полученные результаты съ данными наблюденія надъ явленіями фагоцитоза вслѣдъ за введеніемъ культуръ диплококка, авторъ заключаетъ, что благоприятно протекающее зараженіе сопровождается гиперлейкоцитозомъ въ связи съ фагоцитозомъ; при неблагоприятномъ теченіи наблюдается гиполейкоцитозъ и отсутствіе фагоцитоза. Начальный гиполейкоцитозъ съ послѣдующимъ гиперлейкоцитозомъ при инъекціи различныхъ бактерій наблюдалъ Müller <sup>168</sup> и при инфекціи брюшнотифозной палочкой—Lepine et Lyonnet <sup>160</sup>. Schlesinger <sup>200</sup>, вводя подкожно бактерійныя культуры, находилъ начальный гиполейкоцитозъ не постоянно; послѣдовательный гиперлейкоцитозъ былъ явленіемъ обычнымъ, при выздоровленіи быстро наступалъ гиперлейкоцитозъ, долгодержавшійся; при смертельной инфекціи старый гиперлейкоцитозъ скоро смѣнялся паденіемъ числа шариковъ ниже

\*) Цитировано по Limbeck'у.

нормы, прогрессировавшимъ до смерти; иногда замѣчался предсмертный гиперлейкоцитозъ. Опыты Н. Чистовича и Юревича <sup>194</sup> показали, что гиперлейкоцитозъ зараженной беременной самки не передается плоду.

Лейкоциторную реакцію при введеніи въ организмъ животныхъ дифтерійнаго токсина наблюдали Chateney <sup>199</sup>, Безръдка <sup>119</sup>, Nicolas et Courmont <sup>170</sup>, Бутягинъ \*), Клитинъ \*\*) и др. Безръдка во время иммунизациі дифтерійнымъ токсиномъ отмѣчаетъ сильный гиперлейкоцитозъ, особенно въ первые часы и дни послѣ инъекціи; наблюденія Бутягина давали не постоянные результаты. Nicolas et Courmont получали разные данныя въ зависимости отъ дозировки токсина: быстрая интоксикація кроликовъ большими дозами сопровождалась легкимъ, рѣже сильнымъ гиперлейкоцитозомъ; гиполейкоцитоза не наблюдалось; при медленной интоксикаціи повторными малыми дозами замѣчался гиперлейкоцитозъ, сила которой соответствуетъ высотѣ t°. При продолжительной иммунизациі реакція не явственна. Клитинъ \*) при введеніи большихъ дозъ сильнаго токсина получалъ высокій гиперлейкоцитозъ, но послѣ предварительнаго гиполейкоцитоза; при малыхъ дозахъ гиполейкоцитозъ затягивался, инъекція слабаго токсина вызывала гиперлейкоцитозъ безъ предварительнаго гиполейкоцитоза. Кухаржевскій, такъ же какъ и Зергаровъ \*), послѣ инъекціи большихъ дозъ находилъ гиперлейкоцитозъ, нарастающій до смерти животнаго; малыя дозы вводимаго токсина тоже вызывали гиперлейкоцитозъ, но иногда смѣняющійся нѣкоторымъ пониженіемъ числа б. шариковъ. Werigo находилъ высокій гиперлейкоцитозъ при инъекціи токсина *bas. ruosuanei*; Kanthack <sup>146</sup>) при введеніи стерильныхъ культуръ *vibr. Мечникова*, фильтратовъ дрожжей и *bas. ruosuanei* наблюдалъ гиполейкоцитозъ, нараставшій до максималнаго подъема t°; но уже черезъ 4 часа онъ смѣнялся гиперлейкоцитозомъ, достигавшимъ наибольшаго подъема послѣ 9 часовъ и продолжавшимся 48—72 ч. и дольше. Заюнчковскій \*),

\*) Цитир. по Кухаржевскому. \*\*) Цитир. по Питкянену.

отмѣчаетъ гиперлейкоцитозъ при инъекціи токсина столбняка, особенно высокій при смертельной интоксикаціи; тоже находил Мечниковъ, вырыскивая несмертельныя дозы столбичнаго яда курамъ; Кухаржевскій нашель, что введеніе малыхъ дозъ сопровождается непродолжительнымъ гиполейкоцитозомъ, послѣ чего число лейкоцитовъ возрастаетъ до нормы; при инъекціи большихъ дозъ начальный гиполейкоцитозъ переходитъ въ гиперлейкоцитозъ. Bohland<sup>124</sup>, вводя фильтраты культуръ *bac. typhi* abdom. уже черезъ 10 минутъ наблюдалъ гиполейкоцитозъ достигавшій maximum'a черезъ 20—30 м.; черезъ 1 ч. число шариковъ или возвращалось къ нормѣ, или превышало ее; послѣ введенія токсина *bac. coli* гиперлейкоцитозъ появлялся немедленно.

Grawitz полагаетъ, что почти всѣ виды бактерий и продукты ихъ жизнедѣятельности способны вызвать гиперлейкоцитозъ.

Введеніе гемолитической сыворотки согласно съ результатами опытовъ Santasizéne'a сопровождается гиперлейкоцитозомъ. Лурье, пользуясь съ лечебной цѣлью гемолитической сывороткой сифилитиковъ, не нашель пониженія превышающаго норму числа бѣлыхъ шариковъ.

Безрѣдка, инъекцируя подкожно кроликамъ лейкотоксическую сыворотку наблюдалъ повышение числа лейкоцитовъ съ 10,000 до 30,000; та же сыворотка, лишенная лейколитическихъ свойствъ нагреваніемъ до 55 вызывала повышение до 16—17 т.

Исследованіемъ вліянія инъекцій противудифтерійной лечебной сыворотки на лейкоцитарную реакцію здоровыхъ животныхъ занимались Косоротовъ, Влаевъ \*), Габричевскій \*), Гундобинъ \*), Газе \*), которые находили при этомъ болѣе или менѣе рѣзкое и стойкое нарастаніе числа бѣлыхъ тѣлецъ. Кухаржевскій какъ на основаніи разбора полученныхъ ими результатовъ, такъ и опираясь на данныя собственныхъ исследованийъ приходитъ къ тому же заключенію. Повышеніе

\*) По Кухаржевскому.

числа бѣл. шариковъ установлено Успенскимъ при вырыскиваніи противукоревой сыворотки больнымъ корью. Вліяніе вырыскиванія скарлатинознымъ больнымъ сыворотки Мозера исследовалъ Ключаревъ<sup>125</sup>, который нашель, что высота гиперлейкоцитоза въ разгарѣ болѣзни послѣ инъекціи не измѣняется; при обостреніи процесса и осложненіи болѣзни лейкоцитозъ усиливается; благотворное вліяніе сывороточнаго леченія сопровождается постепеннымъ паденіемъ числа лейкоцитовъ; послѣ сывороточное заболѣваніе, какъ таковое, проявляется гиполейкоцитозомъ и лейкопенией.

Относительно причинъ колебанія числа бѣлыхъ шариковъ въ крови при поступленіи въ организмъ различныхъ веществъ было предложено много теорій, подкрѣпленныхъ опытами или наблюденіями. Уже Virchow \*) причиной гиперлейкоцитоза считалъ раздраженіе лимфатическихъ железъ, съ чѣмъ соглашались Benda, A. Wolf и Naegeli \*), но что встрѣтило возраженія Ehrlich'a\*) и Rieder'a\*). Grawitz считаетъ теорію Virchow'a приемлемой, какъ одно изъ объясненій гиперлейкоцитоза. Теорія локалистическая, согласно которой всѣ ткани организма подъ вліяніемъ irritаціи могутъ образовывать лимфоциты изъ своихъ основныхъ клѣтокъ, защищалась Hoffmeister'омъ, Heidenhain'омъ, A. Schmidt'омъ, Leiden'омъ \*) и др. Limbeck первый предложилъ «хемотактическую теорію», согласно которой поступающія въ кровь вещества имѣютъ притягивающее вліяніе на лейкоциты, привлекаемыхъ къ мѣсту скопленія бактерий, гдѣ образуются экссудаты. Вериге, инъекцируя животнымъ культуры различныхъ бактерий и кармина, наблюдалъ рѣзкій гиполейкоцитозъ, державшійся до 15 часовъ и затѣмъ смѣнявшійся гиперлейкоцитозомъ, тогда какъ инъекція фильтрата *b. pyocyanei* давала уже черезъ 30 м. нарастаніе лейкоцитовъ до 180%. Резомируа полученные имъ и Buchner'омъ \*\*) результаты, онъ объясняетъ «появленіе лейкоцитоза исключительно химическими причинами»; исчезновеніе лейкоцитовъ при гиполейкоцитозѣ онъ объясняетъ тѣмъ, что они «захва-

\*) Цитированы по Limbeck'у, Grawitz'у, Кухаржевскому, Goldschneider'у и Jacob'у и др.; \*\*) Цитир. по Вериге.

тываютъ выпрыснутыя бактеріи и отдають ихъ клѣткамъ пульпы и эндотелію печени», что подтверждаетъ результатами изслѣдованій Высоковича \*\*) и своихъ Römer и Buchner \*) считали гиперлейкоцитозъ слѣдствіемъ раздраженія бѣлыхъ тѣлецъ продуктами распада бактерій, въ самихъ сосудахъ, гдѣ и происходитъ новообразование ихъ, чего не могъ подтвердить въ своихъ опытахъ Kanthack, Loos и Löwit \*), полагаали, что гиполейкоцитозъ является результатомъ лейколиза, что влечетъ за собой усиленную регенерацію бѣлыхъ шариковъ въ кроветворныхъ органахъ и, быть можетъ, въ крови. Schultz \*) объяснялъ гиперлейкоцитозъ неравномѣрнымъ распредѣленіемъ лейк. въ сосудахъ, а Rieder \*) выходженіемъ ихъ въ кровь изъ внутреннихъ органовъ; они отрицали новообразование бѣлыхъ тѣлецъ. Медвѣдевъ, послѣ введенія въ кровь пептона получалъ державшіяся въ теченіе 2-хъ часовъ гиполейкоцитозъ, который является, по его мнѣнію, реакціей на раздраженіе лейкоцитовъ, обладающихъ осязательной и химической чувствительностью, и зависитъ отъ перераспредѣленія ихъ въ органахъ и сосудахъ. Гольцманъ находилъ въ селезенкѣ усиленный распадъ бѣлыхъ тѣлецъ послѣ инъекціи скипидара, почему высказывается за теорію Löwit'a. Начальный значительный гиполейкоцитозъ послѣ инъекціи кроликкамъ пептона установленъ Н. Чистовичемъ<sup>100</sup>. Е. Боткинъ<sup>125</sup> опытами in vitro пытался объяснить такое явленіе растворяющимъ дѣйствіемъ пептона на лейкоциты. Изслѣдованія Müller'a показали, что въ стадіи начального гиполейкоцитоза капилляры легкихъ плотно набиты лейкоцитами, которые, по его объясненію, захватывая бактерій, уносятъ ихъ во внутренніе органы и задерживаются здѣсь въ капиллярахъ въ силу механическихъ причинъ. Экспериментальныя изслѣдованія Н. Чистовича<sup>101</sup> показали, что при гиполейкоцитозѣ бѣлыя тѣльца распредѣлены равномѣрно въ крупныхъ сосудахъ, въ капиллярахъ же легкихъ и печени наблюдается значительное скопленіе ихъ, что объясняется суженіемъ сосудовъ, увеличеніемъ объема и

\*) Цитированіе по Limbeck'у, Grawitz'у, Кухарженскому. Goldscheider'у und Jacob'у и др.; \*\*) Цитир. по Verigo.

малой подвижностью захватившихъ бактеріи или другія вещества лейкоцитовъ и ослабленіемъ дѣятельности сердца. Goldscheider und Jacob подвергли строгой критикѣ предложенныя для объясненія явленій колебанія числа лейкоцитовъ теоріи, повторили опыты, дававшіе обоснованіе имъ, обративъ при этомъ вниманіе на всѣ превосходящіе моменты при постановкѣ ихъ, и рѣшительно отвергаютъ теорію Schultz'a, такъ какъ получали постоянно гипо или гиперлейкоцитоза въ различныхъ сосудахъ. Лейколиза Löwit'a они также не нашли нигдѣ. Большимъ рядомъ опытовъ съ различными комбинаціями въ дозировкѣ инъецируемыхъ веществъ и въ выборѣ моментовъ инъекціи они пришли къ заключенію, что гиполейкоцитозъ является результатомъ скопленія бѣлыхъ тѣлецъ во внутреннихъ органахъ, а гиперлейкоцитозъ зависитъ отъ выходженія лейкоцитовъ изъ кровеобразовательныхъ органовъ. Не находить себѣ подтвержденія и теорія Römer'a. Объединяя не встрѣчающіе возраженій результаты опытовъ другихъ изслѣдователей со своими, Goldscheider und Jacob рисуютъ такую картину для объясненія гипо и гиперлейкоцитоза: бѣлые шарики сначала отталкиваются вводимыми въ кровь веществами; послѣ того какъ эти вещества равномѣрно распредѣляются въ токѣ крови, и лейкоциты къ нимъ привыкнувъ, наступаетъ выходженіе ихъ въ общій токъ и поступленіе изъ кровеобразовательныхъ органовъ. Не рѣшая вопроса о роли лейкоцитовъ въ борьбѣ съ инфекціей, они не отрицаютъ возможнаго значенія ихъ, какъ фагоцитовъ Мечникова или переносчиковъ бактерій въ эпителиальные органы, того и другого вмѣстѣ или какого-либо побочнаго назначенія. Разработанную ими хемотактическую теорію принялъ Leber \*), Massart \*), Bordet \*), Rieder \*), Limbeck, Hertwig \*), Безръдка и др. Grawitz считаетъ хемотактическую теорію очень удобной, но боится односторонности ея. Е. Боткинъ<sup>125</sup> принялъ предложенный Goldscheider'омъ und Jacob'омъ терминъ гиполейкоцитозъ въ указанномъ ими смыслѣ, но полагаетъ, что названіе «лейколизъ»

\*) Цитир. по Limbeck'у

или «лейкоцитозизъ» должно быть сохранено для обозначенія растворенія и распадаенія б. шариковъ, что онъ наблюдалъ какъ въ свѣжевыпущенной крови, такъ и въ окрашенныхъ препаратахъ. Однако наблюденія надъ лейкоцитами въ организмѣ, въ каплѣ выпущенной крови, произведенныя Н. Чистовичемъ<sup>192</sup>, «не позволяютъ считать ихъ элементами совершенно нестойкими и не даютъ опоры для признанія слишкомъ большого значенія за теоріей Löwit'a, ибо даже въ самыхъ неблагоприятныхъ условіяхъ, въ организмѣ они все же разрушаются далеко не такъ быстро, чтобы можно было однимъ только ихъ распаденіемъ объяснить тѣ, почти моментальныя громадныя уменьшенія количества лейкоцитовъ, которыя наблюдаются, напр. при шокѣ, вызванномъ ударами по затылку у кролика и при впрыскиваніи нѣкоторыхъ, часто довольно индифферентныхъ веществъ». Тѣмъ не менѣе Гуревичъ<sup>137</sup> и Жаботинскій найденный послѣ введенія пептона, гемпальбумозы и т. п. гиполейкоцитозъ объясняютъ лейколизомъ, защищая, такимъ образомъ, теорію Löwit'a. Усиленному разрушенію въ костномъ мозгу гемолейкоцитовъ придаетъ большое значеніе и Sagonaghi<sup>179</sup>. Антоконенко на основаніи изслѣдованій костнаго мозга и крови въ періодъ гиперлейкоцитоза считаетъ причиною послѣдняго большое поступленіе лимфоидныхъ элементовъ въ кровяное ложе и замедленный морфологическій метаморфозъ крови. На значеніе послѣдняго при гиперлейкоцитозѣ указываютъ также изслѣдованія Семенова и Ускова<sup>180</sup>, наблюдавшихъ задержку метаморфоза послѣ инъекціи кровяной сыворотки и бульонной культуры бациллъ сибирской язвы. Роецкій \*) послѣ впрыскиваній въ кровь животныхъ смѣси скипидара съ прованскимъ масломъ не могъ установить усиленія кроветворной дѣятельности костнаго мозга; повышеніе числа лейкоцитовъ въ выходящихъ изъ костнаго мозга сосудахъ имъ наблюдалось при патологическомъ лейкоцитозѣ вслѣдствіе продолжительной болѣзни. Однако изслѣдованія Вериго и Егунова<sup>149</sup> съ внутривенными впрыскиваніями бактерій при-

\*) Архивъ биологическихъ наукъ 1897.

вели ихъ къ совершенно противоположнымъ результатамъ: число лейкоцитовъ въ выходящихъ изъ костнаго мозга сосудахъ, по ихъ наблюденіямъ, рѣзко превосходило число ихъ въ другихъ сосудахъ; то же они получили и послѣ введенія фильтратовъ бульонныхъ культуръ. На основаніи такихъ результатовъ они приходятъ къ заключенію, что какъ бактеріи, такъ и вырабатываемые ими токсины возбуждаютъ костный мозгъ къ усиленной дѣятельности; возможно, что при нѣкоторыхъ условіяхъ лейкоциты задерживаются во внутреннихъ органахъ, образуя запасные очаги для борьбы съ бактеріями. Вопреки Мечникову, Габричевскому, Massart'у и Bordet \*)<sup>181</sup>, они не могли установить отсутствія фагоцитоза и не признаютъ отрицательной хемотоксиса послѣ введенія культуръ сибирской язвы и куриной холеры. Наоборотъ, Ф. Чистовичъ<sup>197</sup> послѣ впрыскиванія сильно вирулентныхъ культуръ стрептококковъ не нашелъ явленій фагоцитоза во внутреннихъ органахъ, и только въ легкихъ, гдѣ въ капиллярахъ наблюдалось огромное скопленіе лейкоцитовъ, можно было замѣтить рѣдкія отдѣльныя особи микробовъ, захваченныхъ фагоцитами. Отрицательная хемотаксиса по отношенію къ стрептококкамъ рѣзко выражена повсемѣстно. Столь доказательные результаты опытовъ заставили предполагать, что Вериго вводилъ въ своихъ культурахъ ослабленныхъ, маловирулентныхъ микробовъ. Зильбербергъ и Зеленый<sup>143</sup>, провѣряя опыты Вериго, пользовались завѣдомо вирулентными культурами куриной холеры и нашли такое же отношеніе къ нимъ лейкоцитовъ, какъ и Ф. Чистовичъ для стрептококковъ; ихъ опыты, кромѣ того, показали, что послѣдовательно вводимые микробы захватываются лейкоцитами, которые, слѣдовательно, сохраняютъ свои фагоцитарныя свойства. Гиполейкоцитозъ, правда не рѣзкій, наблюдалъ послѣ введенія культуръ сибирской язвы и Schlesinger. Особо важную роль при лейкоцитозѣ среди другихъ кроветворительныхъ органовъ отводитъ костному мозгу и Askanasi<sup>116</sup>. По его мнѣнію, лейкоцитозъ является результатомъ вторженія въ

\*) Цитир. по Вериго.

кровенной токъ повышеннаго количества лейкоцитовъ изъ нормальнаго или увеличеннаго запаса кровеобразовательныхъ органовъ, какъ выраженіе цѣлесообразной реакціи на химикотоксическое раздраженіе при инфекціи. Подвысокій называетъ кратковременный гиперлейкоцитозъ, являющийся слѣдствіемъ реакціи кроветворныхъ органовъ на присутствіе въ крови постороннихъ веществъ, реактивнымъ или защитительнымъ. Репревъ слагаетъ, что начальный гиполейкоцитозъ не можетъ быть объясняемъ результатомъ только отрицательнаго хемотаксиса; нужно думать, что и другіе факторы, какъ лейколизъ, измѣненіе просвѣта сосудовъ, измѣненіе давленія, затрудненіе оттока крови, измѣненіе  $\rho$  и т. п. оказываютъ свое вліяніе на перераспредѣленіе бѣлыхъ шариковъ въ кровяномъ ложѣ.

Литература, касающаяся вопроса о роли лейкоцитовъ въ борьбѣ съ заразными болѣзнями съ точки зрѣнія фагоцитарной и гуморальной теоріи, не имѣетъ прямого отношенія къ поставленной въ настоящей работѣ задачѣ. Однако, нельзя не упомянуть, что новѣйшія изслѣдованія въ области явленій фагоцитоза, открытіе агрессиновъ и опсонинновъ даютъ новымъ доказательствамъ чувствительности лейкоцитовъ къ вводимымъ въ организмъ постороннимъ веществамъ и подтверждаютъ теорію «отрицательной и положительной хемотаксиса», значеніе которой для объясненія сущности гипо и гиперлейкоцитоза признается большинствомъ изслѣдователей.

### Методы изслѣдованія.

Счисленіе красныхъ кровяныхъ шариковъ мною производилось при помощи прибора Thoma-Zeiss'a, подробно описаннаго во всѣхъ гематологическихъ руководствахъ. (Жкшъ, Gra-witz, Наует, Реальная Энциклоп. Мед. Наукъ и др.). Для каждаго счисленія я пользовалась двумя-тремя смѣсителями Potain'a, въ которыхъ кровь разбавлялась въ отношеніи 1:100 свѣжепрофильтрованной жидкостью Toison'a, приготовленной изъ смѣшенія двухъ растворовъ:

- |                         |                        |
|-------------------------|------------------------|
| 1. Methyl. viol. 0,025. | 2. Natr. chlorat. 1,0. |
| Glycer. neutr. 30,0     | Natr. sulfur. . 8,0.   |
| Aq. destill. . 80,0     | Aq. destill. . . 80,0. |

Послѣ тщательнаго взбалтыванія крови съ жидкостью изъ первой пипетки наносилась капля смѣси на дискъ счетной гамеры, причемъ соблюдались слѣдующія предосторожности для полученія болѣе точныхъ результатовъ: первыя 2—3 капли выдувались въ сторону; капли наносились при вертикальномъ положеніи смѣсителя въ центръ диска; величина капли бралась, по возможности, такой, чтобы жидкость не стекала въ желобокъ по наложеніи покровнаго стекла (Костинъ и Будзинскій \*); въ случаяхъ присутствія пузырька воздуха или растеканія смѣси между предметнымъ и покровнымъ стеклышкомъ послѣ наложенія послѣдняго препаратъ считался испорченнымъ. По истеченіи времени достаточнаго для осѣданія кровяныхъ шариковъ, производилось сосчитываніе ихъ въ разъ на всегда установленномъ порядкѣ въ трехъ большихъ квадратахъ. Слѣдующіе три квадрата просчитывались изъ новой капли того же смѣсителя. Одна—двѣ новыхъ капли брались для сосчитыванія изъ второго смѣсителя. Если имѣлись для счисленія три смѣсителя, то изъ второго и третьяго бралось по одной капль. Такимъ образомъ, каждый разъ сосчитывалось не менѣе  $16 \times 3 \times 3 = 144$  малыхъ квадрата. Число красныхъ шариковъ въ 1,0 к. мм. высчитывалось по формулѣ:  $x = \frac{A \times 4000 \times 10}{B}$ , гдѣ  $A$  обозначаетъ количество насчитанныхъ шариковъ и  $B$ —число сосчитанныхъ малыхъ квадратовъ.

Счисленіе бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ производилось по полямъ зрѣнія, діаметръ которыхъ при опредѣленной постановкѣ трубы микроскопа при всѣхъ счисленіяхъ оставался постояннымъ и опредѣлялся длиною сторонъ восьми малыхъ квадратиковъ, т. е.  $\frac{8}{20}$  мм.; такимъ образомъ, объемъ пространства между поверхностями диска и покровнаго стеклышка подъ полемъ зрѣнія, т. е.  $\pi r^2 h = 3,14 \times \frac{1}{25} \times \frac{1}{10} = 0,01256$

\*) Цитир. по Дробному.

куб. м.м. Число бѣлыхъ шариковъ въ 1,0 к.м. вычислялось по формулѣ:  $x = \frac{A \cdot 10}{B \cdot 0,01256}$ , гдѣ  $A$ —число сосчитанныхъ шариковъ и  $B$ —число сосчитанныхъ полей. Для счисления служили три смѣсителя (1 часть крови на 10 частей  $\frac{1}{3}\%$  раствора ас. асет. glaciale), изъ которыхъ бралось по 2 капли крови и насчитывалось столько полей, чтобы общее число шариковъ было около 300 (Thoma et Lyon<sup>\*)</sup>.

Опредѣленіе содержанія гемоглобина производилось по предложенному Норре-Сеулеромъ колориметрическому способу, основанному на сравненіи окраски изслѣдуемой крови въ гематинетрѣ съ двойной пипеткой Норре-Сеулер'а съ опредѣленной концентраціи воднымъ растворомъ кристалловъ гемоглобина. Изслѣдованіе велось слѣдующимъ образомъ: 0,5—1,0 к. с. дефебрированной крови служащаго для опыта животнаго приливается по каплямъ въ пробирку съ тройнымъ количествомъ насыщенной окисью углерода воды, къ которой прибавляется въ цѣляхъ ускоренія растворенія красныхъ шариковъ одна капля слабого раствора ѣдкаго натра. Послѣ того какъ растворъ пріобрѣтаетъ почти совершенную прозрачность, т. е. когда гемоглобинъ изъ всѣхъ шариковъ переходитъ въ растворъ, послѣдній подвергается насыщенію СО посредствомъ медленнаго пропусканія газа въ теченіе 10—15 минутъ; конецъ насыщенія опредѣлялся ясно малиновымъ оттѣнкомъ окраски раствора. Полученный растворъ окисьюуглероднаго гемоглобина профильтровывался въ цѣляхъ освобожденія отъ взвѣшенныхъ въ немъ осововъ шариковъ и въ объемѣ 1,0 к. с. вливался въ одну изъ пипетокъ гематинетра для сравненія въ окраскѣ съ насыщеннымъ окисью углерода, такъ наз. нормальнымъ растворомъ гемоглобина, т. е. растворомъ опредѣленного по всѣу количества кристалловъ Нв. въ единицѣ объема воды. Аппаратъ устанавливался такъ, чтобы въ пипетки проникали лучи отраженного дневного свѣта. Опытъ показалъ, что для полученія болѣе равномернаго разсѣяннаго освѣщенія полезно укрѣплять непосред-

<sup>\*)</sup> Цитир. по Ускову.

ственно передъ наружнымъ стекломъ камеръ листокъ папиросной бумаги. Воронки пипетокъ устанавливались на такомъ уровнѣ, чтобы находящіяся въ нихъ растворы наполнили камеры, послѣ чего черезъ подворную трубку опредѣлялась интенсивность окраски правой и лѣвой половинъ поля зрѣнія. Уравненіе въ окраскѣ достигалось осторожнымъ приливаніемъ изъ градуированной бюретки къ болѣе интенсивно окрашенному раствору насыщенной СО воды. Первое изслѣдованіе велось обычно съ точностью до 0,3 к. с. и лишь при повтореніи опыта точность доводилась до 0,05 к. с.

Уже первые опыты показали, что нормальный растворъ окисьюуглероднаго гемоглобина въ соприкосновеніи съ воздухомъ отдаетъ окисъ углерода и легко подвергается дальнѣйшему разложению, такъ что сохранить растворъ въ разѣ открытой и вновь запаянной ампулѣ очень трудно; съ меньшей трудностью связано при готовленіе нормальнаго раствора, между тѣмъ увѣренности въ томъ, что его удастся сохранить даже въ запаянныхъ стеклянныхъ трубочкахъ, быть не можетъ: неоднократно приходилось наблюдать образованіе въ нихъ осадка и измѣненіе нормальной окраски раствора. Чуевскій<sup>198</sup> описываетъ упрощенный способъ полученія кристалловъ Нв, но и онъ сравнительно сложенъ и требуетъ много времени. Раевскій<sup>\*)</sup> и Malassez<sup>\*)</sup> предлагаютъ замѣнить растворъ Нв, соответствующимъ растворомъ пикрокармина, который былъ признанъ пригоднымъ для этой цѣли и Lesser'омъ<sup>\*)</sup>, однако произведенныя мною пробы убѣдили, что растворъ пикрокармина, если и не очень рѣзко, то достаточно замѣтно отличается по тону отъ раствора крови и Нв. Послѣ нѣсколькихъ попытокъ смѣшиваніемъ различныхъ красокъ органическаго и неорганическаго происхожденія составить подходящій по окраскѣ и тону растворъ, мнѣ удалось получить таковой изъ кошенили. Для этой цѣли я пользовался имѣющимся въ продажѣ сортами coccionella pulvis и coccionella ammoniacalis, изъ которыхъ готовились спиртовые насыщенные растворы. Пер-

<sup>\*)</sup> Цитир. по Герману.

вый растворъ имѣетъ оранжевый оттѣнокъ, второй—малиновый, и смѣшанные въ пропорціи 10 : 3 какъ по окраскѣ, такъ и по тону вполне идентичны соответствующимъ по крѣпости растворамъ окисьюуглероднаго гемоглобина и насыщенной СО крови и являются пригодными для замѣны нормального раствора Нв. Сохраняемая въ сосудахъ съ хорошо притертой пробкой для предупрежденія испаренія спирта и поглощенія воды смѣсь растворовъ кошенили, какъ показали наблюденія, подъ вліяніемъ времени нисколько не измѣняется въ окраскѣ и не даетъ осадка. Заготовивъ потребное для опытовъ количество раствора кошенили, можно сравненіемъ въ гематинометрѣ съ нормальнымъ растворомъ установить, какому содержанию кристаллическаго Нв въ единицѣ объема онъ соответствуетъ. Въ 1,0 к. с. имѣвшася въ моемъ распоряженіи нормального раствора содержалось 0,02766 кристаллическаго Нв. Для сравненія въ окраскѣ съ 1,0 к. с. раствора кошенили къ первому прибавлено 1,6 к. с. насыщенной окисью углерода воды; слѣдовательно растворъ кошенили соответствовалъ раствору, содержащему 0,01064 грамма окисьюуглероднаго гемоглобина.

Вычисленіе количества Нв. въ изслѣдуемой крови определялось по принятой формулѣ:  $x = \frac{A(B+C)}{C}$ , гдѣ  $x$ —процентное содержаніе Нв. въ 1,0 к. с. крови,  $A$ —количество Нв въ нормальномъ растворѣ, т. е. при моихъ изслѣдованіяхъ въ растворѣ кошенили,  $B$ —количество воды, потребной для уравненія окраски крови съ норм. растворомъ и  $C$ —количество въ куб. сант. взятой для изслѣдованія крови (Германъ, Grawitz).

Самые опыты велись слѣдующимъ образомъ. За два, три дня служившіе для опытовъ животныя переводились въ помѣщеніе, въ которомъ оставались во все время опыта при одинаковыхъ условіяхъ обстановки и характера пищи. Кровь бралась отъ животнаго приблизительно въ одно и тоже время дня изъ краевой вены уха. Поле операций подготавливалось обычномъ способомъ, т. е. выбривалось, промывалось мыльной водой и спиртомъ. Кровь для счисленія набиралась въ

смѣситель изъ 3-й—4-й капли; для опредѣленія содержанія Нв кровь собиралась въ количествѣ двухъ—трехъ куб. см. въ маленькія колбочки или пробирки съ бисеромъ, дефибрировалась, проѣживалась черезъ стерильную марлю и отмѣривалась стерильной шпателью. Послѣ каждаго изслѣдованія всѣ приборы тщательно промывались водой, спиртомъ и эфиромъ и высушивались продуваніемъ.

### Серія третья.

**Вліяніе палочки Генне на числовой составъ форменныхъ элементовъ крови и содержаніе въ ней гемоглобина.**

**Кроликъ № 49.** Вѣсъ 850. Число красныхъ кровяныхъ шариковъ 5.965 000. Количество гемоглобина—11,0%. Инъцировано въ кровь 0,6 к. с. однодневной бульонной культуры палочки.

	Вѣсь.	Темп.	Прививка изъ крови *).	Красн. шар.	Нв.
На 4 день.	752	40,1	+	4.833.000	7,23%
> 5 >	732	39,5	+	4.591.000	6,80%
> 8 >	770	40,0	0	5.846.000	10,18%
> 14 >	890	39,2	0	6.733.000	—

Наибольшей потери количество кр. шариковъ достигло на 5 день (23% первоначальнаго числа ихъ и 40%—Нв).

**Кроликъ № 50.** Вѣсъ 925. Число кр. шар. 6.317.000. Нв. 12,55%. Въ кровь 1,2 к. с. бульонной ослабленной культуры.

	Вѣсь.	Темп.	Прививка.	Кр. шарик.	Нв.
На 4 день.	900	41,0	+	4.300.000	7,23%
> 5 >	890	40,2	0	5.277.000	8,93%
> 8 >	880	39,7	0	6.804.000	11,91%

Потера красныхъ шариковъ достигла на 5 день 32%, Нв—42,5%.

**Кроликъ № 51.** Вѣсъ 1122. Число кр. шар. 5.678.090. Колич. Нв 13,19%. Въ кровь 1,2 к. с. однодневной ослабленной культуры.

	Вѣсь.	° тѣла.	Кол. кр. шар.	Кол. Нв.
На 4 день.	1085	39,7	3.591.000	8,51%
> 5 >	1015	39,0	3.905.000	7,66%
> 8 >	965	39,2	5.929.000	—
> 10 >	1070	39,5	4.988.000	—
> 11 >	—	—	5.858.000	11,49%

\* Знакомъ + отмѣчается положительный результатъ прививки, т. е. присутствіе палочки въ крови, знакомъ 0—отрицательный.

Потеря красных шариков достигла на 5 день 40%,  
Нб—42,0%.

Кролик № 52. Вѣсь 2770. Въ 1,0 к. с. Содержание Нб 13,40%.

Въ кровь 1,5 к. с. однодневной бульонной культуры.

На 2 день . . . Вѣсь 2630 Т° 39,6 Колич. Нб 10,21%  
» 4 » . . . » 2560 » 40,1 » » 9,78%

На 25 день палъ. На вскрытіи: рѣзкая гиперемія праваго легкаго и брюшныхъ органовъ; въ сердцѣ кровь жидкая, лако- ваго вида, костный мозгъ сильно гиперемированъ, мѣстами въ *состояніи гнойнаго распада*; бедренныя кости гиперемированы въ юкстаэпифизарныхъ участкахъ *шероваты*.

Кролик № 53. Вѣсь 1.700 Содержание Нб 14,67%

Въ кровь 1,5 к. с. ослабленной культуры.

На 2 день . . . Вѣсь 1.570 Т° 39,8 Колич. Нб 12,34%

Кролик № 54. Вѣсь 2.695 Содержание Нб 12,93%

Въ кровь 1,5 к. с. двухдневной бульонной культуры.

На 2 день . . . Вѣсь 2.300 Т° 39,4 Колич. Нб 8,20%

Кролик № 6. Вѣсь 2.300 Содержание Нб 13,61%

Въ кровь 1,5 бульонной культуры.

На 2 день . . . Вѣсь 2.115 Т° 40,1 Колич. Нб 7,15%

На 11 день палъ. Результаты вскрытія выше.

Собака (щенок—сука) № 5. Вѣсь 4.980. Въ 1,0 к. с. содержание Нб 12,34%.

Въ кровь 2,3 к. с. бульонной культуры, ослабленной перевивками.

На 2 день . . . Вѣсь — Т° 39,5 Колич. Нб 11,00%

» 4 » . . . » 4,660 » 39,7 » Нб 9,78%

» 6 » . . . » 4,700 » 39,2 » Нб 11,49%

Собака (щенок—сука) № 6. Вѣсь 6.960. Въ 1,0 к. с. крови содержится Нб—13,19%. Въ кровь 1,5 к. с. двухдневной бульонной культуры. Вяла, влохо вѣтъ.

На 3 день Т° 40,1. Количество Нб 7,30%. Понемногу оправилась. Вѣсь черезъ мѣсяцъ 7.700. Въ 1,0 к. с. крови содержится Нб—12,76%.

Введено въ кровь 3,0 к. с. ослабленной бульонной культуры.

На 2 день Т° 39,7 Количество Нб безъ измѣненій.

» 3 » » 39,4 » » 10,63.

Кролик № 55. Вѣсь 960. Число красн. шариковъ 5.266.000. Число бѣл. шар. 5.937. Отношеніе 1 : 887.

Въ кровь 1,0 к. с. ослабленной однодневной бульонной культуры.

	Вѣсь.	Т°	Прививка.	Число кр. шар.	Число бѣл. шар.	Отношеніе.
На 2 день.	834	40,0	+	4.633.000	16.875	1 : 277
» 4 »	860	40,1	+	3.850.000	13.500	1 : 282
» 6 »	950	39,7	0	3.908.000	10.592	1 : 369
» 8 »	—	39,4	0	4.475.000	13.750	1 : 325
» 12 »	1004	39,2	—	4.900.000	9.062	1 : 540
» 20 »	1150	—	—	6.291.000	8.125	1 : 774
» 34 »	1280	—	—	5.483.000	8.440	1 : 648

Кролик № 56.

	Вѣсь.	Т°	Прививка изъ крови.	Число кр. шар.	Число бѣл. шар.	Отношеніе.
	900	—	—	6.801.000	5.465	1 : 1244

Въ кровь 1,0 к. с. той же однодневной бульонной культуры.

На 2 день. 835 40,2 + 4.808.000 8.438 1 : 570

Повосъ, вялѣ;

На 4 день.	840	40,4	0	5.158.000	10.625	1 : 485
» 6 »	780	39,5	0	5.300.000	11.875	1 : 446
» 8 »	830	—	—	4.267.000	16.875	1 : 252
» 12 »	995	—	—	5.900.000	12.812	1 : 876
» 20 »	1120	—	—	6.425.000	7.500	1 : 876

Небольшое повышеніе числа шариковъ на 4—6 день возможно объяс- нить сгущеніемъ крови вслѣдствіе повоса.

Кролик № 57.

	985	—	—	5.768.000	—	—
--	-----	---	---	-----------	---	---

Въ кровь 1,0 к. с. той же культуры.

На 2 день.	850	40,1	+	4.658.000	12.337	1 : 378
» 4 »	820	40,4	+	4.175.000	14.687	1 : 284
» 6 »	850	39,7	0	3.475.000	9.500	1 : 366
» 8 »	—	—	0	3.542.000	16.250	1 : 212
» 12 »	945	—	—	4.580.000	9.068	1 : 505
» 22 »	1040	—	—	5.808.000	8.750	1 : 663

Результаты счисленія красныхъ кровяныхъ шариковъ въ крови животныхъ послѣ зараженія ослабленной культурой палочки Генке показываютъ, что количество ихъ уменьшается уже на второй день послѣ введенія культуры въ кровь. Въ слѣдующіе дни продолжается прогрессивное паденіе ихъ, такъ что общія потеря достигаетъ иногда 40% первоначальнаго количества. Съ 8-го же дня число шариковъ вновь начи- наетъ наростать и къ 20 дню послѣ инъекціи культуры не

только возвращается къ нормѣ, но обычно и превышаетъ ее. Содержаніе въ крови Нв падаетъ одновременно съ уменьшеніемъ числа кр. шариковъ, на % потери его достигаетъ болѣе высокой цифры и, въ то время какъ число шариковъ возвращается къ нормѣ, количество Нв. держится ниже нормы, что указываетъ на пониженную насыщенность красныхъ шариковъ гемоглобиномъ. Нужно замѣтить, что полученные цифры %-наго содержанія Нв не вполне отвѣчаютъ дѣйствительному количеству ихъ въ кровяныхъ шарикахъ, такъ какъ неоднократно приходилось констатировать, что свѣжая сыворотка инфицированного животнаго окрашена въ розовый цвѣтъ, т. е. содержитъ растворенный Нв, уже покинувшій шарика.

Число бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ послѣ зараженія палочкой, какъ и при другихъ инфекціонныхъ процессахъ, рѣзко увеличивается уже на второй день, нарастаетъ и на слѣдующіе дни, достигая количества, болѣе, чѣмъ втрое превышающаго первоначальное; гиперлейкоцитозъ держится въ теченіе періода повышенной т°, съ пониженіемъ которой начинаетъ падать и число бѣлыхъ тѣлецъ; однако не тотчасъ же возвращается къ нормѣ, а нѣкоторое время остается на нѣсколько увеличенныхъ цифрахъ.

### Серія четвертая.

Вліяніе токсиновъ палочки Генке на числовой составъ форменныхъ элементовъ крови и содержаніе въ ней гемоглобина.

Кроликъ № 58.

	Всѣхъ.	Число кр. ш.	Коллч. Нв.	} Впрыгнуто въ кровь 9,0 к. с. ослабленной токсина.
Черезъ 1 ч. 30 м.	1.540	7.305.000	14,24%	
На 2 день.	—	7.250.000	—	
» 3 »	1.490	5.377.000	10,64%	
» 3 »	1.525	4.250.000	9,78%	
» 6 »	1.660	6.150.000	11,49%	
» 9 »	—	6.375.000	12,76%	
» 21 »	1.845	5.875.000	13,62%	

Наибольшее паденіе въ числѣ шариковъ (42%) и въ содержаніи Нв (32%) замѣчается на 3 день; на 6 день какъ число шариковъ, такъ и количество Нв возрасло; причина новаго паденія числа шариковъ на 21 день, въ то время какъ содержаніе Нв приблизилось къ нормѣ, осталась не выясненной. Сыворотка крови на 2-ой и 3-ій день была рѣзко окрашена въ розовый цвѣтъ, почему найденное содержаніе Нв въ шарикахъ нужно считать преувеличеннымъ противъ дѣйствительности; этимъ можно объяснить несоотвѣстіе между цифрами паденія того и другого, выраженными въ % отношеніи къ первоначальнымъ количествамъ.

Кроликъ № 59.

	Всѣхъ.	Число кр. ш.	Коллч. Нв.	} Въ кровь 9,0 к. с. то же токсина.
На 2 день . . .	970	4.908.000	12,98%	
> 3 > . . .	920	4.325.000	11,06%	
> 4 > . . .	832	3.915.000	10,64%	
> 9 > . . .	—	4.167.000	10,42%	
> 9 > . . .	900	4.258.000	11,49%	

Наибольшее паденіе числа красн. шариковъ отмѣчается на 3 день, содержанія Нв на четвертый день, что слѣдуетъ объяснить преувеличеннымъ противъ дѣйствительности количествомъ Нв вслѣдствіе присутствія его въ сывороткѣ и малой насыщенностью шариковъ.

Кроликъ № 60. Контрольный.

	Всѣхъ.	Число кр. ш.	Коллч. Нв.	} Въ кровь 10,0 к. с. физиологическаго раствора поварен. соли.
На 2 день . . .	1.005	4.600.000	13,40%	
На 2 день . . .	1.035	4.690.000	13,61%	

Колебаніе въ числѣ красн. шариковъ и содержаніе Нв незначительно; паденія нѣтъ.

Кроликъ № 61.

	Всѣхъ.	Коллч. красн. шариковъ.	} Въ кровь 1,5 четырехъ подлѣзала дѣтскаго токсина.
Черезъ 3 часа . .	2.595	6.685.000	
На 2 день . . .	—	7.270.000	
» 2 день . . .	—	5.680.000	
» 4 > . . .	2.465	5.575.000	
» 6 > . . .	2.532	6.325.000	

Кролик № 62.

	Въсѣ.	Коллч. красн. шариковъ.	
	672	5.841.000	} Въ кровь 6,5 ослабленнаго токсина.
На 3 день . . .	625	5.514.000	
» 5 » . . .	610	4.458.000	

Собана № 7 (щенокъ—кобель).

	Въсѣ.	Число красн. шариковъ.	
	10.500	6.875.000	} Въ крови 15,0 н. с. ослабленнаго токсина.
Черезъ 3 часа . . .	—	6.500.000	
На 2 день . . .	—	5.720.000	

Собана № 8 (щенокъ—сука).

	Въсѣ.	Число кр. шарик.	Число б. шар.	Отноше- ніе.	
	8.520	6.530.000	6.700	1: 974	} Въ крови 1,0 н. с. дил- тельного токсина.
Черезъ 2 часа . . .	—	5.140.000	4.189	1: 1224	
На 2 день . . .	—	4.100.000	14.750	1: 353	

Въ послѣднихъ двухъ опытахъ уже черезъ 3 часа можно было констатировать уменьшеніе числа красныхъ шариковъ; въ послѣднемъ, число бѣлыхъ уменьшилось на 2600, что можно объяснить начальнымъ гиполейкоцитозомъ, какъ слѣдствіемъ отрицательнаго хемотаксиса.

Кроликъ № 63.

	Въсѣ.	Число кр. шарик.	Число б. шар.	Отноше- ніе.
	749	5.050.000	5.313	1: 950
Въ кровь 5,0 к. с. стоявшаго токсина.				
На 2 день . . .	—	3.233.000	6.250	1: 517
> 3 » . . .	—	2.600.000	8.750	1: 297
> 6 » . . .	—	2.983.000	5 000	1: 596
> 9 » . . .	—	5.000.000	7.500	1: 668
> 19 » . . .	—	5.400.000	5.627	1: 977

Кроликъ № 64.

	Въсѣ.	Число кр. шарик.	Число б. шар.	Отноше- ніе.	
	820	5.567.000	7.190	1: 774	
Въ кровь 6,0 к. с. того же токсина.					
На 2 день . . .	798	6.267.000	12.510	1: 501	Понось.
> 3 » . . .	750	4.933.000	15.940	1: 308	
> 8 » . . .	—	5.233.000	5.000	1: 1046	
> 9 » . . .	885	4.900 000	5.000	1: 980	

Изъ сравненія двухъ послѣднихъ опытовъ видно, что животныя, получившія почти одинаковое на 1 вѣса количество токсина, реагируютъ на него различно: въ то время какъ кроликъ № 63 потерялъ 49% первоначальнаго количества шариковъ, второй только 12%; у первого лейкоцитарная реакція проявилась увеличеніемъ на 3500 бѣл. тѣлецъ, т. е. меньше чѣмъ вдвое; у второго—больше чѣмъ вдвое.

Кроликъ № 65.

	Въсѣ.	Число кр. шарик.	Число б. шар.	Отноше- ніе.
	735	2.985.000	4.750	1: 622
Въ кровь 8,0 к. с. того же токсина.				
На 2 день . . .	—	2.050.000	8.125	1: 252
> 3 » . . .	—	1.275.000	10.312	1: 124
> 4 » . . .	700	2.800.000	5.900	1: 471
> 8 » . . .	—	3.191.000	6.200	1: 515
> 19 » . . .	723	4.142.000	6.562	1: 631

Опытъ интересенъ тѣмъ, что кроликъ до введенія токсина былъ малокровнымъ; послѣ интоксикаціи онъ потерялъ больше половины (58%) числа красныхъ шариковъ, но оправился, и количество ихъ превысило первоначальное болѣе, чѣмъ на 1 миллионъ; лейкоцитарная реакція выражена довольно рѣзко.

Кроликъ № 66. Контрольный.

	Въсѣ.	Число кр. шарик.	Число б. шар.	Отноше- ніе.	Содерж. Нв.
	1.185	5.770.000	5 500	1: 1050	13,19%
Въ кровь 8,0 к. с. стерильнаго МПБ.					
На 2 день . . .	—	6.420.000	11.300.	1: 568	13,40%
> 3 » . . .	—	6.030.000	7.300	1: 826	13,40%

Колебанія въ числѣ красныхъ шариковъ и содерж. Нв незначительны; лейкоцитарная реакція на 2 день рѣзка, но уже на 3 день наблюдается уменьшеніе числа бѣлыхъ шариковъ.

Результаты опытовъ показываютъ, что подъ влияніемъ введенія въ кровь фильтратовъ бульонныхъ культур палочки Генке, количество красныхъ кровяныхъ шариковъ и содержаніе въ крови Нв уменьшается, что, большей частью, наблю-

дается на слѣдующій день послѣ инъекціи; въ слѣдующіе дни паденіе числа шариковъ и количество Нв. продолжается, но на 6 день обычно можно замѣтить возрастаніе количества и того и другого; иногда паденіе числа красныхъ шариковъ достигаетъ 50 и болѣе % (кроликъ № 65). Число бѣлыхъ шариковъ на другой день послѣ инъекціи оказывается болѣе или менѣе значительно возросшимъ, иногда болѣе, чѣмъ въ 2 раза; наиболѣе рѣзкій гиперлейкоцитозъ наблюдается на 2 и 3 дни, послѣ чего число лейкоцитовъ быстро и сильно падаетъ, приближаясь къ нормѣ. Въ одномъ опытѣ (собака № 8) было изслѣдовано число лейкоцитовъ черезъ два часа послѣ введенія фильтрата; результаты его даютъ право предполагать, что вскорѣ за инъекціей появляется начальный гипоплейкоцитозъ, какъ выраженіе отрицательной хемотаксис, смѣняющейся затѣмъ гиперлейкоцитозомъ.

### В ы в о д ы.

Введеніе культуры палочки Генке въ кровь животнаго сопровождается довольно значительнымъ уменьшеніемъ числа красныхъ кровяныхъ шариковъ. Такое же измѣненіе въ количествѣ красн. шариковъ вызываетъ и инъекція фильтрата бульонной культуры палочки. Вместе съ уменьшеніемъ количества красныхъ тѣлецъ падаетъ и содержаніе Нв. въ крови животныхъ. Изъ вышесказаннаго можно сдѣлать заключеніе, что вырабатываемый палочкой растворимый токсинъ содержитъ вещества, растворяющія красные кровяные шарики не только *in vitro*, но и *in vivo*.

Какъ и при зараженіи другими видами бактерій, инфекция палочкой Генке сопровождается реакціей со стороны бѣлыхъ тѣлецъ въ смыслѣ болѣе или менѣе значительнаго гиперлейкоцитоза, что имѣетъ мѣсто и при введеніи въ кровь фильтрата бульонной культуры. При нетяжелой инфекціи гиперлейкоцитозъ нарастаетъ сравнительно медленно и падаетъ постепенно, тогда какъ послѣ введенія растворимаго токсина быстро развивается, но скоро падаетъ, приближаясь къ нормѣ. Повидимому, реактивному гиперлейкоцитозу предшествуетъ гипоплейкоцитозъ.

## Агглютинирующія свойства сыворотки зараженныхъ палочкой Генке животныхъ.

### Обзоръ литературы.

Въ 1889 г. Charrin et Roger при попыткахъ культивировать синегнойную палочку на сывороткѣ иммунизированныхъ ею животныхъ замѣтили, что бактеріи черезъ нѣкоторое время собираются въ кучки, образуютъ комки, вскорѣ осѣдающіе на дно. Установленный ими фактъ служить первымъ указаніемъ на феноменъ склеиванія бактерій. Мечниковъ \*), Исаевъ, Исаевъ и Ивановъ отмѣтили то же явленіе и для другихъ видовъ бактерій, причемъ нашли, что и сыворотка нормальныхъ животныхъ обладаетъ свойствомъ склеивать бактеріи \*\*). Bordet <sup>212</sup>, работая съ холернымъ вибриономъ, наблюдалъ дѣйствіе специфической иммунной сыворотки, которая, въ отличіе отъ нормальной, склеивала вибрионы даже въ очень сильныхъ разведеніяхъ физиологическимъ растворомъ NaCl; сыворотка сохраняла свои склеивающія свойства и послѣ нагрѣванія до 55°, когда она лишается бактерицидной силы, изъ чего явствуетъ, что склеивающія и бактерицидныя вещества не идентичны; сыворотка теряла склеивающую силу при нагрѣваніи не ниже 65°—70° и при продолжительномъ стояніи. Pfeiffer \*\*) описалъ процессъ склеиванія и распадающія бактерій, введенныхъ въ брюшинную полость иммунизированныхъ животныхъ; то же явленіе наблюдалось Pfeiffer'омъ и Kolle \*\*) въ полости брюшины здоровыхъ животныхъ при введеніи въ нее бактерій и иммунной сыворотки (феноменъ Пфейффера). Явленіе склеиванія болѣе подробно изучено и описано Ggubner'омъ и Durham'омъ <sup>215</sup>, наблюдавшими его въ висячей каплѣ; для обозначенія явленія ими предложенъ принятый въ настоящее время терминъ «агглютинація» и указано на специфичность агглютинирующей иммунной сыворотки для того вида бактерій, которымъ иммунизировано животное; изслѣдованіями

\*) I. c. \*\*) Цитир. по Ренфреу, Kraus'y und Levaditi Palanfy 39 и др.

Gruber'a и Durham'a положено начало дальнейшему изучению явлений склеивания.

*Склеивающая свойства нормальных сывороток.* Опыты Gengou<sup>222</sup> съ бактериями сибирской язвы, Kraus' und Löw'a \*) съ холерными вибрионами и др. показали, что нормальные сыворотки различных животных обладают не одинаковой склеивающей силой; по Nicolle'ю et Trenel'ю<sup>229</sup> сыворотка морской свинки обнаруживает ее въ малой степени, а сыворотка кролика совершенно не проявляет агглютинирующих свойств. Burgi исследовал склеивающую силу сыворотки 10 различных животных и человека по отношению къ *v. cholerae*, *Metschnikovi*, *bb. typhi abdom.*, *paratyphi*, *coli commun.*, *pyocyaneus*, *proteus vulg.*, *staphylococcus aureus*, мышьяного тифа, свиной чумы, куриной холеры и пришел къ заключенію, что для различных видовъ бактерий требуется разная степень разведенія данной сыворотки, чтобы вызвать ясное проявленіе склеиванія, но что сыворотка однихъ животных обладает болѣе высокой для всѣхъ видовъ бактерий агглютинирующей силой, чѣмъ другихъ; наибольшую склеивающую силу обнаруживаетъ сыворотка рогатаго скота, затѣмъ, въ нисходящемъ порядкѣ, лошади, козы, барана, курицы, гуся, собаки, кролика, человека и морской свинки; для некоторыхъ сыворотокъ и видовъ бактерий Burgi наблюдалъ болѣе рѣзкія проявленія склеиванія при слабой концентраціи сыворотки и менѣе ясныя—при сильной. Склеивающая сила зависитъ и отъ индивидуальности животнаго.

*Склеивающая свойства иммунныхъ сыворотокъ.* При иммунизации животнаго какимъ либо видомъ микроба его сыворотка приобретаетъ высокія агглютинирующія свойства. Для полученія такой сыворотки можно пользоваться введеніемъ инфекции въ сосуды, въ органы, въ брюшину, подкожно и, какъ показалъ Hoffmann<sup>252</sup>, втираніемъ культуръ въ выбритую кожу животнаго, однако, болѣе благоприятнымъ способомъ является первый. Для иммунизации могутъ быть употреблены какъ живыя, такъ и мертвыя бактерии. Агглютинирующія вещества

\*) Цитир. по Kolle und Wassermann'у.

появляются въ сыворотѣ теплокровныхъ животныхъ на 2—3 день, быстро нарастаютъ до 7—13 дня и затѣмъ, сначала быстро, въ концѣ медленно понижаются въ силѣ. Присутствіе агглютининовъ удается констатировать въ эксудатахъ и въ экстрактахъ внутреннихъ органовъ.

Уже Gruber und Durham указали, что о строгой специфичности иммунной склеивающей сыворотки можно говорить только относительно, что подтвердилось дальнейшими изслѣдованіями: оказалось, что т. наз. специфическая агглютинирующая сыворотка приобретаетъ способность склеивать не только тотъ видъ бактерий, который употребляется для иммунизации, но и другіе близко стоящіе по своимъ морфологическимъ свойствамъ виды (групповая агглютинація), и вопросъ о специфичности сыворотки къ микробу рѣшается не самымъ фактомъ склеиванія, а силой эффекта склеиванія при наименьшей концентраціи сыворотки. Pfaundler для выраженія специфичности установилъ формулу, согласно которой сыворотка тѣмъ менѣе специфична, чѣмъ концентрированнѣе долженъ быть растворъ ея для склеиванія. Агглютинины, дѣйствующіе на стоящихъ въ одной группѣ различныхъ бактерий, въ отличіе отъ главнаго, специфическаго носятъ названіе «mitagglutin» (Wassermann.)—соагглютининовъ или побочныхъ агглютининовъ. Въ то время, какъ главный агглютининъ дѣйствуетъ при болѣе или менѣе сильномъ разведеніи сыворотки, соагглютинины обыкновенно активны при высокой концентраціи ея; на исключенія, когда соагглютинины обладаютъ болѣе высокими склеивающими качествами, указано Posselt'омъ und Sogasser'омъ \*) и др. Появленіе побочныхъ агглютининовъ въ сывороткѣ животныхъ установлено для различныхъ видовъ микроорганизмовъ. Такъ, полученная R. Koch'омъ<sup>230</sup> сыворотка животныхъ инфицированныхъ туберкулезомъ склеивала не только туберкулезныя бактерии, но и всѣ виды ацидофильныхъ бактерий и наоборотъ, сыворотки животныхъ инокулированныхъ однимъ изъ этихъ видовъ, агглютинировала всѣ другіе, включая и туберкулезныхъ. Съ результатами первой части наблю-

\*) Цит. по Kraus und Levaditi.

денія соглашаются Courmont et Désos<sup>231</sup>, но рѣшительно отвергаютъ вторую. Согласно съ изслѣдованіями Iatta<sup>225</sup>, тифозная сыворотка агглютинируетъ и нѣкоторые виды *b. coli* и на оборотъ. Zupnik<sup>233</sup> получилъ побочные агглютинины для ряда тифоподобныхъ бациллъ, что объединяетъ ихъ, являясь, такимъ образомъ, родовымъ признакомъ; отличительнымъ признакомъ служить различная высота титра, т. е. степень концентрации сыворотки для обнаруженія агглютинаціи того или другого вида. Rogsile\*) намель, что сыворотка кролика, невосприимчиваго къ палочкѣ паратифа А склеивала не только послѣднюю, но и паратифа В и тифозную палочку. По изслѣдованіямъ Ballner'a und Sagasser'a<sup>207</sup> сыворотка кролика, иммунизированнаго палочкой Friedländer'a склеивала тифозную палочку даже въ болѣе сильномъ разведеніи, чѣмъ первую; такое же отношеніе наблюдалось къ тифозной палочкѣ протвостолбнячной сыворотки. Клименко<sup>228</sup> указываетъ, что «сыворотка животныхъ, у которыхъ вызвана невосприимчивость къ болѣзни однимъ изъ типовъ паратифозной палочки, склеиваетъ какъ гемологичнаго ей микроба, такъ часто и микробовъ родственныхъ ему, т. е. паратифозную другого типа, палочку брюшного тифа, Gaertner'овскія палочки энтерита, а иногда нѣкоторыхъ представителей обыкновенной кишечной палочки.» Методомъ сравнительной агглютинаціи однородныхъ микроорганизмовъ ему удалось дифференцировать, какъ паратифозную В, выдѣленную изъ органовъ щенка палочку, которая по характеру роста на питательныхъ средахъ была принята за палочку Gaertner'a. Однако, вопросъ о значеніи иммунныхъ сыворотокъ для дифференціаціи микробовъ пока не можетъ считаться окончательно рѣшеннымъ, такъ какъ изслѣдованія показываютъ, что, если, съ одной стороны, такая сыворотка не склеиваетъ разныхъ генераций одного и того же вида микробовъ, то, въ то же время, она можетъ агглютинировать, хотя и слабо, другіе виды группы. Поэтому, нерѣдко можно встрѣтить въ литературѣ противорѣчивыя воззрѣнія.

\*) Цитир. по Клименко.

Такъ, Іогихесъ<sup>226</sup>, Detot et Bourcart\*) не нашли различія по способности склеиваться между среткокками скарлатинными и нескарлатинными, тогда какъ приводимые первымъ Van de Velde, Mager, Moser и Pirquet и Salge и Hasenklopf пришли къ противоположнымъ результатамъ. Otto<sup>241</sup> считаетъ возможнымъ при помощи реакціи склеиванія иммунной сывороткой выдѣлить патогенный видъ стафилококка, который онъ считаетъ истиннымъ, отъ другихъ сапрофитныхъ, не агглютинирующихся стафилококковъ; послѣдніе, по его наблюденіямъ, не могутъ образоватъ въ сывороткахъ агглютинина, который являлся бы активнымъ по отношенію къ истиннымъ коккамъ. Къ такимъ же результатамъ пришли Klopstok und Bockenheimer<sup>229</sup>. Согласно Marchetti и Stefanelli<sup>237</sup> сыворотка туберкулезныхъ больныхъ склеиваетъ бациллы туберкулеза, но не можетъ служить для діагноза, такъ какъ сыворотка тифозныхъ и другихъ инфекціонныхъ больныхъ, тоже склеивала ихъ. Bezanson et Griffon<sup>241</sup>, опираясь на свои изслѣдованія надъ пневмококкомъ пришли къ заключенію, что склеивающая реакція является очень шаткой для сапрофитовъ. Радзівенскій<sup>242</sup> изслѣдовалъ сыворотку животныхъ, иммунизированныхъ *b. coli*, и намель, что она различно относится къ разнымъ видамъ и даже разнымъ генерациямъ одного вида кишечной палочки. Sternberg\*\*), основываясь на результатахъ своего изслѣдованія агглютинаціи разныхъ видовъ *b. coli* и другихъ видовъ группы, не считаетъ возможнымъ придавать большого значенія специфическимъ сывороткамъ для дифференцированія разныхъ видовъ группы кишечныхъ бациллъ. Balner und Sagasser<sup>208</sup> нашли, что для силы склеиванія данной специфической сыворотки имѣетъ значеніе видъ животного и индивидуальность; чѣмъ выше титръ данной сыворотки тѣмъ болѣе вѣроятно ея діагностическое значеніе.

Widal'емъ и Sicard'омъ<sup>244</sup> впервые было установлено, что при смѣшанной инфекціи въ сывороткѣ образуется нѣсколько агглютининовъ. Опыты Castelani\*\*\*) показали, что изъ сыво-

\*) Цитир. по Іогихесу. \*\*) Цитир. по Габричевскому. \*\*\*) Цитировано по Kolle &amp; Wassermann'y, Kraus &amp; Lewaditi.

ротки можно абсорбировать одинъ изъ агглютининовъ, послѣ чего въ ней сохраняются другіе агглютинины; по его изслѣдованіямъ, при одновременной инфекціи двумя видами бактерий склеивающей титръ сыворотки для обоихъ видовъ одинаковъ. Kentzler und Beneur<sup>227</sup> своими опытами съ смѣшаннымъ зараженіемъ доказали, что организмъ при этомъ продуцируетъ нѣсколько различныхъ специфическихъ противотѣлъ.

Специфическая склеивающая сыворотка не только не является бактерицидной, но и не препятствуетъ размноженію въ ней бактерий, однако измѣняетъ характеръ роста ихъ; микробы не распределяются равномерно въ жидкости, а образуютъ комки, состоящіе изъ болѣе или менѣе длинныхъ нитей съ рѣзко ограниченными отдѣльными бактеріями (нитчатая реакція Pfandler'a). Послѣ перевивки на обычную для нихъ среду они проявляютъ свои характерныя свойства роста.

*Происхождение агглютининовъ.* Первые изслѣдованія по вопросу о возбудителяхъ образованія агглютининовъ въ сывороткѣ принадлежатъ Malvos et Dineur'y<sup>\*</sup>), которые указали на значеніе оболочекъ и жгутиковъ бактерий. Nicolle et Trepel<sup>229</sup> построили свое заключеніе на слѣдующихъ соображеніяхъ: не всѣ виды бактерий склеиваются одинаково легко, равно какъ не всѣ бактеріи образуютъ агглютинины; между способностью образовать ихъ и склеиваться имѣется связь; по ихъ мнѣнію, всѣ агглютиногенные микробы въ то же время обладаютъ свойствомъ склеиваться и наоборотъ; между этими свойствами съ одной стороны и подвижностью микробовъ съ другой тоже существуетъ несомнѣнная зависимость, и, чѣмъ подвижнѣе микробъ, тѣмъ въ болѣе степени онъ обладаетъ этими свойствами; такого рода данныя даютъ право заключить, что ворсистая оболочка микробовъ играетъ въ явленіи агглютинаціи и въ происхожденіи агглютининовъ большую роль. Въ опытахъ съ бактеріями вида coli, легко теряющими своей жгутики въ 1<sup>о</sup> 37, они нашли подтвержденіе своему

<sup>\*</sup>) Цитир. по Kolle und Wassermann'y.

мнѣнію. Defalle<sup>217</sup> на основаніи изслѣдованій склеивающей способности сыворотокъ животныхъ, пользованныхъ инъекціей b.b. typhi, coli, mesenterici, mycoides, capsulati, mucosi и др. тоже пришелъ къ выводу, что агглютинины являются противотѣлами, образованными организмомъ послѣ поступленія бактериальныхъ оболочекъ и жгутиковъ. Foa<sup>251</sup> нашелъ, что биченосныя бактеріи даютъ сыворотку болѣе высокой склеивающей силы, чѣмъ не имѣющія бича; качество сыворотки, впрочемъ, не зависитъ отъ количества бичей. Изслѣдованія биченосныхъ и неподвижныхъ бактерий привели De Rossi<sup>244</sup> къ предположенію, что жгутики являются отростками протоплазмы бактерій, которая обладаетъ специфическимъ свойствомъ образовывать агглютинины. Steward<sup>248</sup>, какъ указано въ главѣ о гемолизинахъ, первенствующее значеніе въ образованіи гемагглютина отдаютъ стромѣ красныхъ шариковъ.

Gruher высказалъ предположеніе, что въ выработкѣ агглютининовъ принимаютъ участіе лейкоциты, что встрѣтило возраженіе со стороны другихъ изслѣдователей (Widal et Sicard<sup>\*</sup>), Achard et Bensaud<sup>\*</sup>), Genou и др.), указывавшихъ на отсутствіе агглютининовъ въ мѣстахъ скопленія лейкоцитовъ, а именно: въ филтраатахъ и брюшныхъ экссудатахъ. Ордухановъ<sup>240</sup> не могъ установить своими опытами зависимости между количествомъ агглютининовъ въ сывороткѣ и количествомъ лейкоцитовъ въ крови. Pfeiffer und Marx<sup>\*\*</sup>), а затѣмъ, van Eshden und Jatta<sup>\*\*</sup>) въ первые дни послѣ инъекціи микробовъ находили въ костномъ мозгу, селезенкѣ и лимфатическихъ железахъ болѣе агглютининовъ, чѣмъ въ сывороткѣ крови, почему считаютъ эти органы мѣстомъ образованія агглютининовъ. Deutsch<sup>219</sup> въ своихъ опытахъ повторенныхъ дважды, получилъ въ сывороткѣ болѣе количество агглютининовъ, чѣмъ въ селезенкѣ, но не отрицаетъ участія этихъ органовъ въ продукціи ихъ. Такіе же результаты получили Courmont, Castellani, Rath<sup>\*\*</sup>) и др. Figari<sup>250</sup> поставилъ опыты съ сывороткой отстоянной послѣ свертыванія, отцентрифугированной и

<sup>\*</sup>) Цитир. по Kolbe und Wassermann. <sup>\*\*</sup>) Цитир. по Kraus und Losatidi.

съ экстрактомъ изъ лейкоцитовъ и убѣдился, что первая изъ нихъ обладала наименьшей склеивающей силой, послѣдняя являлась наиболѣе дѣйствительной, изъ чего дѣлается выводъ о значеніи лейкоцитовъ для образованія агглютининовъ. Sick<sup>247</sup> полагаетъ, что агглютинины вырабатываются клѣточными элементами, но тотчасъ же поступаютъ въ кровь. Ruffer и Crendegorulo<sup>248</sup> нашли, что полинуклеары обладаютъ большей и рѣдко одинаковой агглютинирующей силой, чѣмъ сыворотки, почему смотреть на нихъ, какъ на производителей или, во всякомъ случаѣ, какъ на носителей агглютининовъ; при имунизаціи животныхъ специфической агглютининъ появляется прежде всего въ полинуклеарныхъ лейкоцитахъ, накапливается въ нихъ и затѣмъ поступаетъ въ сыворотку, послѣ чего ея склеивающая сила, увеличивается. Rothberger<sup>249</sup> не замѣтилъ нарастанія агглютининовъ въ сывороткѣ крови послѣ повторныхъ кровопусканій, въ связи съ которыми находится усиленная дѣятельность кровотворящихъ органовъ. Kraus et Schiffman<sup>250</sup>, изслѣдуя органы и сыворотку кроликовъ, пользовавшихся убитой нагрѣваніемъ культурой, нашли, что въ сывороткѣ агглютинины появляются раньше и достигаютъ болѣе высокаго титра, чѣмъ въ органахъ; съ другой стороны, опыты показали, что отцентрифужированные форменные элементы крови кролика, пользовавшаго брюшно-тифозной культурой, не содержатъ агглютининовъ, а слѣдовательно и не служатъ ихъ образователями. Они полагаютъ, что агглютинины образуются въ крови, повидимому, изъ эндотелія сосудовъ.

*Сущность процесса склеиванія.* Сущности процесса склеиванія были даны различныя объясненія. Gruber сначала придавалъ значеніе замѣченнымъ имъ на окрашенныхъ препаратахъ склеенныхъ бактерій капсуламъ, которыя принималъ за набухшія оболочки бактерій, склеивающіеся благодаря приобрѣтаемой липкости, что не было подтверждено другими изслѣдователями. Kraus \*) замѣтилъ образованіе кучекъ и комочковъ,

\*) Цитир. по Репрену.

подобныхъ наблюдаемымъ при агглютинаціи бактерій, въ филтрахахъ холерныхъ, тифозныхъ и чумныхъ культуръ, откуда вывелъ заключеніе, что процессъ агглютинаціи зависитъ отъ находящихся въ жидкой средѣ веществъ. Nicolle<sup>258</sup> повторилъ опыты Kraus'a и пришелъ къ выводу, что склеивающаяся субстанція заключена въ тѣлахъ бактерій, изъ которыхъ онѣ переходятъ въ жидкую среду; прибавленіемъ къ ней специфической сыворотки можно получить комки, идентичные комкамъ склеенныхъ бактерій. Онъ полагаетъ, что феноменъ агглютинаціи состоитъ въ коагуляціи и склеиваніи (coalescence) наружныхъ оболочекъ агглютированныхъ бактерій. Bordet<sup>213</sup> нашелъ неудовлетворительную теорію разбуханія и вязкости, равно какъ и теорію появленія осадковъ въ жидкости и высказывается за теорію коагуляціи. Того же мнѣнія придерживаются Naum, Гамалія и др. По Bordet феноменъ агглютинаціи состоитъ изъ двухъ моментовъ: періода соединенія вещества бактерій съ агглютининомъ и періода собственно склеиванія, какъ результата физическаго притяженія молекулярно измѣненныхъ бактерійныхъ субстанцій, чему способствуетъ содержаніе солей въ растворѣ. Balner und Sagasser полагаютъ, что агглютинины съ субстанціей бактерій образуютъ новое химическое тѣло, о природѣ котораго, впрочемъ, ничего неизвѣстно. Ioos \*) находитъ, что процессъ образованія этого тѣла сходенъ съ образованіемъ двойныхъ солей. Paltauf \*) обратилъ вниманіе на сходство явленій склеиванія съ процессомъ осажденія коллоидальныхъ веществъ и ставитъ агглютинацію въ связь съ преципитацией. Габричевскій, Kolle und Hetsch и др. смотрятъ на агглютинацію, какъ на сложный химико-физическій процессъ. Löwit<sup>255</sup> приготовлялъ окрашенные микроскопическіе препараты, пользуясь для нихъ бактеріями въ различные моменты процесса склеиванія. Агглютированные бактеріи, согласно этимъ изслѣдованіямъ, связаны между собою большимъ или меньшимъ количествомъ промежуточной субстанціи безструктурнаго характера, которой онъ придаетъ значеніе

\*) Цитир. по Репрену.

осадков вокруг микробов; как промежуточная субстанция, так и замѣченные имъ на склеивающихся бактеріяхъ особые при-  
датки изъ такого же гомогеннаго вещества выступаютъ изъ  
тѣла микробовъ подъ вліяніемъ дѣйствія агглютининовъ и  
являются, повидимому, результатомъ процесса свертыванія; въ  
процессѣ агглютинаціи можно различать, какъ на это указано  
и другими пслѣдователями (Rordet, Ehrlich и др.) двѣ фазы:  
фазу поглощенія клѣтками агглютинина и фазу соприкосно-  
венія и соединенія микробовъ между собой.

De Rossi<sup>241</sup> объясняетъ процессъ склеиванія съ точки  
зрѣнія своей теоріи о строеніи биченосныхъ бактерій: непод-  
вижныя бактеріи снабжены цѣльной оболочкой, на которой у  
подвижныхъ имѣются отверстія, пропускающія протоплазматиче-  
скіе отростки-бичи; протоплазма обладаетъ специфическимъ  
свойствомъ не только агглютининогеннымъ, но и агглюти-  
национнымъ; оболочка препятствуетъ феномену агглютинаціи;  
это находитъ подтвержденіе въ различныхъ проявленіяхъ агглю-  
тинаціи: трудность склеиванія неподвижныхъ бактерій и лег-  
кость — биченосныхъ, замедленіе процесса для искусственно  
лишенныхъ бичей бактерій, у которыхъ при помощи на-  
грѣванія предварительно измѣнена эндоцеллюлярная протоп-  
лазма. Eisenberg<sup>220</sup>, приведя мнѣнія Widal' et Sicard'a, Win-  
terberg'a, Pick'a, Asakawa'y, указывавшихъ на сходство  
явленій агглютинаціи съ осажденіемъ глобулиновъ, высказы-  
вается за сложность и разнообразіе природы различныхъ  
агглютининовъ; это доказывается и тѣмъ, что для разрушенія  
ихъ необходима неодинаковая температура.

*Значеніе склеиванія для иммунитета.* Gruber und Dur-  
ham высказали мнѣніе, что агглютинація имѣетъ важное зна-  
ченіе въ иммунитетѣ, подготавливая оболочки бактерій къ  
воспріятію растворяющихъ ихъ веществъ; Koch \*) также по-  
лагалъ, что сила склеиванія можетъ служить мѣриломъ защи-  
тительной реакціи организма. Ихъ мнѣніе нашло возраженіе  
однихъ изслѣдователей (Widal et Sicard, Scheffer \*), Chante-

\*) Цитир. по Jürgens'y.

messe \*), Зампицкій и Гладницъ<sup>224</sup>, Jürgens<sup>227</sup>), отрицавшихъ  
единство бактерицидныхъ и склеивающихъ свойствъ и считав-  
шихъ послѣднія результатомъ реакціи организма на инфекцію,  
и поддержку другихъ. Проф. Н. Я. Чистовичъ<sup>234</sup> придаетъ  
агглютинаціи значеніе защиты организма отъ инфекціи въ  
томъ смыслѣ, что бактеріи парализуются агглютининомъ и  
теряютъ активность, почему считаетъ подходящимъ для послѣд-  
нихъ названіе — «парализаны». Елифановъ<sup>221</sup> нашелъ обратную  
зависимость между склеивающей силой сыворотки брюшно-ти-  
фозныхъ больныхъ и тяжестью заболѣванія, почему изслѣдо-  
ванію сыворотки больныхъ придаетъ не только распознава-  
тельное, но и прогностическое значеніе, Дикаревъ \*\*) считаетъ,  
что специфическое склеивающее свойство сыворотки находится  
въ тѣсной связи съ бактерицидной силой ея, и признаетъ  
неизмѣнный параллелизмъ въ ихъ появленіи и нарастаніи.  
Штюлеръ<sup>225</sup> нашелъ, что извѣстная высота агглютинирующаго  
титра ( $\frac{1}{500}$ ) при брюшномъ тифѣ соотвѣтствуетъ исчезанію изъ  
крови палочекъ. Courmont полагаетъ, что сила агглютинаціи  
указываетъ на количество защитительной реакціи организма,  
Габричевскій считаетъ агглютинацію процессомъ, связаннымъ  
до извѣстной степени съ иммунитетомъ и близкимъ къ бакте-  
рицидности, но отличающимся отъ послѣдней по дѣйствию и  
значенію. Bezançon et Labbé, Kolle und Hetsch, Репревъ и  
др. высказываются въ томъ смыслѣ, что значеніе агглюти-  
націи для иммунитета пока еще не выяснено.

*Свойства агглютинирующихъ сыворотокъ.* Качества спе-  
цифической агглютинирующей сыворотки зависятъ отъ вида и  
индивидуальности иммунизируемыхъ животныхъ, отъ вида  
инфицируемаго и агглютинируемаго микроорганизма; большое  
значеніе для полученія сыворотки высокаго титра имѣетъ спо-  
собъ иммунизации; какъ выше сказано, введеніе въ кровь  
агглютининогеннаго вещества даетъ сильнѣе склеивающія сыво-  
ротки, чѣмъ инъекція подъ кожу, въ брюшину и т. п.; по-  
вторныя впрыскиванія усиливаютъ склеивающія свойства сыво-

\*) Цитир. по Jürgens'y. \*\*) Цитир. по Репреву.

ротки; по Kolle und Hetsch'у при введеніи мертвыхъ культуръ бактерій ускоряется время появленія агглютининовъ въ крови. Образование ихъ можно вызвать не только иммунизациейъ микробами, но и токсинами ихъ и даже инъекціей индифферентныхъ веществъ. Иммунизация предохранительными и лечебными сыворотками тоже сопровождается образованиемъ агглютининовъ въ сывороткѣ; повторныя инъекціи иммуинныхъ сыворотокъ, какъ показали наблюденія Сѣрковского \*) , Карвакаго \*\*) и Жирнова <sup>223</sup> для противухолерной прививки, повышаютъ титръ сыворотки и способствуютъ накопленію въ ней агглютининовъ. Юревичъ <sup>256</sup> сравнивалъ агглютинирующую силу сыворотки инфицированныхъ животныхъ и ихъ плодовъ и нашелъ, что у послѣднихъ агглютинины въ крови или совсѣмъ отсутствуютъ, или количество ихъ въ 6—11 разъ меньше, чѣмъ у матери. Исслѣдованія Figari <sup>249</sup> показали, что агглютинины переходятъ изъ крови иммунизированныхъ бактеріями коровъ и пользованныхъ иммуной сывороткой кроликовъ въ молоко; сыворотка козлятъ и телятъ, питавшихся молокомъ иммунизированныхъ животныхъ, приобретаетъ агглютинирующія свойства, сила которыхъ нарастала; усваивали агглютинины изъ молока коровъ и взрослые кролики, сыворотка которыхъ проявляла высокія склеивающія качества.

Агглютинирующая сыворотка не разрушается отъ дѣйствія свѣта и хорошо сохраняется въ теченіе долгаго времени. Различныя специфическія сыворотки не одинаково относятся къ нагреванію, что зависитъ отъ вида инъецируемаго микроба и вида иммунизируемаго животнаго. Чумныя и туберкулезныя сыворотки разрушаются при  $t^{\circ}$ —56 (Kraus und Lewaditi <sup>222</sup>); для тифозной сыворотки Nicolle <sup>238</sup> получалъ ослабленіе склеивающей силы при нагреваніи въ теченіе получаса въ  $t^{\circ}$  65—70; нѣкоторыя сыворотки переносятъ продолжительное нагреваніе при высокой  $t^{\circ}$  безъ потери силы или съ относительнымъ пониженіемъ ея. Porges <sup>220</sup>) нашелъ, что сыворотка животнаго, иммунизированнаго бактеріями, убитыми нагреваніемъ до 100°,

\*) Цитир. По Жирнову. \*\*) По Kraus &amp; Levaditi.

сохраняетъ свои склеивающія свойства и послѣ нагреванія до 100°. Инактивированную нагреваніемъ сыворотку не удается реактивировать прибавленіемъ къ ней алесина нормальной сыворотки; Kolle und Wassermann нашли, что для восстановленія агглютининовъ достаточна инъекція столь малыхъ дозъ бактерій, которыя не вызываютъ появленіе ихъ въ нормальной сывороткѣ; Dieudonné <sup>218</sup> удалось реактивировать сыворотку инъекціей карбоникислаго натра и гетоля.

Kraus und Pribram \*) связываютъ исчезаніе изъ сыворотки агглютининовъ съ появленіемъ преципитиновъ. Manteufel <sup>236</sup> своими опытами съ инъекціей преципитиновъ не могъ подтвердить этого и объясняетъ исчезаніе осажденіемъ агглютининовъ, какъ таковыхъ.

*Склеивающія свойства сыворотки больныхъ остеомиелитомъ.* Widal et Sicard первые указали, что сыворотка крови больныхъ брюшнымъ тифомъ приобретаетъ агглютинирующія свойства по отношенію къ тифозной палочкѣ. Вслѣдъ за ними были произведены многочисленныя исслѣдованія, установившія какъ самый фактъ появленія агглютининовъ въ крови при другихъ инфекціонныхъ болѣзняхъ, такъ и относительную, измѣряемую высотой титра специфичность ихъ къ возбудителю инфекціи. Исслѣдованіе сыворотки больныхъ остеомиелитомъ было произведено Gianі, который нашелъ въ ней склеивающія свойства по отношенію къ культурѣ стафилококка, выдѣленнаго изъ гнойнаго остеомиелитическаго очага этихъ больныхъ; коккъ склеивался и сывороткой инфицированныхъ имъ животныхъ; на основаніи такихъ результатовъ Gianі предлагаетъ исслѣдованіе агглютинирующихъ качествъ сыворотки больныхъ остеомиелитомъ, какъ способъ для выясненія діагноза въ случаяхъ темной картины болѣзни.

#### Методы исслѣдованія.

Для опредѣленія агглютинирующихъ свойствъ сыворотки животныхъ инфицированныхъ палочекъ Генке мною примѣ-

\*) Цит. по Manteufel'ю.

ялись микроскопический и макроскопический методы исследования.

Микроскопическое исследование производилось в целях изучения процесса агглютинации и для контроля при установлении предельного титра, при котором явления склеивания нельзя было определить макроскопическим исследованием с достаточной ясностью. Чтобы иметь возможность производить наблюдения с первого момента процесса склеивания, я вводил исследуемую сыворотку непосредственно в висющую каплю. Для этой цели кнаружи от углубления предметного стекла, служащего для исследования висячей капли, мною был возведен высотой около 0,2—0,3 см. парафиновый барьер, имеющий форму буквы П, с таким расстоянием между противоположными стечками его, чтобы на них укладывалось своими краями покровное стекло. Одна или несколько капель бульонной культуры палочки наносилось на покровное стекло, которое затем опрокидывалось и накладывалось на стечки барьера так, чтобы центр висячей капли приблизительно совпадал с центром углубления; стекло укреплялось надавливанием нагретой стеклянной палочкой на мостик соприкосновения с парафином, после чего устанавливалась иммерсионная система микроскопа и наблюдалось движение палочки в висячей капле. Исследуемая на агглютинацию сыворотка вводилась в висющую каплю на петле изогнутой платиновой проволоки через свободное от барьера пространство между предметным и покровным стеклами.

Для макроскопического исследования употреблялись однодневные бульонные культуры палочки; если для опыта требовалось большое количество матерьяла, то он осторожно сливался из нескольких пробирок в одну или в колбочку и размешивался для равномерного распределения в нем бактерий. Градуированной пипеткой бульон разливался по 0,9 к. с. по маленьким (7,0 см. высоты и 1,0 см. в диаметре) пробиркам, к которым затем приливалась в том или ином разведении исследуемая сыворотка в количестве 0,1 к. с. Для контроля служили две пробирки с

0,9 к. с. бульонной культуры: к первой прибавлялось 0,1 к. с. физиологического раствора поваренной соли, ко второй 0,1 к. с. сыворотки здорового кролика. Все пробирки помещались в термостат при  $t^{\circ}$  38,0, где оставались до 18—24 часов. Наблюдение производилось в первые 1—3 часа через каждые 15 минут.

Для получения различных разведений сыворотки употреблялся физиологический раствор  $\text{Na Cl}$ . Результаты опытов отмечались знаками + и 0, причем + обозначает законченный процесс склеивания, 0—отсутствие агглютинации и + 0—неполную агглютинацию, т. е. с сохранением мутности среды.

*Наблюдение над процессом склеивания палочки Генке иммунизированной ею животными.* Опыты с прививкой палочки Генке на сыворотку крови здоровых кроликов показали, что последняя является хорошей средой для культуры; палочка дает равномерную муть в сыворотке и разрастается по поверхности ее в пленку, которая с течением времени падает на дно и замещается новой. При прививке палочки на сыворотку инфицированного ею животного характер роста изменяется: палочка растет только по поверхности кожистой пленки и опадает на дно хлопьями; среда остается совершенно прозрачной. Тот же характер роста наблюдался и при прививке на сыворотку некоторых здоровых животных (корова, лошадь, собака, коза, баран). После искусственного разрушения пленки и распределения ее в сыворотке встряхиванием уже через 30—60 минут, палочка комками оседает на дно, оставляя среду прозрачной.

**Опыт № 18.** В две пробирки с 1,0 к. с. б. культуры палочки Генке прибавлена: к первой 0,2 к. с.—сыворотка кролика № 15 до заражения его палочкой, ко второй—сыворотка того же кролика, полученная на 10 день после заражения. В контрольной пробирке обычная картина роста палочки на МПБ. Во второй пробирке уже через 15 минут равномерно мутная среда потеряла свою однородность и несколько просветлилась; в ней легко можно различить отдель-

ныя мелкія частицы, которыя постепенно увеличиваются въ объемѣ принимаютъ видъ комочковъ, склеивающихся другъ съ другомъ и образующихъ болѣе крупныя хлопья, завѣшенные въ совершенно просвѣтлившейся средѣ и постепенно опускающіяся на дно пробирки. Черезъ часъ среда оказывается совершенно прозрачной, а на днѣ пробирки осѣвшія хлопья образуютъ рыхлый комокъ. Черезъ сутки среда представляется совершенно прозрачной; на поверхности ея палочка разрастается въ видѣ нѣжной пленки, быстро осѣдающей на дно при встряхиваніи пробирки; тотъ же характеръ роста замѣчается и при дальѣйшемъ пребываніи культуры въ термостатѣ.

Наблюденіе надъ процессомъ въ висячей каплѣ даетъ слѣдующую картину. Очень оживленное активное движеніе палочекъ въ каплѣ бульонной культуры послѣ прибавленія сыворотки перенесшаго инфекцію кролика тотчасъ же прекращается; отдѣльныя палочки какъ бы обволакиваются блестящей оболочкой и образуютъ склеивающіяся группы; нѣкоторые экземпляры палочекъ медленно перемѣщаются, не проявляя признаковъ активнаго движенія до встрѣчи съ группой палочекъ, склеиваются съ нею и остаются неподвижными; контуры отдѣльныхъ палочекъ дѣлаются неясными и неопредѣленными. Въ дальѣйшемъ картина не мѣняется.

При прибавленіи, сильно разведеннаго растворомъ 0,8% NaCl, равно какъ ослабленной сыворотки можно наблюдать, что движеніе палочекъ частью прекращается, частью же только замедляется; неподвижныя палочки быстро склеиваются въ группы, на которыя наталкиваются сохранившія движеніе и приклеиваются къ нимъ; болѣе подвижныя благодаря усиленному движенію иногда отрываются отъ группы съ тѣмъ, чтобы натолкнувшись на новую группу, окончательно склеится съ нею. Вслѣдствіе усиленной подвижности палочекъ, составляющихъ группу, она тоже нѣкоторое время проявляетъ колебательныя движенія, но вскорѣ прекращаетъ ихъ.

Въ контрольныхъ висячихъ капляхъ послѣ прибавленія сыворотки здороваго кролика, движеніе палочекъ сильно оживляется; палочки при встрѣчѣ тоже склеиваются, но образуютъ

небольшія группы изъ 4—5 экземпляровъ, группы продолжаютъ перемѣщаться въ направленіи болѣе энергично движущейся палочки, входящей въ нее; движеніе палочекъ даетъ впечатлѣніе, какъ будто онѣ прилагаютъ усиленное стараніе оторваться, отъ нимъ скоро и удается; такія палочки быстро удаляются отъ группы, которая постепенно распадается. Вскорѣ картина принимаетъ обычный видъ лишь нѣсколько болѣе оживленнаго движенія палочекъ въ бульонной культурѣ.

*Отношеніе палочки Генке къ нормальной сывороткѣ нѣкоторыхъ животныхъ.*

Опытъ № 19. Къ однойдневной бульонной культурѣ палочки прибавлено различное количество сыворотки животныхъ, такъ что получены слѣдующія разведенія:

Сыворотки:	разведенія.										
	I)					II)					
	1:2	1:5	1:10	1:50	1:100	1:2	1:5	1:10	1:50	1:100	
Коровы . . .	+	+	+	+	0	0	+	+	+	+	0
Лошади . . .	+	+	+	+	0	0	+	+	+	0	0
Козы . . .	+	+	+	+	0	0	+	+	+	0	0
Собаки . . .	+	+	+	+	0	0	+	+	+	0	0
Крысы . . .	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
Барана . . .	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
м. свинки . .	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
Кролика . . .	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Наблюденіе I произведено черезъ 2 часа, наблюденіе II черезъ 18 часовъ. Опытъ показываетъ: сыворотка здоровыхъ животныхъ обладаетъ неодинаковой агглютинирующей силой по отношенію къ палочкѣ Генке. Въ конечномъ результатѣ наиболѣе активной является сыворотка коровы; затѣмъ, въ порядкѣ убывающей силы склеиванія, слѣдуютъ сыворотки лошади и козы, собаки, барана, крысы и морской свинки, и не проявляетъ склеивающихъ свойствъ сыворотка крови кроликовъ, которые, такимъ образомъ, являются наиболѣе пригодными для изслѣдованія вліянія инфекции палочкой Генке на склеивающую силу сыворотки.

Время появления агглютининовъ съ сывороткѣ инфицированнаго кролика.

Опытъ № 20. Отъ кролика № 67, зараженнаго 1,2 к. с. однодневной культуры палочки Генке получена изъ краевой вены уха сыворотка въ различные сроки. Въ 1,0 к. с. однодневной бульонной культуры прибавлялось по 0,2 к. с. сыворотки.

Наблюдение произведено через . . .	1 часть.	2 часа.	24 часа.
Сыворотка получена до заражения . . .	0	0	0
» на 4 день послѣ него . . .	0	0	+0
» на 10 день > » . . .	+0	+0	+
» на 14 день > » . . .	+0	+0	+

Опытъ № 21. Отъ кролика № 68, получившаго въ кровь 0,6 к. с. однодневной б. культуры, получена сыворотка въ различные сроки. Къ 1,0 к. с. однодневной бульонной культуры прибавлялось по 0,2 к. с. сыворотки

Наблюдение производилось через . . .	1 часть.	2 часа.	24 часа.
Сыворотка взята до заражения . . .	0	0	0
» на 19 день послѣ него . . .	+	+	+
» на 25 день > » . . .	+	+	+
» на 40 день > » . . .	+0	+	+
» на 55 день > » . . .	+0	+0	+

Опытъ № 22. Отъ того же кролика взята сыворотка на 25 и 93 день послѣ заражения и разбавлена физиологическимъ растворомъ NaCl въ такой мѣрѣ, чтобы вѣстѣ съ бульонной культурой образовались разведения съ различной концентраціей сыворотки.

I. Сыворотка 25 дня.

Наблюдения:	Разведения:				
	1 : 3	1 : 10	1 : 100	1 : 1000	1 : 10000
Черезъ 1 ч. . .	+	+0	+0	+0	0
Черезъ 2 ч. . .	+	+0	+0	+0	0
Черезъ 24 ч. . .	+	+	+	+0	+0

II. Сыворотка 93 дня.

Наблюдения:	Разведения:				
	1 : 3	1 : 10	1 : 100	1 : 1000	1 : 10000
Черезъ 1 ч. . .	+0	+0	0	0	0
Черезъ 2 ч. . .	+0	+0	+0	0	0
Черезъ 24 ч. . .	+0	+0	+0	0+0	0

Наблюдения:	Разведения:				
	1 : 200	1 : 400	1 : 600	1 : 800	1 : 1000
Черезъ 1 ч. . .	+0	+0	+0	+0	+0
Черезъ 2 ч. . .	+0	+0	+0	+0	+0
Черезъ 24 ч. . .	+	+	+	+0	+0

Изъ вышеприведенныхъ опытовъ видно, что сыворотка животныхъ, зараженныхъ палочкой Генке, приобретають по отношению къ ней склеивающія свойства, проявляющіяся по 4 день послѣ инфекции лишь въ слабой степени и только послѣ 24 часового пребывания въ термостатѣ. На десятый день склеивающія свойства сыворотки проявляются въ полной мѣрѣ послѣ болѣе, чѣмъ 2 часового пребывания въ термостатѣ. Съ 19 до 24 дня сыворотка обладаетъ наибольшей склеивающей силой и обнаруживаетъ ее въ разведеніяхъ 1 : 600; явления склеиванія достаточно ясны въ разведеніи 1 : 1000 и слѣды его можно замѣтить въ разведеніи 1 : 10000 при условіи точнаго пребывания культуры въ термостатѣ. До 40 дня склеивающія свойства сыворотки рельефно проявляются при разведеніи 1 : 5 уже черезъ 2 часа, а съ 55 начинаютъ ослабѣвать и на 93 сутки не даютъ полной картины склеиванія даже при разведеніи 1 : 3 послѣ 24 часового стоянія въ термостатѣ; при разведеніяхъ 1 : 100 и 1 : 1000 явления склеиванія едва замѣтны.

Послѣ того какъ выяснился вопросъ о появленіи агглютининовъ въ сывороткѣ животныхъ, зараженныхъ палочкой, былъ поставленъ рядъ опытовъ съ сывороткой кроликовъ, пользовавшихся повторными инъекціями малыхъ и постепенно увеличивавшихся дозъ бульонной культуры и вырабатываемаго палочкой растворимаго токсина. Иммунизация велась такъ, что каждое новое впрыскиваніе культуры и токсина производилось тогда, когда 1° и вѣсъ тѣла животного возвращались къ нормѣ. Для иммунизации употреблялись свѣжія однодневныя бульонныя культуры палочекъ и проверенныя бактериологически фильтраты ихъ. По окончаніи иммунизации кровь изъ сонной артеріи собиралась въ стерильныя пробирки по 10,0—15,0 к. с. Вскрытіемъ устанавливалось отсутствіе патологическихъ измѣненій въ органахъ, изъ которыхъ дѣлалась прививка на МПБ. Черезъ сутки сыворотка сливалась по 5,0—10,0 к. с. въ пробирки и проверялась бактериологически.

*Агглютинирующія свойства сыворотки кроликовъ, иммунизированныхъ палочкой Генке.*

Опытъ № 23. Кроликъ № 68. Вѣсъ 1330. Въ течение 86 дней получалъ *въ кровь* 14 инъекцій б. культуры въ общемъ количествѣ 8,3 к. с. (minimum 0,3 к. с., maximum 1,0 к. с.). Последній вѣсъ 1560. Сыворотка крови прозрачна, опалесцируетъ, свободна отъ бактерий. Въ 0,9 к. с. бульонной культуры палочки прибавлена разбавленная физиологическимъ растворомъ NaCl сыворотка въ такихъ пропорціяхъ, что получены различныя разведенія ея.

Разведенія . . . . .	1:2;	1:10;	1:20;	1:200;	1:2000;	1:20000
Набл. черезъ 2 ч.	+	+	+	+	+	+
» » 24 »	+	+	+	+	+	+

Опытъ № 24. Кроликъ № 69. Вѣсъ 2600. Въ течение 220 дней получалъ *въ кровь* 16 инъекцій въ общемъ количествѣ 15,5 к. с. б. культуры. Сыворотка, полученная при вѣсѣ 2830, свѣтла, прозрачна, свободна отъ бактерий. Вскрытіе дало отрицательные результаты.

Разведенія . . . . .	1:2;	1:10;	1:20;	1:200;	1:2000;	1:20000
Набл. черезъ 2 ч.	+	+	+	+	+	+
» » 24 »	+	+	+	+	+	+

Опытъ № 25. Кроликъ № 70. Вѣсъ 2015. Въ течение 187 дней получалъ *въ кровь* 13 инъекцій въ общемъ количествѣ 15,5 к. с. б. культуры. Сыворотка, полученная при вѣсѣ 2210, прозрачна, опалесцируетъ, стерильна. Результаты вскрытія—отрицательные.

Разведенія . . . . .	1:2;	1:10;	1:20;	1:200;	1:2000;	1:20000
Набл. черезъ 2 ч.	+	+	+	+	+	+
» » 24 »	+	+	+	+	+	+

Опытъ № 26. Кроликъ № 71. Вѣсъ 2180. Въ течение 166 дней получалъ *въ полость брюшины* 12 инъекцій въ общемъ количествѣ 10,0 к. с. б. культуры. Сыворотка, полученная при вѣсѣ 2380, прозрачна, стерильна.

Разведенія . . . . .	1:2;	1:10;	1:20;	1:200;	1:2000;	1:20000
Набл. черезъ 2 ч.	+	+	+	+	+	+
» » 24 »	+	+	+	+	+	+

Опытъ № 27. Кроликъ № 72. Вѣсъ 850. Въ течение 144 дней получалъ *подъ кожу* 12 инъекцій съ общимъ количествомъ 10,5 к. с. бульонной культуры. Сыворотка, полученная при вѣсѣ 1240, опалесцируетъ, стерильна.

Разведенія . . . . .	1:2;	1:10;	1:20;	1:200;	1:2000;	1:20000
Набл. черезъ 2 ч.	+	+	+	+	+	+
» » 24 »	+	+	+	+	+	+

Изъ анализа опытовъ видно, что сыворотка кроликовъ, пользовавшихся повторными инъекціями бульонной культуры

палочки Генке, независимо отъ способа введенія ея въ организмъ животнаго, приобретаетъ склеивающія по отношенію къ ней свойства болѣе высокаго качества, чѣмъ послѣ однократнаго зараженія. При введеніи культуры въ кровь сыворотка обнаруживаетъ ихъ въ болѣе сильномъ разведеніи, а при одинаковой степени разведенія процессъ склеиванія протекаетъ и заканчивается быстрое и рельефное, чѣмъ при внутрибрюшинномъ и подкожномъ способахъ иммунизации. Агглютинирующія качества сыворотки, повидимому, зависятъ отъ индивидуальности животнаго. Высшимъ титромъ для иммунизированной сыворотки можно считать 1:20000.

*Агглютинирующія свойства сыворотки животнаго, иммунизированнаго токсиномъ палочки Генке.*

Опытъ № 28. Кроликъ № 73. Вѣсъ 1285. Въ течение 30 дней получалъ *въ кровь* 6 инъекцій съ общимъ количествомъ 39,0 к. с. токсина, т. е. фильтрата бульонной культуры палочки. Сыворотка, полученная при вѣсѣ 1580, опалесцируетъ, стерильна.

Разведенія . . . . .	1:2;	1:10;	1:20;	1:200;	1:2000;	1:20000
Набл. черезъ 2 ч.	+	+	+	+	+	+
» » 24 »	+	+	+	+	+	+

Опытъ № 29. Кроликъ № 74. Вѣсъ 990. Въ течение 60 дней получалъ *въ кровь* 8 инъекцій съ общимъ количествомъ 58,0 к. с. токсина. Сыворотка, полученная при вѣсѣ 1220, опалесцируетъ, стерильна.

Результаты опыта тѣ же, что и предыдущаго.

Опытъ № 30. Кроликъ № 75. Въ течение 134 дней получалъ 15 инъекцій съ общимъ количествомъ 85,0 к. с. токсина *въ брюшину*. Сыворотка, полученная при вѣсѣ 1285, прозрачна, стерильна.

Разведенія . . . . .	1:2;	1:10;	1:20;	1:200;	1:2000;	1:20000
Набл. черезъ 2 ч.	+	+	+	+	+	+
» » 24 »	+	+	+	+	+	+

Опытъ № 31. Кроликъ № 76. Вѣсъ 925. Въ течение 195 дней получалъ *подъ кожу* съ общимъ количествомъ 118,0 к. с. токсина. Сыворотка, полученная при вѣсѣ 2070, прозрачна, стерильна.

Разведенія . . . . .	1:2;	1:10;	1:20;	1:200;	1:2000;	1:20000
Набл. черезъ 2 ч.	+	+	+	+	+	+
» » 24 »	+	+	+	+	+	+

Опыты показываютъ, что иммунизация кролика токсиномъ (фильтратомъ бульонной культуры) палочки Генке тоже сс-

проводается образованием агглютининовъ въ крови животного, но сыворотка обладаетъ меньше высокими склеивающими качествами, чѣмъ при иммунизации культурой. Внутривнутришней и подкожный способъ иммунизации даетъ сыворотку, агглютинирующую при болѣе сильномъ разведеніи, чѣмъ внутривенный способъ, но процессъ склеиванія при этомъ протекаетъ медленнѣе.

Опытъ № 32. Коза № 4. Въ теченіе 150 дней получила 3 инъекціи съ общимъ количествомъ 15,0 к. с. токсия въ кровь и 7 инъекцій съ 13,5 к. с. бульонной культуры *подкожно*. Сыворотка, полученная изъ *v. jugularis*, прозрачна, стерильна.

Разведенія . . . . .	1:2;	1:10;	1:20;	1:200;	1:2000;	1:20000
Набл. черезъ 2 ч.	+	+	+	0	0	0
» » 24 »	+	+	+	0	0	0

Опытъ № 33. Овца № 1. Въ теченіе 118 дней получила 9 инъекцій *подъ кожу* съ общимъ количествомъ 68,0 к. с. токсия. Сыворотка, полученная изъ *v. jugularis*, прозрачна, стерильна.

Результаты опыта склеиванія палочки тѣ же, что и предыдущаго опыта.

Изъ опыта № 31 видно, что сыворотка козы, обладающая уже отъ природы склеивающими палочку свойствами, приобретаетъ болѣе высокія агглютинирующія качества; однако послѣднія не достигаютъ той силы, какъ у кролика, сыворотка котораго при нормальныхъ условіяхъ не склеиваетъ палочки.

*Агглютинирующія свойства сыворотки кролика, пользовавшаго сывороткой иммунизированнаго палочкой животнаго.*

Опытъ № 34. Кроликъ № 77. Въѣзъ 2400. Введено въ кровь 2,5 к. с. сыворотки крови кролика № 70. Черезъ сутки взята въ кровь изъ *v. marginalis* при нормальной *t°* тѣла и въѣзъ 2425. Сыворотка прозрачна, стерильна.

Разведенія . . . . .	1:2;	1:10;	1:20;	1:200;	1:2000;	1:20000
Набл. черезъ 2 ч.	+	+	+	0	0	0
» » 24 »	+	+	+	0	0	0

Опытъ № 35. Кроликъ № 78. Въѣзъ 1458. Введено *подъ кожу* 3,0 к. с. той же сыворотки. Черезъ 2 дня при нормальной *t°* тѣла и въѣзъ 1500 к. с. взята кровь. Сыворотка ея прозрачна, стерильна.

Разведенія . . . . .	1:2;	1:10;	1:20;	1:200;	1:2000;	1:20000
Набл. черезъ 2 ч.	+	+	+	0	0	0
» » 24 »	+	+	+	0	0	0

Опыты показываютъ, что послѣ инъекціи животнымъ въ кровь и подкожно сыворотки иммунизированнаго кролика, сыворотка первыхъ тоже приобретаетъ агглютинирующія свойства; качества ея однако ниже, чѣмъ инъекцірованной.

*Измѣненія агглютинирующаго свойства сыворотки *подъ вліяніемъ нагреванія.**

Опытъ № 36. Для опыта служила сыворотка крови кролика № 70 въ разведеніи физиологическимъ растворомъ NaCl 1:10. Къ 1,0 к. с. б. культуры палочки прибавлено 1,0 к. с. сыворотки, нагрѣвавшейся въ водяной банѣ при различной *t°* въ теченіе 10 мин.

Сыворотка, нагрѣтая до <i>t°</i> :	25°;	50°;	75°;	80°;	90°;	95°;	100°;	Контр.
Наблюденіе черезъ 2 ч.	+	+	+	0	0	0	0	+
» » 24 »	+	+	+	0	0	0	0	+

Опытъ № 37. Къ 0,9 к. с. б. культуры палочки прибавлена та же сыворотка, нагрѣвавшаяся въ теченіе 2 часовъ при *t°* 60 въ такихъ количествахъ, что получились различныя разведенія ея.

Разведенія . . . . .	1:2	1:10	1:20	1:200	1:2000	1:20000
Наблюденіе черезъ 2 ч.	+	+	+	+	0	0
» » 24 »	+	+	+	+	0	0

Опытъ № 38. Къ 0,9 к. с. б. культуры палочки прибавлено 0,1 к. с. той же сыворотки, нагрѣвавшейся въ теченіе 45 м. при *t°* 75°, въ такихъ разбавленіяхъ, что получились

Разведенія . . . . .	1:2;	1:5;	1:20;	1:50;	1:100;	1:200;	1:500;	1:1000
Наблюденіе черезъ 2 ч.	+	+	+	+	+	0	0	0
» » 24 »	+	+	+	+	+	0	0	0

Опыты №№ 35—38 показываютъ, что нагрѣваніе сыворотки въ теченіе 2 ч. при *t°* 60 почти не отражается на качествахъ ея. Нагрѣваніе въ теченіе 10 м. при *t°* 75 ослабляетъ склеивающія свойства ея, что выступаетъ еще рельефнѣе при болѣе долгомъ пребываніи ея въ той же *t°*. Агглютинины разрушаются при нагрѣваніи до *t°* 90 въ теченіе 10 мин.

Опытъ № 39. Въ рядъ пробирокъ съ 1,0 к. с. б. культуры палочки прибавлено по 1,0 к. с. сыворотки кролика № 70 въ разведеніи 1:10, нагрѣвавшейся въ теченіе 10 м. при *t°* 75—100. Въ другой такой же рядъ пробирокъ прибавлено, кромѣ того, по 0,5 к. с. сыворотки здороваго кролика. Наблюденіе произведено черезъ 24 часа.

Сыворотка № 70, нагрѣтая до <i>t°</i> :	75°;	80°;	85°;	90°;	95°;	100°;	Контр.
Чистая сыворотка № 70 . . . . .	+	+	+	0	0	0	+
Та же сыв. + сыв. здоров. крол.	+	+	+	0	0	0	+

Изъ опыта видно, что прибавленіе сыворотки здороваго кролика (алексина) не восстанавливаетъ разрушеннаго нагрѣвашемъ агглютинаина иммунной сыворотки.

*Вліяніе сыворотки иммунизированной палочкой Генке кролика на склеиваніе другихъ видовъ микроорганизмовъ.*

Опытъ № 40. Для опыта были употреблены культуры *bact. coli*, *b. enteritidis Gärtner*, *b. typhi abdom.*, *b. paratyph. B.*, полученные мною изъ бактериологическаго кабинета Н. К. Шульцъ, и *staphylococcus ruog. aug.*, выдѣленный изъ поднадкостничнаго гнойника больного остеомиелитомъ. Свѣжая сыворотка получена отъ

Кролика № 79. Вѣсь 985. Получилъ въ кровь въ теченіе 71 дня 6 инъекцій съ общимъ количествомъ 4,6 к. с. бульонной культуры палочки Генке. Сыворотка, полученная на 6 день послѣ послѣдней инъекціи при вѣсѣ 1245, немного опалесцируетъ, стерильна. На 1,0 к. с. однодневной бульонной культуры палочки Генке и вышеперечисленныхъ микроорганизмовъ прибавлено 0,1 к. с. сыворотки кролика № 79 въ такихъ разбавленіяхъ, что получены обычные разведенія ея. Наблюденія произведены черезъ 35 мин. и черезъ 24 часа.

Культуры. Палочка Г.; В. coli с.; В. enterit.; В. typhi; В. parat.; В. Staphyl. a.

Разведенія:	35 м.		24 ч.		35 м.		24 ч.		35 м.		24 ч.	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1:5 . . .	+	+	0	Осад.	0	0	0	0	0	0	0	0
1:20 . . .	+	+	0	»	0	0	0	0	0	0	0	0
1:200 . . .	+	+	0	»	0	0	0	0	0	0	0	0
1:2000 . . .	+	+	0	»	0	0	0	0	0	0	0	0
1:20000 . . .	+	0	+	0	»	0	0	0	0	0	0	0

Изъ опыта видно, что ни одинъ изъ служившихъ для него видовъ микроорганизмовъ, кромѣ палочки Генке, не агглютинируется сывороткой иммунизированнаго ею кролика даже въ большой концентрации. Получившійся осадокъ *b. coli* comm. обыченъ для роста этого микроба на МПБ. и послѣ встряхиванія пробирки равномернo распредѣлился по средѣ, въ которой нельзя было установить ни малѣйшаго намека на склеиваніе. Опытъ показываетъ, что сыворотка иммунизированной палочкой Генке кролика обладаетъ строго специфическими, лишь по отношенію къ ней агглютинирующими свойствами.

*Вліяніе сыворотки кроликовъ, иммунизированныхъ нѣкоторыми видами микроорганизмовъ, на склеиваніе палочки Генке.*

Опытъ № 41. Для опытовъ служили сыворотки кроликовъ, иммунизированныхъ *b. coli comm.*, *b. typhi abdom.*, *b. paratyph. B.* и *staphylococc. ruog. aug.*

Кроликъ № 80. Вѣсь 1165. Въ теченіе 28 дней получалъ въ кровь 4 инъекціи однодневной б. культуры *b. typhi abdomin.* въ общемъ количествѣ 3,0 к. с. Сыворотка, полученная изъ *v. marginalis* при вѣсѣ 1245, прозрачна, стерильна.

Кроликъ № 81. Вѣсь 1335. Въ тотъ же періодъ получалъ въ кровь 3,0 к. с. б. культуры *b. paratyph. B.* Сыворотка, при вѣсѣ 1447, прозрачна, стерильна.

Кроликъ № 82. Вѣсь 1205. Въ тотъ же періодъ получилъ въ кровь 3,0 к. с. б. культуры *b. coli comm.* Сыворотка, при вѣсѣ животнаго 1240, прозрачна, стерильна.

Для полученія противостафилококковой сыворотки я воспользовался кроликомъ, служившимъ для опытовъ д-ру Зенкевичу. Кроликъ получилъ 3 инъекціи бульонной культуры *staphyl. ruog. aug.* Сыворотка его прозрачна, стерильна.

Для контроля служила специфическая для палочки Генке сыворотка кролика № 79. На 0,9 к. с. однодневной бульонной культуры означенныхъ микроорганизмовъ прибавлена соответствующая «специфическая сыворотка въ такихъ количествахъ, что получились разведенія: 1:10, 1:20, 1:50 и 1:100. Тѣ же сыворотки прибавлены въ такихъ же количествахъ и къ однодневной бульонной культурѣ палочки Генке.

Культуры:	Специфич. сыворотки противъ:							
	<i>b. coli b.</i>		<i>typhi b.</i>		<i>parat. B.</i>		<i>Staphylococc. Genke.</i>	
	<i>b. coli.</i>	Пал. Генке.	<i>b. typhi.</i>	Пал. Генке.	<i>b. parat.</i>	Пал. Генке.	<i>Staphyl.</i>	Пал. Генке.
Разведеніе 1:10	+	+	+	+	+	+	+	+
» 1:20	+	0	+	0	+	0	+	0
» 1:50	+	0	+	0	+	0	+	0
» 1:100	+	0	+	0	+	0	+	0

Наблюденіе произведено черезъ 30 мин. Результаты опыта не измѣнились черезъ 1 ч. и 24 ч. и показываютъ, что сыворотка кроликовъ, иммунизированныхъ культурами *b. coli comm.*, *b. typhi abdom.*, *b. paratyph. B.* и *staphylococc. ruog. aug.* или совсѣмъ не агглютинируютъ палочки Генке или агглютинируютъ ее въ весьма высокихъ концентраціяхъ.

Последние два опыта косвенно доказывают, что палочка Генке не только не является разновидностью перечисленных видов микробов, но даже не стоит с ними в одной группе, и подтверждают, что она является микроорганизмом *sui generis*.

### В ы в о д ы.

Сыворотка крови животных, зараженных палочкой Генке, приобретает по отношению к ней склеивающие свойства. Сыворотка крови животных, пользовавшихся инъекцией повторных возрастающих доз бульонной культуры палочки и фильтратов бульонных культур ее, приобретает агглютинирующие свойства высокого качества. Для получения наиболее высокого качества агглютинирующей сыворотки инъекция б. культуры палочки в кровь имеет преимущество перед другими способами заражения; при пользовании животного растворимым токсином для получения такой сыворотки, по видимому, имеет преимущество подкожный способ введения его. Сыворотка животных после инъекции в кровь и подкожно агглютинирующей палочку Генке сыворотки приобретает по отношению к ней агглютинирующие свойства довольно высокого качества. Нагревание агглютинирующей сыворотки в течение 2 часов при  $t^{\circ}60$  почти не изменяет ее склеивающей силы, нагревание в течение 45 мин. при  $t^{\circ}75$  повышает агглютинирующую силу сыворотки; разрушение агглютининов обнаруживается при нагревании в течение 10 мин. при  $t^{\circ}90$ . Агглютинирующая палочку Генке сыворотка крови кролика, пользовавшегося повторными инъекциями ее, не агглютинирует *b. coli comm.*, *b. typhi abdom.*, *b. paratyphi B.*, *b. enteritidis Gärtneri* и *staphylococ. pyogen. aar.* Сыворотка крови животных, иммунизированных этими видами бактерий, не агглютинирует палочки Генке или агглютинирует ее лишь в высоких концентрациях.

Заканчивая настоящую работу, не могу, разумеется, не признать, что она далеко не исчерпывает затронутого мною вопроса, разностороннее изучение которого дополнило бы и

осветило добытые мною результаты. Несомненно, важное значение имеет микроскопическое исследование измененных процессом костного мозга и костей; не менее интересно выяснить отношение палочки к сыворотке остеомиелитических больных в различные периоды болезни и изучить гемолитическую, бактерицидную, предохранительную и т. п. свойства сыворотки иммунизированных ею животных. Имея в своем распоряжении такую сыворотку, я воспользовался ею для опытов в этом направлении. Число их нельзя признать достаточным для окончательных выводов, почему я не нашел возможным включить их в работу, но намечившиеся результаты, тем не менее, дают основание к некоторым заключениям. Так, сыворотка иммунизированных палочкой Генке животных, по видимому, не приобретает растворяющих свойств по отношению к крови животных того же вида, но и не уничтожает и не ослабляет гемолитической силы токлина как *in vitro*, так и *in vivo*; с другой стороны, пассивной иммунизацией удастся, до известной меры, ослабить, а иногда и парализовать патогенное влияние палочки Генке на организм животного.

### Общие выводы.

1. Палочка, выделенная Генке из остеомиелитических гнздов, является обособленным видом микроорганизма, что доказывается ее своеобразными морфологическими свойствами, характером вызываемых ею и ее токсином у животных поражений, отношением специфической агглютинирующей сыворотки иммунизированных ею животных к некоторым другим видам микробов, с одной стороны, и реакцией палочки на специфическую агглютинирующую сыворотку животных; иммунизированных этими видами микробов, с другой.
2. Введение палочки Генке в организм животного сопровождается поражением костного мозга и костей, по патолого-анатомической картине своей весьма сходным с измене-

ніями, наблюдаемыми при остромъ инфекціонномъ остеомиелитѣ.

3. Палочка Генке вырабатываетъ токсинъ, выделяемый ею при жизни въ жидкую питательную среду, въ которой она растворяется и изъ которой при фильтраціи черезъ свѣчу Chamberland'a переходитъ въ фильтратъ.

4. Растворимый токсинъ палочки Генке, введенный въ организмъ животнаго, вызываетъ заболѣваніе, нерѣдко ведущее къ смерти.

5. Ядовитость токсина палочки Генке находится въ зависимости отъ вирулентности культуры, продолжительности культивирования палочки и свѣжести фильтрата, его содержащаго.

6. Введеніе токсина палочки Генке въ организмъ животнаго вызываетъ заболѣваніе, сопровождающееся болѣе или менѣе выраженнымъ пораженьемъ костнаго мозга и, нерѣдко, разрушеніемъ костей, напоминающимъ измѣненія, характерныя для остраго инфекціоннаго остеомиелита.

7. Токсинъ палочки Генке обладаетъ гемолитическими свойствами по отношенію къ крови собаки, козы, лошади, кролика, барана и морской свинки.

8. Имѣется, повидимому, параллелизмъ между гемолитическими качествами токсина палочки Генке и ядовитостью его.

9. Гемолизинъ, вырабатываемый палочкой Генке, термостабиленъ.

10. Введеніе несмертельныхъ дозъ бульонной культуры палочки Генке и ея токсина въ кровь кроликовъ и собакъ сопровождается паденьемъ числа красныхъ кровяныхъ шариковъ и содержанія Hb и нарастаніемъ числа бѣлыхъ тѣлецъ.

11. Сыворотка крови нѣкоторыхъ животныхъ (коровы, лошади, козы, собаки и морской свинки) уже отъ природы обладаетъ склеивающими свойствами по отношенію къ палочкѣ Генке.

12. Сыворотка крови кроликовъ, не обладающая отъ природы склеивающими свойствами по отношенію къ палочкѣ Генке, послѣ инфекціи ею и при иммунизациі ею и ея токсиномъ приобретаетъ высокія по отношенію къ палочкѣ склеивающія качества.

13. Склеивающія качества сыворотки крови иммунизированныхъ кроликовъ нарастаютъ постепенно и находятся въ зависимости отъ способа иммунизациі и возраста сыворотки; введеніе въ кровь бульонной культуры палочки Генке даетъ болѣе сильную склеивающую сыворотку.

14. Сыворотка крови иммунизированныхъ кроликовъ сохраняетъ склеивающія свойства въ теченіе весьма продолжительнаго времени.

15. Склеивающія начала сыворотки крови иммунизированныхъ палочкой Генке животныхъ почти не измѣняются въ силѣ при нагреваніи въ теченіе 2-хъ часовъ при  $10^{\circ}$  60, ослабляются при нагреваніи до  $75^{\circ}$  въ теченіе 45 минутъ и разрушаются при  $10^{\circ}$  90.

16. Разрушенные нагреваніемъ склеивающія начала специфической сыворотки не восстанавливаются послѣ прибавленія сыворотки крови здороваго кролика.

17. Сыворотка крови кролика, иммунизированнаго палочкой Генке, не склеиваетъ *bac. coli comm.*, *bac. typhi abdominalis*, *bac. paratyphi B*, *bac. enteritidis Gärtneri* и *staphylococc. ruog. aureum*.

18. Сыворотка крови кроликовъ, иммунизированныхъ *bac. coli comm.* и *bac. typhi abdom.* склеиваетъ палочку Генке лишь при высокой концентраціи; сыворотка кроликовъ, иммунизированныхъ *bac. paratyphi* и *staphylococc. ruog. aureo*, не агглютинируетъ палочки Генке даже при высокой концентраціи ея.

Въ заключеніе, прошу глубокоуважаемую Надежду Олимпіевну Зиберъ-Шумову принять мою безпредѣльную благодарность какъ за предложенную тему, такъ и за неизмѣнное горячее участіе и живой интересъ къ моей работѣ, за руководящія указанія при выполненіи ея, за постоянную готовность помочь совѣтомъ и дѣломъ и за участливую поддержку въ минуты неудачъ. Воспоминанія о времени работы въ ея лабораторіи, я увѣренъ, всегда будутъ вызывать чувство глубокаго нравственнаго удовлетворенія.

Приношу свою искреннюю благодарность глубокоуважаемой Н. К. Шульц за руководство занятиями при изучении основ бактериологии и за предоставленный в мое распоряжение необходимый для работы бактериальный материал.

Прошу принять мою признательность многоуважаемого В. С. Дзержовского и товарищей по занятиям в лаборатории, охотно и с готовностью дѣлившихся своими знаниями.

Пользуюсь случаем принести свою сердечную благодарность глубокоуважаемому Александру Викторовичу Тимофееву, с именем которого связаны первые шаги моей врачебной дѣятельности, за постоянное благожелательное отношение и сочувственный интерес къ ходу моей работы; душевно благодарю также дорогих товарищей-сослуживцевъ, со стороны которых я встречал полную готовность на всяческия услуги для облегчения возможности занятий в Институтѣ.

## Положенія.

1. Правильная организация наблюдения за душевно-больными в лечебницахъ сокращаетъ число несчастныхъ случаевъ до минимума.

2. Введение женскаго персонала в психіатрическихъ лечебницахъ для ухода даже за, такъ называемыми, буйными больными мужчинами не только возможно, но и желательно.

3. Подкожныя впрыскиванія атоксила при прогрессивномъ параличѣ помѣшанныхъ слѣдуетъ примѣнять съ большою осторожностью.

4. Присницевскія тепловлажныя обертыванія совместно съ высокими вливаніями физиологическаго раствора NaCl регаш являются важнымъ лечебнымъ средствомъ в терапіи душевныхъ болѣзней.

5. Изучение невротоксиновъ вообще и невролизинновъ в частности можетъ оказать большое влияние на выясненіе сущности душевныхъ болѣзней.

6. Болѣе равномерное распредѣленіе благотворительной помощи на театръ военныхъ дѣйствій между лечебными учреждениями Общества Краснаго Креста и госпиталями военнаго вѣдомства крайне желательно.

7. Подкожныя впрыскиванія діонина в количествѣ 0,005—0,02 являются надежнымъ успокаивающимъ средствомъ при психическомъ и двигательномъ возбужденіи душевно-больныхъ.

8. Общій фурункулезъ, какъ и другія заболѣванія кожи у душевно-больныхъ, слѣдуетъ поставить в связь съ разстройствомъ кожнаго питанія в зависимости отъ пораженія центральной нервной системы.

9. Иодистый рубидій имѣетъ большія преимущества передъ иодистымъ калиемъ и натромъ, такъ какъ даже продолжительное употребленіе его рѣдко сопровождается явленіями иодизма.

## Curriculum vitae.

Михаилъ Константиновичъ Воскресенскій, сынъ Титулярнаго Совѣтника, православнаго вѣроисповѣданія, родился въ 1867 году въ г. С.-Петербургѣ. Среднее образованіе получилъ въ гимназій ИМПЕРАТОРСКАГО Человѣколюбиваго Общества, по окончаніи которой въ 1887 г. поступилъ въ ИМПЕРАТОРСКУЮ Военно-Медицинскую Академію, гдѣ окончилъ курсъ въ 1893 г. со степенью лекаря. Назначенъ въ томъ же году младшимъ врачомъ въ 37 Екатеринбургскій полкъ; съ января 1894 г. зачисленъ въ запасъ чиновниковъ Военно-Медицинскаго Вѣдомства и опредѣленъ на должность врача-ассистента больницы ИМПЕРАТОРА АЛЕКСАНДРА III для душевно-больныхъ, а съ сентября того же года — сверхштатнымъ врачомъ. Съ 1897 г. и по настоящее время состоитъ штатнымъ врачомъ той же больницы. Съ 1904 г. назначенъ врачомъ однокласснаго приходскаго училища въ Лѣсномъ и съ 1906 г. врачомъ Удѣльнскаго городского 4 классаго училища безъ содержанія. Въ 1903 г. проходилъ курсъ практической бактериологіи въ завѣдуваемой Н. К. Шульцъ лабораторіи ИМПЕРАТОРСКАГО Института Экспериментальной Медицины, въ химическомъ отдѣленіи котораго съ 1904 года началъ настоящую работу. Въ 1905 г. призванъ изъ запаса на дѣйствительную военную службу и командированъ на Дальній Востокъ, гдѣ былъ назначенъ на должность старшаго ординатора 15 Своднаго Харбинскаго Госпиталя. Въ февралѣ 1906 года уволенъ въ запасъ и съ осени того же года возобновилъ прерванную работу. Экзамены на степень доктора медицины сдалъ въ 1895 году.

Имѣеть слѣдующіе научные труды:

1. «Серпигинозная гангрена кожи у душевно-больной» — докладъ въ научномъ собраніи врачей С.-Петербургской Клиники душевныхъ болѣзней 20 марта 1900 г.

То-же. — «Неврологическій вѣстникъ» 1900 г.

2. Работа въ рукописи «Руководство по уходу за душевно-больными», представленная въ настоящее время въ Сиб. Общество психіатровъ на конкурсъ для соисканія преміи имени Тайнаго Совѣтника Филиппова.

3. Настоящая работа подъ заглавіемъ «Палочка Генке (bacillus osteonecroticus seu osteomyelitis) и ея токсинъ. Экспериментальное изслѣдованіе», представленная, какъ диссертация для соисканія степени доктора медицины.

## ЛИТЕРАТУРА.

## Бактеріологія остеомиэлита.

1. E. Bergmann. Actinomycose oder osteomyelitis. Berlin medic. Wochenschr. 1904.
2. Binda. Recherches experiment. sur la pathologie de l'osteom. Arch. de méd. experim. et d'anatomie pathol. 1897, T. IX.
3. В о б р о в ь. Обь острознь инфекціонномь остеомиэлитѣ. Хирургическій вѣстникъ. 1889.
4. Bolognesi. Ricerche sperimentali sulla produzione della osteomyelitis col diplococco di Fränkel e col filtrati di colture diplococco e di bac. coli. Clinica chirurgica 1907. Peф. Ctrbl. f. Baet. 1908.
5. Bozzi. Contributo all'etiologia dell'osteomyelitis acuta infettiva. Bulletin della R. Accademia Medica di Genova. 1905.
6. F. Weber. Ueber die acute primäre osteomyel. der Wirbelsäule. Deutsch. med. Wochenschr. 1903.
7. Widal et Froin. Pleuresie purul. interlobaire à streptocoques avec osteomyélite. La presse médic. 1903, № 62.
8. Williams. Osteomyelitis—New-York Medic. Journal. 1904, № 12.
9. Wyss. Ueber einen neuen anaëroben pathogenen bacillus. Beitrag zur Aetiology der acuten osteomyelitis. Grenzgebiete der Medizin. 1904. Bd. 13, Peф. Jahrb. für chirurgie. 1904, Bd. 10.
10. Wreda. Ueber hämatogene Osteomyelitis durch Actinomycose Arch. für Klinische Chirurgie. 1906. B. 80.
11. Г а б р и ч е в с к і й. Медицинская бактериология. Спб. 1907.
12. Гагенъ—Торнъ и Жебровскій. О тифозномь остеомиэлитѣ. Русск. хирург. архивъ. 1902.
13. Гейкинъ. О первичномь остромь остеомиэлитѣ крестцовой кости. Русск. Врачъ. 1903 г. № 28.
14. Генке. Бактерицидныя свойства костнаго мозга и этиологии остеомиэлита. Дисс. Спб. 1903.
15. Генке. Къ вопросу обь остеомиэлитѣ. Русскій врачъ. 1905 г. № 48.
16. J. Guyot. Ostéomyélite aigue de l'extrém. sup. du fémur. Revue de chirurgie. 1904, t. XXIX.
17. H. Duclaux. L'ostéomyélite de la hanche. Tèse. Paris. 1905.

18. Durlacher. Ein Beitrag zur Aethiologie der acuten osteomyelitis. München. medic. Wochenschr. 1904.
19. Elgart. Osteomyelitis beim Neugeborenen. Wien medic. Woch. 1901.
20. P. Klemm. Zur Frage der chirurgische Allgemeininfektion. Volkmann's samml. Klin. Vorträge. 1907.
21. Courmont et Lesieur. Le staphylocoque pyrogenes aureus et l'osteomyélite. Société méd. des Hôpitaux de Lyon. Lyon médical. 1904
22. Courmont et Lesieur. Journal de physiol. et pathol. génér 1905.
23. A. Langer. Eine ungewöhnliche Form von osteomyelitis (multiple rarificierende Osteom). Munch. Med. Woch. 1904.
24. Lannelongue. Revue de chirurgie. 1902, t. XXVI.
25. Lippmann et Foisy. De l'osteomyélite à microbes anaërobe. Gasette hebdomad. de méd. et chirurgie. 1902.
26. Maikapar. Staphilococcen Allgemeininfektion in der Leipzig. med. Klinik vorgekommenen Fällen. Disse Leipzig. 1907.
27. Matzuschita. Bacteriologische Diagnostik. Jena. 1902.
28. Migula. System der Bacterien. B. I, 1897. B. II, 1900.
29. Most. Akute osteomyelitis des Beckenpfanne. Wortrag in medic. Sekt. der Schleisich. Ges. für Vaterländ. Kultur Peф. Jahresbericht für Chirurgie. 1902. Bd. 8.
30. M. Moty. Congrès francais de chirurgie. Revue de chirurgie. 1906, t. XXXIV.
31. Rocher. Revue de chirurgie. 1903.
32. E. Tavel. Ueber die Aetiologie der strumitis. Basel. 1892.
33. Fixier. Revue de Chirurgie. 1902.

## ТОКСИНЫ.

34. Г а б р и ч е в с к і й. Медицинская бактериология. 1907. Спб.
35. Гамалѣя. Общая бактериология. 1899.
36. Gamaleia. Les poisons bacteriens. Paris. 1892.
37. Günther. Руководство бактериологии. Русск. пер. Саратовъ. 1904.
38. Kolle und Hetsch. Die experimentelle Bacteriologie. W. 1907. Русск. пер. Спб. 1908.
39. Kolle und Wassermann. Handbuch der pathogenenen Microorganismen. Jena. 1902—1904.
40. Kolle und Wassermann. Handb. der path. Microorg. Zweiter Ergänzungsband. H. 2. Jena. 1908. E. Pribram-Fortschritte der Toxinlehre.
41. Мечниковъ. Невосприимчивость въ инфекціонныхъ болѣзняхъ. 1903.
42. Подьяеокцій. Основы общей паталогіи. 1905.
43. Репрель. Основы общей и экспериментальной паталогіи. 1908.
44. Щербачевъ. Токсины. Москва. 1901 и 1905.
45. Реальная энциклопедія медицинскихъ наукъ. Husemann-Эйгеръ. Птоманы. T. 16.

## ГЕМОЛИЗИНЫ.

46. Bang und Forssman. Untersuchungen über Haemolysinbildung. *Centralbl. für Bacteriol. etc.* Bd. 40. 1905.
47. Bellei. Hämolyse durch Blutplasma und Blutserum. München. *Medic. Wochenschrift.* 1904, № 2.
48. Besredka. De l'hémolyse streptococcique. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1901, t. XV.
49. Besredka. Les antihémolysines naturelles. *Ibid.*
50. Бѣлоповскій. Гемолизинъ чумныхъ токсиновъ. *Архивъ биологич. наукъ.* 1904, т. X.
51. Бѣлоповскій. О влияніи впрыскиваній различныхъ дозъ гемолитической сыворотки на числовой составъ крови. *Дисс. Спб.* 1902.
52. Bordet. Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectés de sang defibriné. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1898. T. XII.
53. Bordet. Les sérum hémolytiques, leurs antitoxines et les théories des sérums cytolytiques. *Ibid.*
54. Bulloch. Ueber die Beziehung zwischen Hämolysis und Bacteriolysis. *Centralbl. für Bact. etc.* 1901. Bd. XXIX.
55. Bulloch und Hunter. Ueber Pyocyaneum; eine hämolytische substanz in Kulturen des *Bact. pyocyaneum*. *Centrbl. für Bact.* 1900. Bd. XXVIII.
56. Detre und Sellei. Die hämolytische Wirkung des Tetanusgiftes. *Wien. klin. Wochenschrift.* 1905.
57. Durme, V. Ueber Staphylokokken und Staphylolysin. *Hygienische Rundschau.* 1903. Bd. 13.
58. Eisenberg. Des leucocidines et hémolysines chez les anaérobies. *Ann. de l'Inst. Pasteur.* 1908. T. XXII.
59. Eisler. Ueber Antihämolyse. *Wien. Klin. Wochenschrift.* 1905.
60. Ehrlich. Berlin. *Klin. Wochenschr.* 1898, № 12.
61. Ehrlich und Morgenroth. Zur Theorie der Lysinwirkung. Berlin. *Klin. Wochenschrift.* 1899.
62. Ehrlich und Morgenroth. Ueber Hämolyse. *Ibid.* 1899, 1900 и 1901 г.
63. Fraenkel und Baumann. Ueber Hämolysinbildung und Agglutination der Staphylokokken. *Münch. Medic. Wochenschr.* 1905.
64. Friedberger und Dörner. Ueber die Hämolysinbildung durch Injection kleinster Mengen von Blutkörperchen etc. *Centralbl. für Bacter. etc.* 1905. Bd. XXXVIII.
65. Германъ. Руководство къ физиологii. Русск. пер. 1899 г. T. IV, ч. I.
66. Gueskine. Les hémolysines bacteriennes Thèse de Paris. 1905.
67. Грандстремъ. Материалы къ вопросу о гемолитическихъ свойствахъ эксудатовъ и трансудатовъ... *Извѣстія И. В. М. Академи.* 1905. T.

68. Gengou. Etude sur les rapports entre les agglutinines et les lysines dans le charbon. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1899. T. XIII.
69. Heyrovsky und Landsteiner. Ueber Hämostoxin des Milzbrand... *Centralbl. für Bacter.* 1907. Bd. XLIV.
70. Kayser. Ueber Bacterienhämolyse im Besondern des Coli-lysin. *Zeitschr. für Hygien.* 1903. Bd. 42.
71. Cantacuzène. Sur les variation quantitatives et qualitatives de globules rouges provoqués chez les lapins par injection de sérum hémolytique. *Ann. de l'Institut Pasteur.* 1900. T. XIV.
72. Ketzler. Beitrag zur Hämolysinbildung der Typhus bacillen. *Centralbl. für Bacter.* 1908. Bd. 45.
73. Kerner. Experimentelle Beitrag zur Hämolysin und zur Agglutination der Streptokokken. *Centralbl. für Bacter.* 1905. Bd. 38.
74. Koeppel. Ueber Hämolyse. 21 kongress für inn. Med. im Leipzig Münch. *Med. Wochenschr.* 1904.
75. Kraus und Clairmont. Ueber Hämolyse und Antihämolyse. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1900.
76. Kraus. Ueber ein acutwirkendes Bacterientoxin. *Centralbl. für Bacter.* 1903.
77. Kraus und Levaditi. *Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung.* Jena. 1909.
78. Kraus und Lipschütz. Ueber Bacterienhämolyse und Antihämolyse. *Zeitschr. für Hygien.* 1903. Bd. 46.
79. Landois. Учебникъ физиологii человека. Русск. пер. 1898.
80. Landau. Etudes sur l'hémolyse. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1903.
81. Landsteiner. *Centralblatt für Bacteriologie etc.* Bd. 40.
82. Landsteiner und Jagić. Ueber Analogien der Wirkung kolloid. Kieselsäure mit den Reaktionen der Immunkörper... *Wien. Klin. Wochenschr.* 1904.
83. Landsteiner und Eisler. Ueber Agglutinin und Lysinwirkung. *Centralbl. für Bacter. etc.* 1905. Bd. 39.
84. Lazar. Ueber hämolytische Wirkung des Froschserum. *Wien. klin. Wochenschr.* 1904.
85. Levy, E. und Levy, P. Ueber Hämolyse des Thyphusbacill. *Centralbl. für Bacter. etc.* 1901. Bd. 30.
86. Liebermann. Ueber Hämagglutination und Hämatolyse. *Arch. für Hygien.* 1907. Bd. 42.
87. Лондонъ. Къ ученію о гемолизинахъ. *Архивъ биологическихъ наукъ.* 1900. T. VIII, № 3 и 1901. T. VIII, № 4.
88. Lubenau. Hämolytische Fähigkeit einiger pathogener Schismoceten. *Centralbl. für Bacter. etc.* 1901. Bd. 30.
89. Madsen. Ueber Tetanolysin. *Zeitschr. für Hygien.* 1899. Bd. 32.
90. Madsen und Walbum. La tétanolysin et la pepton Witte. *Centralbl. für Bacteriol.* 1905. Bd. 40.
91. Марморок. Berlin. *Klin. Wochenschr.* 1902. Цитир. по Габричевскому (см. Агглютинины).

92. Metalnikoff. Etudes sur les spermotoxines. Annales de l'Institut Pasteur. 1900. T. XIV.
93. Metschnikoff. Etudes sur la resorption des cellules. Annales de l'Institut Pasteur. 1899. T. XIII.
94. Мечниковъ. Капючные яды. Р. Архивъ Патологін, Клинич. Медич. и Бактеріологін. 1901.
95. Meyer, K. Ueber die Säurenatur der hämolytischen Immunkörper. Centrbl. für Bacter. etc. 1908. Bd. 46.
96. Mionі. Contribution à l'étude des hémolysines naturelles. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1905.
97. Montagar. Etudes sur l'hémolyse en dehors des cultures microbiennes et des toxines. Thèse de Lyon. 1903.
98. Mühlens und von Raben. Zeitschr. für Hygien. B. 55. Ref. Русскій Врачъ. 1907, № 12.
99. Neisser und Wechsberg. Ueber das Staphylotoxin. Zeitschr. für Hygien. 1901. Bd. 36.
100. Noguchi. The interaction of the blood of cold-blooded animals, with reference to hemolysis etc. Centralbl. für Bakteriol. Bd. 33.
101. Nolf. Contribution à l'étude des sérums antihématiques. Annales de l'Inst. Pasteur. 1900.
102. Nolf. Le mécanisme de la globulolyse. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1900. T. XIV.
103. Rössle. Morphologische Veränderungen der roten Blatkörperchen durch inaktivirtes spezifisch lytisches Serum. München. Medic. Wochenschr. 1904.
104. Sachs. Hämolyse und Cytotoxine des Blutserums. См. Kraus und Levaditi.
105. Sachs. Ueber die Hämolyse des normalen Blutserums. Münch. Med. Woch. 1904.
106. Steward. The Influence of the stroma and Liquid of Corpuscles on the Production of Haemolysis and Agglutinins. The Americ. Journ. of Physiol. 1904. T. XI.
107. Тарасевичъ. Къ учению о гемолизинахъ. 1902. Одесса.
108. Tschistovitch, Th. Etudes sur l'immunisation contre la serum d'anguiles. Annales de l'Institut Pasteur, 1899. T. XIII.
109. Tchitchkine. De l'action du streptocoque et de sa lysine... Annales de l'Inst. Pasteur. 1906. T. XX.
110. Шкляревичъ. Опытъ опредѣленія стойкости кр. кров. тѣлецъ при различныхъ заболѣваніяхъ посредствомъ специфической гемолитической сыворотки. Дисс. Спб. 1902.
111. Якушевичъ. Вліяніе удаленія селезенки на образование искусственныхъ гемолизиновъ. Труды IX Пироговскаго съѣзда. Забѣданіе 9 января.
112. Volk und Lipschütz. Ueber Bacterienhämolyse. Wien. Medic. Wochenschr. 1903.
113. Volk. Ueber die Bindung des Bakterienhämolyse an die roten Blatkörperchen. Centralbl. für Bacter. Bd. XXXIV.

114. Weingeroff. Zur Kenntnis des Hämolyse des Bac. pyocyaneus. Centrbl. für Bakter. 1901. Bd. XXIX.

### Морфологія крови.

115. Антокопенко. Объ измѣненіи морфологическаго состава крови и некоторыхъ измѣненіяхъ костнаго мозга подъ вліяніемъ большихъ кровопотерь. Дисс. 1893. Спб.
116. Askanasi. Der Ursprung und die Schicksale der farblosen Blutzellen. Münch. Medic. Wochenschr. 1904. T. II.
117. Bezanson et Labbé. Traité d'hematologie. 1904.
118. Безрѣдка. Новѣйшія теченія въ учении о лейкоцитозѣ. Р. Архивъ патологін и т. д. 1897.
119. Безрѣдка. La leucotoxine et son action sur la système leucocytaire. Annales de l'Institut Pasteur. 1900. T. 14.
120. Бергманъ. О вліяніи мышьяка и желѣза на морфологическій составъ крови и количество Нв у животныхъ послѣ кровопусканій. Дисс. 1904. Спб.
121. Бельдюгинъ. Къ вопросу о значеніи лейкоцитоза, отдѣльных формъ лейкоцитовъ и отношеніи ихъ между собою для діагностики некоторыхъ хирургическихъ заболѣваній. Дисс. Спб. 1907.
122. Бѣлоголововъ. Къ вопросу о вліяніи затрудненнаго носоваго дыханія на морфологическій составъ крови и окислительные процессы. Дисс. Спб. 1903.
123. Бѣлоповскій. О вліяніи вприсыканія разныхъ дозъ гемолитической сыворотки на числовой составъ элементовъ крови. Дисс. Спб. 1902.
124. Bohland. Ueber die chemotakt. Wirkung der Toxine des Bact. typhi und Bact. coli auf die Leukocyten. Centrbl. für inner. Medic. 1899. Ref. Павлова И. Военно-Медич. Академіи. 1901.
125. Botkin, E. Leucocytose. Wirschow Arch. T. 141.
126. Боткинъ, Е. О растворимости бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ въ пептонѣ. Больничная Газета Боткина. 1894 г.
127. Вагнеръ. О вознофильномъ лейкоцитозѣ при эхинококкѣ внутреннихъ органовъ. Русск. Врачъ. 1908.
128. Вериго. Роль бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ, какъ защитниковъ крови. Военно-Мед. Журн. 1892.
129. Вериго и Егуновъ. Das Knochenmark als Bildungsort der weissen Blatkörperchen. Archiv für die gesammte Physiol. 1901. B. 84.
130. Виноградовъ. Матеріалы къ изученію вліянія измѣненій артеріальнаго давленія на морфологию крови. Дисс. Спб. 1894.
131. Hauein. Leçons sur les maladies du sang. Paris. 1900.
132. Германъ. Руководство къ физиологін. Спб. 1888.
133. Goett. München. Med. Wochenschr. 1906, № 47.
134. Goldscheider und Jacob. Ueber Variationen der Leucocytose. Zeitschr. für Klinische Medicin. 1894. B. XXV.

135. Гольцманъ. Къ вопросу о лейкоцитозѣ. Дисс. 1893. Спб.  
 136. Grawitz. Klinische Pathologie des Blutes. Berl. 1902. Русск. пер. 1904.  
 137. Гуревичъ. Къ вопросу о лейкоцитозѣ. Дисс. Москва. 1895.  
 138. Дробинъ. Исследования крови при янкторыхъ острыхъ и хроническихъ заболваніяхъ. Русск. Архивъ Патологіи и т. д. 1896. Т. 2.  
 139. Егоровскій. Къ вопросу о морфологическихъ измненіяхъ бѣлыхъ шариковъ въ кровеносныхъ сосудахъ. Дисс. Спб. 1894.  
 140. Жаботинскій. Морфологическія измненія крови при гипоплейцитозѣ. Дисс. Спб. 1896.  
 141. Joseph. Die Morphologie des Blutes bei der acuten und chron. Osteomyelitis. Diss. Heidelb. 1902.  
 142. Jacob. Fortschr. der Medicin. V. XIV. Реф. Русск. Архивъ Патологіи и т. д. 1897.  
 143. Зильбербергъ и Зеленый. Обь отрицательной химіотаксисъ лейкоцитовъ при зараженіи кроликовъ культурой куриной холеры. Русск. Архивъ Патологіи и т. д. 1901 г.  
 144. Инге. Къ вопросу обь измненіяхъ въ крови и кровеносныхъ органахъ кроликовъ при подкожныхъ впрыскиваніяхъ лошадиной сыворотки (нормальной и антидифтерійной). Дисс. Спб. 1908.  
 145. Cantacuzène. Sur les variations quantitatives et qualitatives des globules rouges provoquées chez les lapins par les injections de sérum hémolytiques. Annales de l'Institut Pasteur. 1900. Т. XIV.  
 146. Кантаек. Acute leucocytosis produced by bacterial products. Centralbl. für Bacteriol. etc. 1893. V. XIV.  
 147. Каринцкій. Физиологическое наблюденіе надъ кровью плода въ моментъ его рожденія. Извѣстія И. Военно-Медиц. Академіи. 1903. Т. 7.  
 148. Кикодзе. Патологическая анатомія крови при крупозномъ воспаленіи легкихъ. Дисс. Спб. 1890.  
 Клемм см. литер. обь остеміазіѣ.  
 149. Ключаревъ. Къ вопросу о леченіи скарлатины сывороткой Мозера. Дисс. Спб. 1907.  
 150. Колоколовъ. Морфологическія измненія крови при сиб. язвѣ, кровопусканіяхъ и т. д. Дисс. Спб. 1893.  
 151. Комаровъ. Къ вопросу о влияніи подкожныхъ впрыскиваній лошадиной сыворотки на вязкость собачьей крови. Дисс. Спб. 1907 г.  
 152. Коровидкій. Къ вопросу обь измненіи состава крови при суставномъ ревматизмѣ. Русск. Архивъ Патологіи и т. д. 1902. Т. 14.  
 153. Королевъ. Обь измненіи крови при механическомъ затрудненіи дыханія. Русск. Архивъ Патологіи и т. д. 1896. Т. II.  
 154. Косоротовъ. Обь измненіи въ крови и янкторыхъ органахъ послѣ подкожныхъ впрыскиваній имъ противодифтерійной сыворотки. Вѣстн. Общ. Гигіены. 1895.  
 155. Костуринъ. О распреденіи кр. кров. тѣлецъ въ волосныхъ сосудахъ кожи. Врачъ. 1880.

156. Крестниковъ. Къ морфологіи крови при свинкѣ. Дисс. Спб. 1902.  
 157. Courmont. Folia haematologica. 1904, № 7. Реф. Русскій Врачъ. 1908, ст. Вагнера.  
 158. Кухаржевскій. О влияніи токениновъ и сыворотокъ на морфологическій составъ гемоглобинъ и удѣльный вѣсъ крови. Дисс. Варшава. 1903 г.  
 159. Langer. См. литер. обь остеміазіѣ.  
 160. Lepine et Lyonnet. Sur l'infection typhique experimentale. Gaz. des hôpitaux. 1899. Реф. Извѣстія И. Военно-Медиц. Академіи. 1901.  
 161. Ligorio e Giani. La formula leucocytaria nell'osteomyelitis acut. Clinica moderna. 1903.  
 162. Limbeck. Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes Jena. 1896.  
 163. Lucibelli. La Reforma medica. 1909. Реф. Русскій Врачъ. 1909, № 5.  
 164. Лурье. О влияніи подкожныхъ впрыскиваній лошадиной сыворотки крови на составъ крови у сифилитиковъ. Русск. Архивъ Патологіи и т. д. 1896.  
 165. Лусуновъ. О лейкоцитозѣ при янкторыхъ инфекціонныхъ заблваніяхъ. Дисс. Варшава. 1892.  
 166. Медвѣдевъ. Обь отношеніи лейкоцитовъ къ поступленію въ кровь янкторыхъ веществъ. Дисс. Спб. 1893.  
 167. Мечниковъ и Безръдка. Recherches sur l'action de l'émotoxine sur l'homme. Annales de l'Institut Pasteur. 1900. Т. XIV.  
 168. Müller. Ueber das Verhalten der Leucocytose nach Bakterieninjection. Berlin. Diss. 1894.  
 169. Nicolas et Bancel. Comptes rendus des sciences de la Societ. de biol. 1905. Реф. Русскій Врачъ. 1906.  
 170. Nicolas et Courmont. Arch. de Médecin Experim. et d'anatomie pathol. 1897. Т. IX.  
 171. Оппель. Нѣсколько словъ обь островоспалительныхъ хирургическихъ заблваніяхъ. Извѣстія Им. В-Медиц. Академіи. 1905. Т. X.  
 172. Петровъ, В. Наблюденіе надъ бѣлыми шариками при бронхономъ тифѣ и при янкторыхъ осложненіяхъ его. Русскій Врачъ. 1904, № 23.  
 173. Петровъ, В. Ф. Наблюденіе надъ бѣлыми кровяными шариками при различныхъ болотно-лихорадочныхъ заблваніяхъ. Русскій Врачъ. 1905, № 28.  
 174. Поповъ. Протоколы Общества Дѣтскихъ врачей. Медицинское Обозрѣніе. 1905, № 14.  
 175. Питканденъ. Матерьялы къ морфологіи крови при дифтеріи и янкторыхъ другихъ инфекціонныхъ заблваніяхъ. Дисс. Спб. 1900.  
 176. Reich. Ueber Leukozytenzählungen und deren Verwertbarkeit bei chirurgischen Affection. Beitr. zur Klinisch. Chirurgie. 1904. Bd. 41.  
 177. Reingold. München. Medicin. Wochenschrift. 1904. Реф. 1904. Русскій Врачъ.

178. Романовскій. Кровь, гистология нормальная ея. Реальная энциклопедия медицинских наукъ. 1893. Т. 9.

179. Sasonaghi. Рефер. München. Medicin. Wochenschrift. 1905, с. 1411.

180. Семеновъ и Усковъ. О селезенкѣ по бѣлымъ кровянымъ шарикамъ и о числѣ послѣднихъ. Архивъ биологическихъ наукъ. 1896, т. V.

181. Творковскій. О вліяніи нагрѣванія тѣла на морфологию крови. Дисс. Спб. 1901.

182. Тарасовъ. Къ вопросу о стойкости красныхъ кровяныхъ шариковъ у сифилитиковъ. Дисс. Спб. 1907.

183. Tagchetti. Globuli rossi ed emoglobino nelle anaemia spregimentale. Arch. per scienza medica. 1897. Реф. Русскій Архивъ Патологии и т. д. 1897.

184. Тихановъ. Къ вопросу о пищеварительномъ лейкоцитозѣ и его клиническомъ значеніи. Дисс. Спб. 1902.

185. Tuffier. Семіологическое значеніе изслѣдованія крови въ хирургіи. Русск. пер. Циклиса. 1905.

186. Тумасъ. О колебаніи въ числѣ форменныхъ элементовъ крови и количества Нв въ теченіе нѣкоторыхъ инфекціонныхъ болѣзней. Клиническая Газета Боткина. 1885.

187. Усковъ. Кровь, какъ ткань. Спб. 1890.

188. Успенскій. Морфологическія измѣненія крови при кори. Дисс. Спб. 1905.

189. Чистовичъ, Н. Etudes sur la pneumonie fibrineuse. Annales de l'Institut Pasteur. 1891. Т. V.

190. Чистовичъ, Н. Къ вопросу о вліяніи пептона на бѣлые кровяные шарики. Больничная газета Боткина. 1894, № 33.

191. Чистовичъ, Н. О причинахъ уменьшенія количества лейкоцитовъ въ крови вслѣдъ за иррадиацией въ сосуды различныхъ веществъ. Больничная газета Боткина. 1895, №№ 25—28.

192. Чистовичъ, Н. Новѣйшія изслѣдованія по вопросу о лейкоцитозѣ. Русскій Архивъ Патологии и т. д. 1896, Т. 2.

193. Чистовичъ, Н. О количествѣ лейкоцитовъ крови при крупозныхъ пневмоніяхъ со смертельнымъ исходомъ. Архивъ биологическихъ наукъ, 1893, Т. 2.

194. Чистовичъ, Н. и Юревичъ. О морфологіи крови плодовъ кроликовъ и м. свинокъ и о вліяніи инфекціонныхъ заболѣваній беременной самки на кровь плода. Извѣстія И. Военно-Медиц. Академіи. 1901. Т. III.

195. Чистовичъ, Н. и Шестакова. О морфологическихъ измѣненіяхъ крови при краснухѣ. Больничная газета Боткина, 1904, № 1.

196. Чистовичъ, С. Къ морфологіи крови при хроническомъ остомиелитѣ. Дисс. Спб. 1894.

197. Чистовичъ, Ф. Etudes sur la phagocytose dans une infection mortelle. Annales de l'Institut Pasteur. 1900. Т. XIV.

198. Чуевскій. Способъ быстрого полученія чистаго оксигемоглобина. Русскій Врачъ. 1907.

199. Chateau. Les réactions leucocytaires vis à vis de certaines toxines végétales et animales. Thèse de Paris. 1894.

200. Schlesinger. Die Leucocytose bei experimentelle Infection. Zeitschr. für Hygiene. 1900. Т. XXXIII.

201. Шиперовичъ. Кровь и острая анемія подъ вліяніемъ умѣренныхъ периодическихъ кровопусканій. Дисс. Спб. 1892.

202. Щеголевъ. Наблюденія надъ лейкоцитозомъ въ крови у больныхъ при возвратномъ тифѣ. Русскій Врачъ. 1908.

203. Яковъ. Клиническая діагностика внутреннихъ болѣзней. Русск. пер. Спб. 1897.

204. Якушевичъ. Вліяніе удаленія селезенки на образованіе искусственныхъ гемолизановъ. Труды IX Пироговскаго съѣзда. Засѣданіе 9 янв.

205. Яновскій. О стойкости красныхъ кровяныхъ тѣлецъ. Извѣстія И. Военно-Мед. Академіи. 1900. Т. I.

206. Яновскій. Матеріалы къ вопросу о патологическомъ значеніи повышенія стойкости красныхъ кровяныхъ тѣлецъ. Извѣстія И. Военно-Мед. Академіи. 1901.

#### Агглютинація.

207. Ballner und Sagasser. Bildung von homologen und heterologen Agglutininen in Tierkörper. Archiv für Hygien, 1904. Bd. 51.

208. Ballner und Sagasser. Ueber spezifische Bildung von Agglutininen bei Absorptionversuchen. Ibid.

209. Berthelon. Variations de l'Agglutination des Bacilles de la tuberculose en rapport avec l'origine des bacilles et des sérums. Thèse de Lyon. 1904.

210. Bezançon et Labbé. См. отд. морфологіи крови.

211. Bezançon et Griffon. Etude de la réaction agglutinante du sérum dans les infections experimentales et humaines à pneumocoques. Annales de l'Institut Pasteur. 1900.

212. Bordet. Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés. Ibid. 1895.

213. Bordet. Le mécanisme de l'agglutination. Ibid. 1899.

214. Widal et Sicard. Sérodiagnostic et réaction agglutinante. Annales de l'Institut Pasteur. 1897.

Габричевскій. Медицинская бактериология. 1907. Спб.

215. Gruber und Durham. München. Medic. Wochenschrift. 1896.

216. Giani. Sulla agglutinazione della stafilococco piog. a. nella osteomielite. Giorn. della R. Accademia di med. di Torino. 1903. Реф. Centrbl. f. Bact. 1905.

217. Defalle. Recherches sur le rôle de l'enveloppe des microbes dans l'agglutination. Annales de l'Institut Pasteur. 1902. Т. XVI.

218. Dieudonné. Steigerung der Agglutininbildung durch nicht-spezifische Stoffe. Münch. Med. Wochenschrift, 1905.

219. Deutsch. Zur Frage der Agglutininbildung. Centralbl. für Bacteriol. 1900. Bd. 28.

220. Eisenberg. Ueber der Mechanismus der Agglutination und Präcipitation. Centralbl. für Bacteriologie etc. 1906. Bd. 41.

221. Епифановъ. Къ методикѣ клиническаго изслѣдованія реакціи Widal'a. Больничн. газета Воткина. 1897.

222. Gengou. Etude sur les rapports entre les agglutinines et lysines dans le charbon. Annales de l'Institut Pasteur, 1899. T. XIII.

223. Жирновъ. Склеиваніе при противохолерныхъ прививкахъ и при холерѣ. Русскій Врачъ. 1908.

224. Зимицкій и Гладинъ. Къ вопросу о свойствахъ сыворотки крови брюшнотифозныхъ больныхъ. Ibid.

225. Jatta. Experimentelle Untersuchungen über die Agglutination des typhus bac. und der Microorganism. die Coligruppe. Zeitschr. für Hygien 1900.

226. Логихесъ. Къ вопросу объ агглютинаціи стрептококковъ кровяной сывороткой скарлатинныхъ больныхъ. Дисс. Спб. 1906.

227. Kenzler und Benzur. Agglutination bei Mischinfection. Centralbl. für Bacteriol. 1908. B. 46. Ref. Journ. de physiol. et path. gén. 1908.

228. Клименко. Къ этиологіи паратифа. Русскій Врачъ 1906.

229. Klopstock und Wockenheimer. Einen Beitrag zur Agglutination der Staphylocokken. Langenbeck. Archiv. Bd. 72.

Kolle und Hetsch. См. выше.

Kolle und Wassermann. Die Agglutination. Статья, Paltan'а. См. выше.

230. Koch, R. Ueber die Agglutination der Tuberkel. bac. und über Verwertung dieser Agglutin. Deutsche Medic. Wochenschrift. 1901.

231. Courmont et Décos. De l'agglutination des cultures homogènes des bacilles acidophiles. Journal de physiol. et patholog. générale. 1902.

232. Kraus und Levaditi. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Статья Volk'a. Ueber Agglutination. Bd. 2. 1909. Jena.

233. Kraus und Schiffmann. Sur l'origine des anticorpes precipitans et agglutinines. Annales de l'Institut Pasteur. 1906. T. XX.

234. Landsteiner. Ueber Serumagglutinine. Münch. Medic. Wochenschrift. 1902.

235. Löwit. Ueber Niederschlagsbildungen bei Agglutination. Centralbl. für Bacteriol. B. XXXIV.

236. Manteufel. Ueber das Verhalten der Agglutinine im passivimmunisirten organismus. München. Med. Wochenschrift. 1906.

237. Marchetti Stefanoli. Sulla siero reazione tuberculare. Rivista critica di clinica medica. 1906. Ref. Biochemische Centralbl. 1907.

238. Nicolle. Recherches sur la substance agglutinée. Annales de l'Institut Pasteur, 1898.

Nicolle. Suite d'expérience relatives au phénomène de l'agglutination. Ibid. 1904.

239. Nicolle et Trenel. Recherches sur le phénomène de l'agglutination. Ibid. 1902.

240. Ордухановъ. Вліяніе лейкоцитарной реакціи на измѣненіе агглютинирующей способности кровяной сыворотки по отношенію къ тифознымъ бактеріямъ. Дисс. Спб. 1906.

241. Otto. Weitere Beiträge zur Agglutination der Staphylokokken. Centralbl. für Bacteriol. B. XXXIV.

242. Родзівевскій. Къ учению о bact. coli. Дисс. Спб. 1901.

243. Репрель. См. выше.

244. Rosside. Ueber die Phänomen der Agglutination der Bacterien. Centralbl. für Bacteriol. 1906. B. 40.

245. Rothberger. Ueber die Regeneration des Agglutinine nach Blutverlusten. Ibid. 41.

246. Ruffer. A contribution to the study of the presence and formation of agglutinins in the blood.

247. Sick. Ueber Wirkung und Herkunft der Hämagglutinin. Med. Naturwissensch. Verein in Tübingen Sitz. 22 f. 1904. Münch. Med. Wochenschr. 1904.

248. Steward. The influence of the stromata and Liquid of corpuscles on the Production of Haemol. and Agglut. Thy Americ. Journ. of Physiolog. 1904.

249. Figari. Sul passaggio delle agglutine ed antitossine tuberculari nel latte e loro assorbimento per via del tubo gastro-enterico. Riforma medica. 1905.

250. Figari. Antitoxine und Agglutinine im Blut immunisirter Thiere. Berlin. Klinische Wochenschrift. 1904.

251. Фоа. Il fenomeno dell'agglutinazione in microorganismi ciliati e non ciliati. Speriment. 1905. T. 59. Ref. Biochemich. Centralbl. 1907.

252. Hoffmann. Ueber des Auftreten von Agglutininen nach kutaner Infection. Hygienische Rundschau. 1903. Bd. 13.

253. Зупник. Zeitschrift für Hyg. etc. T. 52. Ref. Русскій Врачъ. 1906.

254. Чистовичъ, Н. Объ агглютинаціи при брюшнотифозной инфекціи. Больничная Газета Воткина. 1897.

255. Штюлеръ. Къ вопросу о брюшнотифозной бактеріеміи въ связи съ силой склеивающей способности сыворотки крови въ теченіе брюшного тифа. Русскій Врачъ. 1907, № 10.

256. Юревичъ. О наследственной и внутриутробной передачѣ агглютинаціонной способности и объ участіи плода въ выработкѣ агглютининовъ при инфекціи матери. Дисс. 1902. Спб.

257. Jürgens. Tuberkulinbehandlung und Tuberkulose Immunität. Berlin. Klinich. Wochenschrift. 1905, № 34.

Мед. НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА  
 № 1-го Харьк. Мед. Института

### Замѣченные опечатки.

Стран.	Строка:	Напечатано:	Слѣдуетъ читать:
1 (и далье)	4 сверху	bac. coli	bact. coli
9	10 »	среду;	среду;
11	3 снизу	album;	album, и
12 (и далье)	10 »	нарастать	нарастать
34	18 сверху	гиперимированъ	гиперимированъ
42	24—25 снизу	свѣжаго 4-хъ дневнаго фильтрата. Въ кровь 9,0 к. с.	Въ кровь 9,0 к. с. свѣжаго 4-хъ дневнаго фильтрата
47	10 сверху	простиночной	простиночной
59 (и далье)	10 снизу	выработываемый	выработываемый
62	1—2 сверху	Kraus und	Kraus und
67	8 снизу	образомъ	образомъ,
78	10 сверху	Constein'a,	Constein'a
86	1 »	телець	телець
87	Примѣч.	и др. *)	и др. *)
92	17 снизу	гиперлейкоцитозомъ	гиперлейкоцитозъ
93	16 сверху	которой	котораго
96	5 »	бактерій.	бактерій
114	10 »	Burgi	Burgi (Arch. f. Hyg. Bd. 62)
115	16 »	Pfaundler	Pfaundler *)
122	7 »	Rordet	Rordet
125	8 »	инъекцій	инъекцией
133	9 »	0	+ 0
138	4 »	подтверждаютъ	подтверждаютъ
146	1 снизу	hanche	hanche
—	9 »	крестцовой	крестцовой
149	1 »	Wachenscy	Wachenscy
155	6 »	Wachenschrift	Wochenchrift.
—	23 »	heterologen	heterologen
156	18 »	Agglutin.	Agglutin.

