616-093:616.927
Б-24

Серія докторскихъ диссертацій, допущенныхъ къ защитѣ въ ИМПЕРАТОРСКОЙ Военно-Медицинской Академіи въ 1911—1912 учебномъ году.

БІБЛІОТЕКА
Харківського Медичн. Інстит.
№ 4570
Шифр Б-24
ПЕРЕВІРЕНО
1936

№ 64.

О нуклеопротеидѣ тифозныхъ бациллъ.

(Экспериментальное изслѣдованіе вліянія его на развитіе иммунитета и патолого-анатомическихъ измѣненій у животныхъ).

ДИССЕРТАЦІЯ
НА СТЕПЕНЬ ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ

М. И. БАРАНЧИКА.

Изъ лабораторіи пропедевтической терапевтической клиники проф.
А. П. Фавицкаго.

7 - НОЯ 2012
3168
НБ ХНМУ

Цензорами диссертаціи по порученію Конференціи были: профессора **А. И. Моисеевъ, А. П. Фавицкій** и приватъ-доцентъ **П. И. Философовъ.**

ПРОВЕРЕНО
Библиотека-Читальня 1326
Харьк. Гос. Мед. Инст. и Исполпрофсовета
Мат. кн. № 14812
Шифр. 24
Переучет 1966 г.
Инв. № НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА 1-го Харьк. Мед. Института

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.
Типографія В. С. БОРОЗИНА, Гороховая, 12 (уг. Морской).
1912.

Переучет-80

7 - НОЯ 2012

Докторскую диссертацію врача **М. И. БАРАНЧИКА** подъ заглавіемъ: „О нуклеопротеидѣ тифозныхъ бациллъ". (Экспериментальное изслѣдованіе вліянія его на развитіе иммунитета и патолого-анатомическихъ измѣненій у животныхъ) печатать разрѣшается, съ тѣмъ чтобы по отпечатаніи было представлено въ ИМПЕРАТОРСКУЮ военно-медицинскую академію 500 экземпляровъ самой диссертаціи и 300 экземпляровъ краткаго резюмэ ея (выводовъ), при чемъ 150 экземпляровъ диссертаціи и выводы должны быть доставлены въ канцелярію академіи, а остальные 350 диссертаціи—въ библіотеку академіи.

С.-Петербургъ, 21 апрѣля 1912 г.

Ученый Секретарь

Профессоръ М. Ильинъ.

НБ ХНМУ

64208

I.

Вскорѣ послѣ открытія и изолированія патогенныхъ микробовъ было установлено, что болѣзненныя явленія при острыхъ инфекціяхъ въ гораздо большей степени зависятъ отъ выдѣляемыхъ бактеріями ядовъ и химическаго состава микроорганизмовъ, чѣмъ отъ ихъ жизненной энергіи—отъ процессовъ ихъ роста и размноженія. И лежащее въ основѣ поразительно быстраго развитія ученія объ иммунитетѣ открытіе Behring'омъ (1) противодифтерійной сыворотки сдѣлалось возможнымъ лишь послѣ того, какъ Roux и Yersen (2) нашли способъ отдѣленія отъ дифтерійныхъ бактерій ихъ специфически дѣйствующаго ядовитаго вещества—дифтерійнаго токсина. Со времени полученія Behring'омъ противодифтерійной сыворотки и первыхъ сообщеній о блестящихъ результатахъ лечебнаго и профилактическаго ея примѣненія были сдѣланы многочисленныя попытки воспользоваться тѣмъ же принципомъ и при леченіи другихъ инфекціонныхъ заболѣваній. Однако, за небольшимъ исключеніемъ, всѣ эти попытки оказались неудачными, такъ какъ у большинства патогенныхъ микробовъ до сихъ поръ не удалось найти растворимыхъ ядовъ и получить ихъ отдѣльно отъ бактерій.

Въ настоящее время мы имѣемъ только очень смутныя представленія о химической природѣ бактеріальныхъ ядовъ, и всѣ усилія подойти къ ихъ изученію съ этой стороны пока не увѣнчались успѣхомъ. „Вещества, съ которыми приходится имѣть дѣло при изслѣдованіи явленій иммунитета, говоритъ Ehrlich (3), антигены и антитѣла имѣютъ одинъ общій отрицательный признакъ: они представляютъ образованія, съ химической стороны совершенно неизвѣстныя. Лежитъ ли въ этомъ свойствѣ основная причина отличія антигеновъ и антитѣлъ отъ

другихъ химическихъ веществъ съ строго опредѣленной химической формулой, или же этотъ отличительный признакъ служитъ лишь выраженіемъ временной нашей неспособности химически проникнуть глубже, мы не знаемъ;—остается тотъ фактъ, что до сихъ поръ, несмотря на безчисленныя старанія, не удалось вызвать у животныхъ образованія антитѣлъ при примѣненіи ядовъ опредѣленнаго химическаго состава и съ другой стороны химически проанализировать антигены".

Однако, изученіе различныхъ патогенныхъ микробовъ и особенностей вызываемаго ими у животныхъ активнаго иммунитета повело къ признанію существованія, по крайней мѣрѣ, двухъ принципіально различныхъ видовъ бактеріальныхъ ядовъ.

Одни изъ этихъ ядовъ являются продуктами секреціи микробной клѣтки, при соотвѣтствующихъ условіяхъ выдѣляемыми микроорганизмомъ также и въ окружающую среду. Съ внѣшней стороны они обнаруживаютъ большое сходство съ ферментами и могутъ быть охарактеризованы рядомъ отрицательныхъ признаковъ: это вещества совершенно неизвѣстнаго химическаго состава, чрезвычайно нестойкія, легко разрушающіяся при храненіи и отъ дѣйствія самыхъ слабыхъ физическихъ и химическихъ агентовъ (нагрѣваніе, свѣтъ, щелочи, кислоты и друг.). Физіологически они характеризуются высокой ядовитостью лишь при парентеральномъ введеніи животнымъ, причемъ дѣйствуютъ не сразу вслѣдъ за введеніемъ, а послѣ скрытаго періода опредѣленной продолжительности, аналогично съ отравленіемъ бактеріями, и обнаруживаютъ въ своемъ дѣйствіи строгую специфичность. Эти яды получили названіе истинныхъ токсиновъ; при введеніи ихъ животнымъ въ крови у послѣднихъ появляются вещества, способныя вполнѣ нейтрализовать ихъ дѣйствіе — антитоксины. Нейтрализація дѣйствія токсина антитоксиномъ полная и подчиняется закону кратныхъ чиселъ. Такимъ образомъ, если 1 куб. снт. антитоксической сыворотки совершенно нейтрализуетъ дѣйствіе 100 смертельныхъ дозъ токсина, то для нейтрализаціи 200 смертельныхъ дозъ того же токсина необходимо 2 куб. снт. сыворотки, 300 дозъ—3 куб. снт. сыворотки, 1000 смертельныхъ дозъ — 10 куб. снт. сыворотки и т. д. Способность образованія токсиновъ присуща только нѣкоторымъ видамъ бактерій; особенно отчетливо она выражена у дифтерійной и столбнячной палочекъ.

Большинство патогенныхъ микроорганизмовъ, повидимому, совершенно не выдѣляетъ токсиновъ; по крайней мѣрѣ эта способность до настоящаго времени у нихъ не доказана, существующія же данныя скорѣе заставляютъ думать, что специфически дѣйствующія ядовитыя вещества такихъ бактерій тѣсно связаны съ ихъ тѣлами и освобождаются только при разрушеніи послѣднихъ. Ядовитыя вещества, заключенныя въ тѣлахъ бактерій, получили названіе эндотоксиновъ (Pfeiffer).

Палочка брюшного тифа и вибріонъ азіатской холеры принадлежатъ также къ послѣднему роду бактерій, и главнѣйшія данныя ученія объ эндотоксинахъ получены при изученіи этихъ микроорганизмовъ.

Самымъ существеннымъ отличіемъ эндотоксиновъ отъ истинныхъ токсиновъ является ихъ неспособность вызывать образованіе въ крови у животныхъ антитоксиновъ въ собственномъ смыслѣ этого слова. Подобно токсинамъ, они являются антигенами, но введеніе ихъ въ организмъ животныхъ вызываетъ появленіе въ кровяной сывороткѣ послѣднихъ специфическихъ антитѣлъ другого рода [бактеріолизины, агглютинины, преципитины]. Вопросъ о томъ, возможно ли иммунизаціей эндотоксиномъ вызвать образованіе въ крови антиэндотоксина, пока нужно считать открытымъ, хотя въ настоящее время онъ рѣшается большинствомъ авторовъ отрицательно.

Въ то время какъ продукція и способъ дѣйствія настоящихъ токсиновъ извѣстны сравнительно хорошо, изученіе эндотоксиновъ затруднялось невозможностью получить ихъ въ чистомъ видѣ, отдѣльно отъ бактерій. И хотя со времени общеизвѣстныхъ изслѣдованій Pfeiffer'a эндотоксины разсматриваются большинствомъ авторовъ какъ существенныя состав-

ныя части клѣточнаго тѣла бактерій—бактеріальные протеины, однако, до сихъ поръ не имѣется точныхъ доказательствъ правильности такого взгляда, и нерѣдко можно встрѣтить сравненіе эндотоксиновъ съ эндоэнзимами, сравненіе, вытекающее изъ желанія сблизить ихъ съ настоящими токсинами. Этимъ, главнымъ образомъ, и объясняются не прекращающіяся до сихъ поръ попытки полученія специфическихъ антиэндотоксическихъ сыворотокъ, годныхъ для лечебныхъ цѣлей.

Wolff-Eisner (4) показалъ, что дѣйствіе эндотоксиновъ на животный организмъ въ наиболѣе существенныхъ своихъ чертахъ нисколько не отличается отъ дѣйствія чужероднаго бѣлка, и что всякій чужеродный бѣлокъ, а не только бѣлковыя вещества тѣлъ бактерій, можетъ вызывать явленія, свойственныя дѣйствію эндотоксиновъ. Этотъ фактъ даетъ право предполагать за эндотоксинами бѣлковый характеръ. Однако, до настоящаго времени, несмотря на всѣ старанія, не удалось выдѣлить изъ тѣлъ патогенныхъ микроорганизмовъ въ чистомъ видѣ тѣ бѣлковыя вещества, которымъ микробы обязаны специфичностью своего дѣйствія.

Въ 1901 году проф. Н. П. Кравковъ (5) предложилъ довольно простой способъ отдѣленія и полученія въ чистомъ видѣ хитиновыхъ оболочекъ и бѣлковыхъ веществъ тѣлъ бактерій для изученія ихъ химическаго состава.

Съ химической стороны бѣлковыя вещества, получаемыя по этому способу изъ бактерій, оказались нуклеопротеидами. Изслѣдуя дѣйствіе на животный организмъ нуклеопротеидовъ золотистаго гноероднаго стафилококка, синегнойной и сибиреязвенной палочекъ, проф. Н. П. Кравковъ обнаружилъ довольно значительное токсическое ихъ дѣйствіе, сходное съ дѣйствіемъ бактерійныхъ протеиновъ Buchner'a. Ни нуклеоальбумины асептическаго гноя, вызваннаго подкожнымъ введеніемъ собакѣ скипидара, ни нуклеоальбумины животныхъ тканей въ опытахъ проф. Н. П. Кравкова не обнаруживали такого ядовитаго дѣйствія на животныхъ. Позже, изслѣдуя вліяніе на организмъ

нуклеопротеидовъ холернаго вибріона, проф. Н. П. Кравковъ (6) замѣтилъ чрезвычайно рѣзкую разницу въ его дѣйствіи съ дѣйствіемъ нуклеопротеидовъ, полученныхъ изъ тѣлъ другихъ бактерій. Картина отравленія животныхъ нуклеопротеидомъ холернаго вибріона настолько напоминала клиническую картину азіатской холеры у людей, что проф. Кравковъ счелъ возможнымъ говорить о специфическомъ его дѣйствіи, аналогичномъ съ дѣйствіемъ холернаго эндотоксина, тѣмъ болѣе, что и въ нѣкоторыхъ бактеріологическихъ работахъ специфическое дѣйствіе холерныхъ вибріоновъ приписывалось содержащемуся въ нихъ нуклеопротеиду [Н. Ф. Гамалѣя (7)].

Однако, какъ холерный вибріонъ, такъ и другіе патогенные микроорганизмы, при зараженіи которыми болѣзненныя явленія зависятъ, главнымъ образомъ, отъ предполагаемаго отравленія эндотоксинами, мало патогенны для животныхъ и не вызываютъ у нихъ характернаго заболѣванія ни по симптомамъ, ни по патолого-анатомическимъ измѣненіямъ. Такимъ образомъ и вопросъ о специфичности дѣйствія полученныхъ изъ нихъ нуклеопротеидовъ не можетъ быть рѣшенъ на основаніи однихъ этихъ данныхъ. Только въ связи съ изслѣдованіемъ крови на присутствіе въ ней антитѣлъ можно выяснить, поскольку специфическія особенности дѣйствія патогенныхъ микроорганизмовъ на животныхъ зависятъ отъ нуклепротеидовъ ихъ тѣлъ и поскольку для ихъ объясненія необходимо признать участіе другихъ факторовъ.

Вопросъ о томъ, поскольку болѣзненныя явленія и патолого-анатомическія измѣненія, а также и специфическія измѣненія крови при различныхъ инфекціяхъ зависятъ отъ бѣлковыхъ веществъ тѣлъ бактерій, имѣетъ не только большой научный интересъ, но и несомнѣнное практическое значеніе.

Выясненію этого вопроса въ отношеніи брюшно-тифозной инфекціи и посвящена настоящая работа.

Палочка брюшного тифа сдѣлалась предметомъ нашихъ изслѣдованій въ этомъ направленіи не только потому, что

болѣзненныя явленія, вызываемыя ею у животныхъ, изучены довольно подробно, и специфическія измѣненія въ кровяной сывороткѣ иммунизированныхъ къ ней животныхъ выступаютъ гораздо отчетливѣе, чѣмъ при иммунитетѣ къ другимъ микробамъ, но еще и потому, что выясненіе занимающаго насъ вопроса въ данномъ случаѣ можетъ пролить свѣтъ также и на спорный пока вопросъ о выдѣленіи брюшно-тифозной палочкой истиннаго токсина, а слѣдовательно и на возможность полученія противотифозной антитоксической сыворотки.

Прежде чѣмъ перейти къ изложенію собственныхъ изслѣдованій и полученныхъ при этомъ результатовъ мы, по возможности короче, коснемся существующихъ въ настоящее время экспериментальныхъ данныхъ по вопросу о зараженіи животныхъ палочкою брюшного тифа, а также ученія объ эндотоксинахъ въ его историческомъ развитіи. При обзорѣ литературнаго матеріала мы остановимся только на болѣе крупныхъ работахъ, дающихъ что-нибудь новое по интересующему насъ вопросу и только слегка коснемся нѣкоторыхъ изслѣдованій, имѣющихъ исключительно историческій интересъ или повторяющихъ уже произведенные раньше опыты.

II.

Первыя попытки вызвать у животныхъ заболѣваніе, аналогичное брюшному тифу людей, были сдѣланы задолго до открытія тифозной палочки. Матеріаломъ для зараженія въ этихъ опытахъ служили или экскременты больныхъ [Klein (8), Bahrdt (9), Walder (10)] или ихъ кровь [Мочутковскій (11), Walder]. Klebs (12) пользовался для этой цѣли культурами бактерій, которыя ему удалось выдѣлить изъ кишечника людей, умершихъ отъ брюшного тифа и которыя онъ считалъ за возбудителей этой болѣзни. Несмотря на многочисленность опытовъ и разнообразіе примѣнявшихся животныхъ (обезьяны, морскія свинки, кролики, собаки и т. п.),

результатъ прививокъ у всѣхъ авторовъ, по понятнымъ причинамъ, оказался совершенно отрицательнымъ. Попытки Мочутковскаго вызвать брюшной тифъ у людей посредствомъ прививки имъ крови тифозныхъ больныхъ также окончились неудачей.

Плодотворное экспериментальное изученіе брюшного тифа сдѣлалось возможнымъ лишь послѣ того, какъ Eberth (13) и R. Koch (14) открыли брюшно-тифозную палочку, а Gaffky (15) далъ простой и удобный способъ ея изолированія.

Gaffky принадлежатъ и первыя попытки зараженія животныхъ чистыми культурами тифозной палочки, не увѣнчавшіяся, однако, успѣхомъ, такъ какъ животныя не заболѣвали ни при какомъ способѣ инфецированія (ни при введеніи черезъ ротъ, ни внутривенно); даже обезьяны оказались невоспріимчивыми къ этой инфекціи.

Счастливѣе въ этомъ отношеніе были E. Fränkel и Simmonds (16). При повтореніи опытовъ Gaffky этимъ авторамъ удалось вызывать у животныхъ довольно тяжелое, часто смертельное заболѣваніе, выражавшееся при жизни слабой реакціей животныхъ на внѣшнія раздраженія, вялостью, отсутствіемъ аппетита и діарреей; патолого-анатомически при этомъ наблюдалось увеличеніе селезенки, набуханіе фолликулярнаго аппарата кишечника и мезентеріальныхъ железъ, въ нѣкоторыхъ случаяхъ даже изъязвленіе Пейеровыхъ бляшекъ, паренхиматозныя измѣненія въ почкахъ и печени. Съ тѣмъ же результатомъ попытки зараженія животныхъ палочкой Eberth'a были повторены цѣлымъ рядомъ другихъ изслѣдователей [A. Fraenkel (17), Tayon (18), Neuhauss (19), Seitz (20), Trambusti и Maffucci (21), Lepidi—Chioti и de Blasi (22), Michael (23), Blackstein (24) и др.].

Опыты вышеприведенныхъ авторовъ заставляли думать о патогенности брюшно-тифозной палочки для животныхъ, а характеръ описанныхъ ими патолого-анатомическихъ измѣненій

наводилъ на мысль объ аналогичности заболѣванія животныхъ съ брюшнымъ тифомъ людей [Belfanti (25)]. Уже въ то время нѣкоторымъ авторамъ удавалось наблюдать размноженіе тифозныхъ бациллъ въ организмѣ зараженныхъ животныхъ [(A. Di-Vestea (26)].

Такой взглядъ нашелъ, однако, горячихъ противниковъ въ лицѣ Beumer'a и Peiper'a (27), которые, хотя и получили при своихъ опытахъ зараженія животныхъ чистой культурой тифозной палочки тѣ же результаты, что и Fraenkel и Simmonds, но дали имъ совершенно другое объясненіе. Такъ какъ для того, чтобы вызвать заболѣваніе и смерть животныхъ, необходимо было вводить имъ большія дозы тифозной культуры, такъ какъ, эти авторы при своихъ опытахъ ни разу не могли констатировать размноженія тифозныхъ бациллъ въ зараженномъ организмѣ, то они пришли къ выводу, что измѣненія въ селезенкѣ, фолликулярномъ аппаратѣ кишечника, печени и почкахъ, наблюдаемыя при вскрытіи погибшихъ животныхъ, представляютъ лишь «явленія раздраженія, зависящія отъ наводненія организма большимъ количествомъ бактерій". Для подтвержденія своего взгяда они произвели нѣсколько опытовъ внутривеннаго и подкожнаго введенія животнымъ большихъ количествъ непатогенныхъ, сапрофитныхъ бактерій (bac. subtilis); такимъ путемъ имъ удалось вызвать у животныхъ тѣ же болѣзненныя явленія и тѣ же патолого-анатомическія измѣненія въ органахъ, какъ и при зараженіи большими количествами чистой тифозной разводки. Одновременно съ этимъ Высоковичъ (28) доказалъ, что тифозныя бациллы при внутривенномъ введеніи ихъ животнымъ исчезаютъ изъ крови черезъ 18 часовъ, а черезъ 24 часа ихъ нельзя найти и въ органахъ.

Новую точку зрѣнія на экспериментальное заболѣваніе, развивающееся у животныхъ послѣ зараженія ихъ чистыми культурами тифозной палочки, мы находимъ въ работѣ В. Н. Сиротинина, рядомъ остроумныхъ опытовъ показавшаго,

что какъ болѣзненныя явленія, такъ и патолого-анатомическія измѣненія, описанныя впервые Fraenkel'емъ и Simmonds'омъ, развиваются у животныхъ послѣ впрыскиванія имъ не только живыхъ, но и убитыхъ нагрѣваніемъ разводокъ тифозной палочки, а также послѣ прививки имъ культуръ, освобожденныхъ отъ тѣлъ бактерій фильтрованіемъ черезъ непропускающіе бактерій фильтры. В. Н. Сиротининъ подтвердилъ также наблюденія Высоковича, согласно которымъ при обычныхъ условіяхъ опыта тифозныя бациллы въ организмѣ животныхъ не размножаются. На основаніи своихъ опытовъ В. Н. Сиротининъ пришелъ къ заключенію, что главной причиной заболѣванія и смерти животныхъ при зараженіи ихъ тифозными бациллами является отравленіе ядовитыми веществами, частью заключающимися въ тѣлахъ самихъ бактерій, частью же выдѣляемыми ими въ окружающую питательную среду. Косвеннымъ подтвержденіемъ такого взгляда являлось быстрое развитіе заболѣванія и смерти животныхъ и необходимость введенія большихъ количествъ тифозныхъ разводокъ для полученія болѣзненныхъ явленій.

Работа В. Н. Сиротинина дала новое направленіе экспериментальному изученію брюшно-тифозной инфекціи и къ его выводамъ, съ небольшими оговорками, скоро присоединились Fraenkel и Simmonds (30), а также Beumer и Peiper (31).

Въ послѣдующихъ работахъ только Baumgarten (32) Wolffowitz (33) и Ali-Cohen (34) совершенно отрицали патогенность тифозной палочки для животныхъ, такъ какъ въ ихъ опытахъ она не вызывала заболѣванія и смерти послѣднихъ. Всѣ же другіе авторы при зараженіи животныхъ чистыми разводками палочки Eberth'a получали довольно рѣзкія болѣзненныя явленія, въ существенныхъ чертахъ почти всегда одинаковыя и мало зависѣвшія отъ способа зараженія.

Если, такимъ образомъ, вопросъ о патогенности брюшно-тифозной палочки для животныхъ большинствомъ авторовъ

рѣшался положительно и не вызывалъ серьезныхъ разногласій, то воззрѣнія на непосредственную причину болѣзненныхъ явленій у зараженныхъ животныхъ были очень разнообразны. Въ то время какъ Dunbar (35), Bitter (36), A. Pavone (37) всецѣло присоединились къ точкѣ зрѣнія В. Н. Сиротинина и видѣли въ заболѣваніи животныхъ лишь отравленіе «птомаинами», содержащимися въ тифозныхъ разводкахъ, другіе авторы [A. Fränkel (38), Kilcher (39), Petruschky (40), Lepine и Lyonnet (41) и др.], придавали кромѣ этого также извѣстное значеніе и размноженію въ организмѣ животныхъ брюшно-тифозныхъ бактерій.

Особенно сильную поддержку послѣднее мнѣніе нашло себѣ въ работахъ Chantemesse'a и Widal'я (42). Эти авторы показали, что хотя животныя и не заболѣваютъ брюшнымъ тифомъ самостоятельно, но тѣмъ не менѣе тифозная бацилла, свѣже-выдѣленная изъ крови больныхъ людей, патогенна и для нихъ. Ихъ заболѣваніе, однако, не является точнымъ воспроизведеніемъ человѣческаго брюшного тифа, а протекаетъ подъ видомъ септицеміи. У бѣлыхъ мышей, погибшихъ отъ зараженія вирулентными тифозными бациллами, послѣднія были найдены помимо кишечника, въ которомъ онѣ вызвали довольно характерныя патолого-анатомическія измѣненія, еще въ селезенкѣ и костномъ мозгу.

Къ такому же выводу пришелъ на основаніи большого числа опытовъ и W. Cygnaeus (43), который находилъ тифозныя бациллы во всѣхъ патологически измѣненныхъ органахъ погибшихъ отъ зараженія ими животныхъ.

Объясненіе противорѣчій въ результатахъ вышеупомянутыхъ работъ дано было открытіемъ способовъ усиленія вирулентности тифозныхъ бациллъ для животныхъ. Это открытіе, имѣвшее большое значеніе для всего хода послѣдующихъ экспериментальныхъ работъ, было сдѣлано Sanarelli (44) и независимо отъ него также Chantemesse'омъ и Widal'емъ (45). Въ опытахъ Sanarelli усиленіе вирулентности тифозной палочки достигалось проведеніемъ ее сначала черезъ ослабленныхъ, затѣмъ черезъ здоровыхъ морскихъ свинокъ. Ослабленіе послѣднихъ производилось впрыскиваніемъ 10 — 12 куб. снт. стерилизованной старой бульонной культуры кишечной палочки. Постепенно уменьшая дозу кишечной палочки и впрыскивая одновременно опредѣленное количество тифозныхъ бациллъ, Sanarelli, въ концѣ концовъ, получалъ такую разводку послѣднихъ, вирулентность которой для животныхъ была настолько высока, что она сама по себѣ убивала морскую свинку при введеніи въ полость брюшины въ минимальныхъ количествахъ (нѣсколько капель бульонной разводки). Пользуясь такой вирулентной тифозной культурой, Sanarelli нашелъ, что при экспериментальной тифозной инфекціи характеръ болѣзненныхъ явленій и продолжительность болѣзни у животныхъ зависятъ отъ количества введенныхъ бациллъ и отъ способа зараженія.

Какъ въ опытахъ Sanarelli и Chantemesse'a и Widal'я, такъ и въ опытахъ Cygnaeus'a у животныхъ при зараженіи ихъ вирулентными тифозными культурами довольно скоро обнаруживались признаки тяжелаго заболѣванія. Животныя становились вялыми и неподвижными, сравнительно безучастно относились къ внѣшнимъ раздраженіямъ, теряли аппетитъ; довольно часто у нихъ наблюдался рѣзкій поносъ. У морскихъ свинокъ постоянно при этомъ отмѣчался значительный метеоризмъ и чрезвычайно сильная чувствительность брюшины, независимо отъ того, какимъ путемъ производилось зараженіе: въ брюшину, въ вену или подкожно.

Измѣненія температуры наблюдались постоянно; въ смертельныхъ случаяхъ вслѣдъ за кратковременнымъ повышеніемъ температуры наступалъ періодъ прогрессивнаго ея паденія, продолжавшійся до самой смерти. Температура при этомъ достигала поразительно низкихъ цифръ, иногда 30° С. Всѣ авторы отмѣчаютъ непостоянство патолого-анатомическихъ измѣненій; на послѣднія, кромѣ степени вирулентности культуры,

значительное вліяніе оказывала еще продолжительность болѣзни. Sanarelli отмѣчаетъ постоянство пораженія органовъ брюшной полости; во всѣхъ случаяхъ онъ наблюдалъ гиперемію брюшины и кишечника; селезенка обыкновенно увеличивалась и въ ней часто были находимы кровоизліянія; иногда отмѣчались дегенеративныя измѣненія въ печени и почкахъ. Cygnaeus находилъ въ печени мелкоклѣточныя инфильтраціи, располагавшіяся, главнымъ образомъ, вокругъ сосудовъ, находящихся на периферіи печеночныхъ долекъ; по его мнѣнію, эти инфильтраціи очень сходны съ лимфомами, описанными при брюшномъ тифѣ у людей Friedreich'омъ (46а) и Wagner'омъ (46б); довольно часто здѣсь можно было найти тифозныя бациллы. Всѣ авторы отмѣчаютъ частоту пораженія тонкихъ кишекъ; прежде всего здѣсь обращаетъ на себя вниманіе краснота и припухлость слизистой оболочки подвздошной кишки, припуханіе Пейеровыхъ бляшекъ и солитарныхъ фолликуловъ и увеличеніе мезентеріальныхъ железъ. Sanarelli отмѣчаетъ у морскихъ свинокъ постоянство фибринозно-гнойнаго перитонита; измѣненія же, наблюдаемыя у нихъ въ кишечникѣ, онъ характеризуетъ какъ «enteritis desquammativa acuta».

Однако, и при условіи зараженія животныхъ чрезвычайно вирулентными культурами конечный результатъ обусловливается не размноженіемъ бациллъ, а интоксикаціей. Если животныя погибали черезъ нѣсколько дней послѣ зараженія, то въ ихъ организмѣ нельзя было найти бациллъ Eberth'а ни при микроскопическомъ изслѣдованіи, ни путемъ разводокъ. Указаніе на превалирующее значеніе въ этихъ опытахъ интоксикаціи Sanarelli (46) видитъ въ отсутствіи соотношенія между количествомъ микробовъ въ тканяхъ и тяжестью обусловливаемыхъ ими болѣзненныхъ явленій.

Такимъ образомъ, работами вышеупомянутыхъ авторовъ было съ несомнѣнностью доказано, что тифозныя бациллы, хотя и не патогенны для животныхъ въ томъ смыслѣ какъ

для людей, такъ какъ онѣ не въ состояніи самостоятельно вызывать у нихъ заболѣваніе, тѣмъ не менѣе, при опредѣленныхъ условіяхъ способны размножаться въ ихъ организмѣ, вызывая при этомъ тяжелое заболѣваніе. Вмѣстѣ съ тѣмъ эти работы давали основанія думать, что болѣзненныя явленія и смерть животныхъ при зараженіи ихъ тифозной палочкой обусловливаются ядовитами веществами, которыя или содержатся въ тѣлахъ бактерій, или выдѣляются ими въ питательныя среды, т. е. зависятъ отъ «интоксикаціи».

Что касается способовъ зараженія животныхъ, то наиболѣе удачнымъ слѣдуетъ признать введеніе чистыхъ разводокъ въ вены или въ полость брюшины. Попытки зараженія животныхъ черезъ ротъ долгое время не удавались. A. Fränkel'ю удалось вызвать зараженіе животныхъ непосредственнымъ впрыскиваніемъ бациллъ въ двѣнадцатиперстную кишку послѣ вскрытія брюшной полости. Seitz пытался заражать животныхъ черезъ ротъ по способу, предложенному Koch'омъ для зараженія морскихъ свинокъ холернымъ вибріономъ: тифозная разводка вводилась въ желудокъ послѣ продолжительнаго голоданія животнаго, причемъ желудочный сокъ предварительно нейтрализовался содой, а перистальтика кишокъ ослаблялась опіемъ. Но и этотъ методъ не далъ удовлетворительныхъ результатовъ. Позже Remlinger (47) вызывалъ заболѣваніе крысъ и кроликовъ при кормленіи ихъ пищей, содержавшей тифозныя бациллы; заболѣваніе выражалось сонливостью, исхуданіемъ, потерей аппетита, повышеніемъ температуры и сопровождалось выдѣленіемъ большого количества тифозныхъ бациллъ кишечникомъ. Черезъ 2 недѣли послѣ начала кормленія кровяная сыворотка заболѣвшихъ животныхъ начинала давать рэакцію агглютинаціи. Со стороны патолого-анатомическихъ измѣненій картина заболѣванія въ опытахъ Remlinger'а соотвѣтствовала «экспериментальному брюшному тифу животныхъ».

Chantemesse и Ramond (48) сообщаютъ объ

удачныхъ опытахъ зараженія черезъ ротъ тифозными бациллами обезьянъ и кроликовъ; для зараженія такимъ путемъ послѣднихъ необходимо или пользоваться чрезвычайно вирулентными культурами или ослабить невоспріимчивость животныхъ. Въ опытахъ Chantemesse'a и Ramond'a ослабленіе кроликовъ достигалось впрыскиваніемъ имъ черезъ каждые 3—4 дня человѣческой сыворотки или мочи; послѣ такой «гуманизаціи» кролики сравнительно легко заражаются тифозной бациллой даже черезъ ротъ. При вскрытіи кроликовъ, погибшихъ послѣ такого зараженія, у нихъ обыкновенно находили рѣзкое увеличеніе селезенки, гиперемію печени, набуханіе мезентеріальныхъ железъ, увеличеніе, а иногда и изъявленіе Пейеровыхъ бляшекъ подвздошной кишки. Посѣвы изъ органовъ въ случаяхъ средней интенсивности давали чистую культуру тифозной палочки, въ случаяхъ же тяжелаго теченія на ряду съ бациллами Eberth'a въ разводкахъ встрѣчались кишечная палочка и bac. proteus.

Въ послѣднее время Grunbaum (48 a) и И. Мечниковъ и Безрѣдка (49) сообщили о случаяхъ удачнаго зараженія черезъ ротъ обезьянъ, а Scordo (50) экспериментально доказалъ воспріимчивость къ тифозной инфекціи козъ, какъ при зараженіи черезъ ротъ, такъ и внутривенно. Въ опытахъ Scordo интереснѣе всего тотъ фактъ, что выздоровѣвшія козы въ теченіе долгаго времени являются носителями тифозныхъ бактерій, которыя онѣ выдѣляютъ съ молокомъ, мочей и каломъ.

Такимъ образомъ, въ настоящее время патогенность тифозныхъ бациллъ для животныхъ стоитъ внѣ всякихъ сомнѣній; противорѣчивые же результаты первыхъ работъ несомнѣнно зависѣли отъ неодинаковой вирулентности примѣнявшихся различными авторами тифозныхъ разводокъ.

Конечно, патогенность тифозной палочки для животныхъ нельзя понимать въ томъ же смыслѣ, какъ для людей: животныя никогда не заболѣваютъ самостоятельно и только при

наличности особенныхъ, искуственно созданныхъ условій, какъ со стороны бактерій, такъ и со стороны животныхъ, происходитъ заболѣваніе послѣднихъ. Чрезвычайно рѣдкія сообщенія о самостоятельномъ зараженіи животныхъ тифозной палочкой [E. Sommer (51)] при внимательномъ къ нимъ отношеніи являются совершенно необоснованными.

III

Анализъ вышеприведенныхъ литературныхъ данныхъ показываетъ, что хотя тифозная палочка и можетъ размножаться въ организмѣ нѣкоторыхъ животныхъ и вызывать у нихъ болѣе или менѣе тяжелое заболѣваніе, но для этого необходимо соблюденіе очень многихъ условій. Однако, и при этихъ условіяхъ не всегда удается доказать размноженіе бациллъ въ крови или въ органахъ погибшихъ животныхъ. Sanarelli никогда не находилъ ихъ въ органахъ у животныхъ, погибавшихъ больше чѣмъ черезъ два дня послѣ зараженія; изъ крови же онѣ исчезаютъ еще раньше. Это обстоятельство въ связи съ необходимостью примѣнять для успѣшнаго зараженія сравнительно большія количества бактерій, а также быстрое развитіе заболѣванія и быстрая смерть животныхъ показываютъ, что въ данномъ случаѣ причина болѣзненныхъ явленій и смерти лежитъ не въ размноженіи микробовъ, а въ отравленіи животныхъ какими-то веществами, впрыскиваемыми вмѣстѣ съ тифозными палочками. Опыты В. Н. Сиротинина, показавшіе, что болѣзненныя явленія и смерть животныхъ развиваются одинаково при впрыскиваніи имъ какъ живыхъ, такъ и стерилизованныхъ разводокъ тифозной палочки, были первымъ экспериментальнымъ доказательствомъ этого положенія. В. Н. Сиротининъ, придавая главное значеніе при заболѣваніи животныхъ интоксикаціи, причину послѣдней видѣлъ въ растворимыхъ веществахъ, содержащихся въ тифозныхъ разводкахъ, и считалъ эти вещества «птомаи-

Инв. 92 НАУЧНАЯ БИБЛІОТЕКА 1-го Харьк. Мед. Института
БІБЛІОТЕКА Харківського Медичн. Інституту № 4570

нами». Такого же взгляда на ядовитыя вещества тифозныхъ бациллъ держались и другіе авторы этого періода.

Выясненію причинъ и источниковъ токсическаго дѣйствія тифозныхъ культуръ на животныхъ способствовало изученіе біологическихъ свойствъ другихъ патогенныхъ микроорганизмовъ.

Brieger (52) выдѣлилъ изъ культуръ многихъ микроорганизмовъ и между ними также и изъ культуры тифозной палочки рядъ ядовитыхъ веществъ, которыя онъ назвалъ птомаинами. Вслѣдъ затѣмъ Buchner (53) получилъ изъ тѣлъ нѣкоторыхъ бактерій вещества бѣлковой натуры, вызывающія при подкожномъ ихъ введеніи нагноенія и повышенія температуры. R. Koch (54) и Maffucci (55) показали, что тѣла убитыхъ туберкулезныхъ бациллъ могутъ вызывать у животныхъ нагноеніе и смерть, а Strauss и Н. Ф. Гамалѣя (56) рядомъ весьма точныхъ опытовъ доказали, что мертвыя туберкулезныя палочки вызываютъ въ организмѣ животныхъ весьма многія изъ тѣхъ патолого-анатомическихъ измѣненій, которыя характерны для живыхъ бациллъ, съ той только разницей, что эти измѣненія не имѣютъ такого объема и не носятъ того прогрессивнаго характера, какіе даются наличностью живыхъ микробовъ. Prudden (57) на основаніи такого рода фактовъ пришелъ къ выводу, что типичныя для туберкулеза патолого-анатомическія измѣненія зависятъ отъ ядовитыхъ веществъ, тѣсно связанныхъ съ тѣлами туберкулезныхъ бактерій.

А. П. Фавицкій (58) высказалъ предположеніе, что и при всѣхъ другихъ инфекціонныхъ заболѣваніяхъ «протоплазма болѣзнетворныхъ микроорганизмовъ не остается безразличной, а вызываетъ рядъ измѣненій», изъ сочетанія которыхъ съ болѣзненными явленіями, зависящими отъ другихъ свойствъ микробовъ, и складывается картина болѣзни, характерная для того или иного зараженія.

Такимъ образомъ, было установлено, что патологическія явленія, наблюдаемыя при проникновеніи въ организмъ патогенныхъ микробовъ не всегда зависятъ только отъ размноженія ихъ или выдѣленія ими растворимыхъ ядовитыхъ веществъ, какъ это наблюдается при дифтеріи и столбнякѣ, но что они могутъ обусловливаться также дѣйствіемъ ядовитыхъ веществъ, заключающихся въ клѣточныхъ тѣлахъ микроорганизмовъ.

Выясненію этого вопроса больше всего помогло изученіе біологическихъ свойствъ холернаго вибріона. Уже въ 1886 году Cantani (59) высказалъ предположеніе, что холерный ядъ находится въ тѣлахъ вибріоновъ. Нѣсколько позже R. Pfeiffer и его ученики въ рядѣ работъ привели несомнѣнныя доказательства правильности такого взгляда. Прежде всего R. Pfeiffer (60) показалъ, что фильтратъ свѣжей вирулентной культуры холернаго вибріона не вызываетъ у животныхъ никакихъ болѣзненныхъ явленій; тогда какъ минимальная смертельная доза нефильтрованной культуры почти одинакова при впрыскиваніи какъ живыхъ, такъ и мертвыхъ бациллъ. Наблюдаемая иногда незначительная разница въ величинѣ смертельной дозы живой и убитой холерныхъ разводокъ находитъ удовлетворительное объясненіе въ томъ фактѣ, что при впрыскиваніи живыхъ бациллъ первоначально происходитъ весьма быстрое ихъ размноженіе, которое останавливается лишь послѣ того, какъ вызванный ими на мѣстѣ впрыскиванія выпотъ достигнетъ опредѣленной величины. Pfeiffer замѣтилъ, что послѣ впрыскиванія морскимъ свинкамъ въ брюшную полость смертельной дозы живой вирулентной разводки холерныхъ вибріоновъ ни въ органахъ, ни въ крови у погибшихъ животныхъ не удается найти живыхъ бациллъ. Это наблюденіе было затѣмъ провѣрено имъ въ совмѣстной работѣ съ Wassermann'омъ (61).

Такимъ образомъ было доказано, что въ тѣлахъ холерныхъ вибріоновъ содержатся ядовитыя вещества, не растворимыя въ обычныхъ питательныхъ средахъ, но освобождающіяся только при распаденіи бактерій въ организмѣ и лишь при такихъ условіяхъ обнаруживающія свое дѣйствіе. Pfeiffer

назвалъ эти вещества эндотоксинами; объектами ихъ дѣйствія онъ считалъ центры кровообращенія и регуляціи тепла.

Холерный эндотоксинъ въ опытахъ R. Pfeiffer'a (62) оказывалъ наиболѣе рѣзкое вліяніе на ходъ температурной кривой животныхъ: при впрыскиваніи минимальныхъ количествъ холерной культуры у животныхъ наблюдалось скоропреходящее повышеніе температуры безъ видимаго нарушенія общаго состоянія; при дозахъ, близкихъ къ смертельнымъ, вслѣдъ за такимъ повышеніемъ наблюдался періодъ рѣзкаго паденія температуры, сопровождавшійся также тяжелыми явленіями общаго характера (поносъ, одышка, судороги), а при еще большихъ дозахъ паденіе температурной кривой начиналось вслѣдъ за впрыскиваніемъ бациллъ.

Вслѣдъ за установленіемъ источника холерной интоксикаціи Pfeiffer (63) показалъ, что и палочка брюшного тифа въ этомъ отношеніи ничѣмъ не отличается отъ холернаго вибріона. Обнаружилось, что фильтратъ однодневной разводки тифозной палочки совершенно не ядовитъ для животныхъ; нѣсколько позже Pfeiffer и Kolle (64) показали, что и фильтратъ многодневной бульонной тифозной культуры почти не ядовитъ и будучи впрыснутъ въ количествѣ 5—6 куб. снт. морской свинкѣ (300 гр.) не въ состояніи вызвать болѣе или менѣе серьезнаго заболѣванія. Фильтратъ многонедѣльной бульонной культуры уже обнаруживаетъ нѣкоторую ядовитость, однако, послѣдняя въ достаточной степени объясняется веществами, перешедшими въ растворъ изъ тѣлъ бактерій вслѣдствіе аутолиза, всегда наблюдающагося въ такихъ старыхъ культурахъ. Въ противоположность такой ничтожной токсичности фильтратовъ тифозныхъ разводокъ — самыя тѣла тифозныхъ бациллъ обладаютъ очень сильной ядовитостью и нѣсколькихъ миллиграммъ убитыхъ бактеріальныхъ массъ, взятыхъ съ поверхности однодневной агаровой культуры, достаточно для смертельнаго отравленія морской свинки въ теченіе 24 часовъ. Такимъ образомъ, и для тифозныхъ бациллъ было установлено,

что источникомъ ихъ токсическаго дѣйствія, главнымъ образомъ, являются эндотоксины, т. е. вещества, очень прочно связанныя съ тѣломъ бактеріальной клѣтки.

Послѣ того какъ Радзіевскій (65) и Wolff-Eisner (66) доказали, что и при большинствѣ другихъ инфекцій болѣзненныя явленія зависятъ отъ растворенія микроорганизмовъ и освобожденія ядовитыхъ веществъ ихъ тѣлъ, за эндотоксинами было признано чрезвычайно важное значеніе въ патологіи, тѣмъ болѣе, что только очень немногія патогенныя бактеріи обладаютъ способностью выдѣлять растворимые токсины.

IV.

Выше было отмѣчено, что тифозная палочка не вызываетъ у животныхъ характернаго заболѣванія; тѣ болѣзненныя явленія и патолого-анатомическія измѣненія, которыя наблюдаются у искусственно зараженныхъ ею животныхъ, почти не отличаются отъ измѣненій, вызываемыхъ холернымъ вибріономъ и многими другими патогенными микроорганизмами. Beumer и Peiper показали, что даже сапрофитные микробы, будучи введены въ большихъ количествахъ въ организмъ, могутъ дать такую же картину заболѣванія. Въ дальнѣйшемъ, однако, обнаружилось, что специфическій характеръ заболѣванія животныхъ находитъ себѣ въ этихъ случаяхъ выраженіе въ появленіи въ ихъ кровяной сывороткѣ специфическихъ антитѣлъ.

Уже при первыхъ попыткахъ вызвать заболѣваніе животныхъ прививкой имъ чистой культуры тифозной палочки было замѣчено, что при впрыскиваніи небольшихъ количествъ бактерій у животныхъ развивается до извѣстной степени невосприимчивость къ послѣдующему зараженію болѣе высокими дозами. Такъ Beumer и Peiper указали, что при введеніи животнымъ небольшихъ количествъ тифозной культуры

у нихъ черезъ нѣкоторое время развивается способность переносить безъ тяжелыхъ явленій дозы, смертельныя для контрольныхъ животныхъ. Помимо этого они нашли (66 a), что кровяная сыворотка такихъ животныхъ обладаетъ профилактическими и лечебными свойствами. Chantemesse и Widal (67) доказали возможность развитія у животныхъ иммунитета къ тифозному яду при впрыскиваніи имъ не только живыхъ, но и мертвыхъ бактерій. Bitter на основаніи ряда опытовъ пришелъ къ заключенію, что сыворотка иммунизированныхъ животныхъ обладаетъ антитоксическими свойствами и предохраняетъ животныхъ отъ смертельной дозы живыхъ тифозныхъ бактерій. Bruschettini (68) нашелъ, что и сыворотка выздоровѣвшихъ отъ брюшного тифа людей обладаетъ такими же свойствами. Позже Chantemesse и Widal (45) показали, что хотя сыворотка животныхъ, иммунизированныхъ къ брюшно-тифозной палочкѣ впрыскиваніемъ стерилизованной 15-дневной бульонной разводки послѣдней и обладаетъ предохранительными и лечебными свойствами, но эти свойства очень не велики, а иммунизація животныхъ достигается съ большимъ трудомъ вслѣдствіе сильной ядовитости тифозной палочки. Sanarelli нашелъ, что животныя, иммунизированныя къ тифу, невоспріимчивы также и къ заражению кишечной палочкой. Но этотъ авторъ не могъ подтвердить заявленія предыдущихъ изслѣдователей объ антитоксическихъ свойствахъ сыворотки животныхъ, иммунизированныхъ къ брюшно-тифозной палочкѣ. Stern (69, 70), изслѣдуя сыворотки выздоровѣвшихъ отъ брюшного тифа людей, нашелъ, что онѣ обладаютъ защитительными свойствами, но Chantemesse и Widal не могли подтвердить этого. Klemperer и Levy (72) обнаружили, что сыворотка животныхъ, иммунизированныхъ впрыскиваніемъ въ полость брюшины постепенно возрастающихъ дозъ бульонной культуры палочки Eberth'a, предохраняетъ животныхъ отъ смертельнаго зараженія живыми бациллами, но на больныхъ людяхъ не оказываетъ никакого дѣйствія. Также и Börger (73) не получилъ никакого лечебнаго эффекта, примѣняя у больныхъ брюшнымъ тифомъ людей противотифозную сыворотку, полученную Beumer'омъ и Peiper'омъ.

Прямой цѣлью всѣхъ только что приведенныхъ работъ было полученіе лечебной противотифозной сыворотки; хотя эта цѣль и не была достигнута, однако, при опытахъ съ иммунизаціей животныхъ противъ брюшно-тифозной палочки были обнаружены чрезвычайно интересные факты, имѣющіе большое значеніе для всего ученія объ иммунитетѣ. Оказалось во первыхъ, что у животныхъ чрезвычайно трудно получить невоспріимчивость; во-вторыхъ, обнаружилось, что сыворотка иммунизированныхъ животныхъ обладаетъ довольно значительными предохранительными свойствами лишь по отношенію къ живымъ микробамъ и почти не оказываетъ никакого дѣйствія при смертельномъ отравленіи убитыми тифозными разводками. Лечебное значеніе этихъ сыворотокъ также оказалось ничтожнымъ. Въ опытахъ Beumer'a и Peiper'a наибольшій эффектъ дѣйствія иммунной сыворотки заключался въ предохраненіи животнаго отъ тройной смертельной дозы живыхъ бациллъ.

При этихъ опытахъ обнаружилась также весьма значительная стойкость тифознаго яда къ различнаго рода вреднымъ вліяніямъ, особенно же къ дѣйствію высокихъ температуръ. Причины недостаточной силы иммунитета и отсутствія антитоксическихъ свойствъ въ сывороткѣ животныхъ, иммунизированныхъ къ брюшно-тифозной палочкѣ, были выяснены при изслѣдованіи механизма, пріобрѣтеннаго и естественнаго иммунитета при брюшномъ тифѣ и холерѣ. Этимъ мы обязаны, главнымъ образомъ, изслѣдованіямъ R. Pfeiffer'a и его учениковъ.

Способность крови и другихъ животныхъ жидкостей дѣйствовать бактерицидно была извѣстна уже давно. Gscheiden и Traube (74) показали, что способность крови освобождаться отъ бактерій имѣетъ извѣстныя границы, и при впрыскиваніи въ кровь очень большихъ количествъ микробовъ животныя погибаютъ. Watson Cheyne (75),

подтвердивъ результаты предыдущихъ авторовъ, кромѣ того доказалъ, что у больныхъ животныхъ исчезновеніе изъ крови введенныхъ въ нее микроорганизмовъ происходитъ гораздо медленнѣе, чѣмъ у здоровыхъ. Позже опыты введенія въ кровь животнымъ чистыхъ культуръ различнаго рода микроорганизмовъ, какъ патогенныхъ, такъ и сапрофитныхъ, были произведены Fodor'омъ (76), Высоковичемъ и Nuttal'емъ (77), а Nissen (78) и, главнымъ образомъ, Buchner (79) доказали, что и лишенная форменныхъ элементовъ кровяная сыворотка не теряетъ способности убивать бактерій.

R. Pfeiffer и его ученики (80) показали, какимъ путемъ освобождается организмъ отъ введенныхъ въ него микробовъ и выяснили значеніе этого факта. Производя опыты съ впрыскиваніемъ въ брюшную полость морскимъ свинкамъ смертельной дозы живыхъ вирулентныхъ холерныхъ вибріоновъ, Pfeiffer замѣтилъ, что послѣ смерти животныхъ ни въ ихъ брюшной полости, ни въ крови не удается найти живыхъ микробовъ. Онъ нашелъ, что причиной этого служитъ наступающее вслѣдъ за впрыскиваніемъ вибріоновъ раствореніе ихъ въ перитонеальной жидкости: микробы сначала теряютъ подвижность, затѣмъ превращаются въ шарообразныя зерна, которыя въ концѣ концовъ совершенно растворяются. Особенно быстро происходитъ зернистое превращеніе и раствореніе вибріоновъ въ брюшной полости свинокъ, предварительно иммунизированныхъ къ холерѣ впрыскиваніемъ малыхъ дозъ живыхъ или убитыхъ холерныхъ вибріоновъ. Если черезъ нѣсколько минутъ послѣ впрыскиванія взять изъ брюшной полости при помощи стеклянной пипетки немного жидкости, то подъ микроскопомъ легко можно обнаружить глубокое измѣненіе вибріоновъ, большинство которыхъ уже превратилось въ сильно преломляющія свѣтъ блестящія зерна, которыя въ заключеніе совершенно растворяются. Въ пробиркѣ ни перитонеальная жидкость, ни сыворотка иммунизированныхъ животныхъ не вызываетъ растворенія холерныхъ вибріоновъ. Но если живые вирулентные микробы впрыснуть въ брюшную полость не иммунизированныхъ животныхъ вмѣстѣ съ ничтожнымъ количествомъ иммунной сыворотки, то чрезвычайно быстро происходитъ раствореніе.

Эта реакція специфична, такъ какъ сыворотка животныхъ, иммунизированныхъ къ холерному вибріону, растворяетъ въ брюшной полости новой морской свинки только холерные вибріоны и лишена этой способности по отношенію къ другимъ, даже очень близкимъ микроорганизмамъ. Въ виду этого R. Pfeiffer (80) предложилъ пользоваться этимъ явленіемъ для дифференцированія холерныхъ вибріоновъ отъ другихъ морфологически съ ними очень сходныхъ микроорганизмовъ.

Строгая специфичность этой реакціи, получившей названіе «феномена Pfeiffer'a», очень скоро подтверждена была цѣлымъ рядомъ изслѣдованій [Мечниковъ (81), Wassermann (82), Sobernheim (83), Kolle (84), Dunbar (85) и др.]

Pfeiffer показалъ, что такой же процессъ растворенія бактерій наблюдается и при иммунитетѣ къ брюшному тифу. Оказалось, что какъ въ сывороткѣ людей, перенесшихъ брюшной тифъ, такъ и въ сывороткѣ животныхъ, иммунизированныхъ къ брюшно-тифозной палочкѣ, находятся вещества, которыя въ очень малыхъ количествахъ убиваютъ и растворяютъ живыя тифозныя бациллы въ брюшной полости морскихъ свинокъ, причемъ можно наблюдать характерное образованіе зеренъ, хотя послѣднія появляются позже и замѣтны не такъ отчетливо, какъ при опытахъ съ холерными вибріонами.

Мечниковъ (86) показалъ, что «феноменъ Pfeiffer'a» можно легко наблюдать и внѣ организма, если приготовить висячую каплю изъ бактерій, смѣшанныхъ съ кровяной сывороткой вакцинированной къ нимъ морской свинки и прибавить сюда капельку брюшной лимфы новой не привитой морской свинки. Bordet (87) нашелъ, что безъ всякаго вреда брюшную лимфу можно при этомъ замѣнить свѣжей кровяной сывороткой. Онъ же доказалъ, что «феноменъ Pfeiffer'a» происходитъ при взаимодѣйствіи двухъ веществъ,

изъ которыхъ только одно является специфичнымъ, другое же содержится и во всякой нормальной сывороткѣ, но отличается большой непрочностью и легко разрушается при стояніи, дѣйствіи свѣта и при нагрѣваніи до 55—56° С. (алексинъ).

V.

Специфическое дѣйствіе бактерій, которыя при обычныхъ условіяхъ искусственной разводки не выдѣляютъ растворимыхъ ядовъ, не ограничивается развитіемъ въ организмѣ и появленіемъ въ кровяной сывороткѣ выздоровѣвшихъ животныхъ бактерицидныхъ и бактеріолитическихъ веществъ. Еще въ 1889 году Charrin и Roger (88), пытаясь выяснить разницу между нормальной и иммунной сывороткой, замѣтили, что палочка синяго гноя не даетъ характернаго роста на бульонѣ, къ которому прибавлена сыворотка животныхъ, пріобрѣвшихъ иммунитетъ къ этой бактеріи: вмѣсто равномѣрнаго помутнѣнія въ такомъ бульонѣ образуются хлопья и свертки, которые осѣдаютъ на дно, поверхностные же слои бульона остаются прозрачными; при микроскопическомъ изслѣдованіи такая культура состоитъ изъ длинныхъ, переплетающихся между собою нитей, среди которыхъ очень рѣдко встрѣчаются изолированные микробы. Сыворотка нормальныхъ животныхъ и животныхъ иммунизированныхъ къ другимъ микробамъ нисколько не вліяетъ на характеръ роста синегнойной палочки.

И. Мечниковъ (89) подтвердилъ этотъ фактъ и кромѣ того нашелъ, что также относятся къ своимъ иммуннымъ сывороткамъ вибріонъ Гамалѣи и пневмококкъ; по отношенію къ послѣднему микробу этотъ фактъ былъ подтвержденъ еще Исаевымъ (90).

Въ 1893 году Н. Поповъ (71) (въ лабораторіи проф. Ф. Пастернацкаго) замѣтилъ, что молочная сыворотка коровъ, вакцинированныхъ холерными вибріонами, обладаетъ способностью уничтожать движеніе холерныхъ вибріоновъ и склеивать ихъ; онъ наблюдалъ это явленіе подъ микроскопомъ въ висячей каплѣ и высказалъ предположеніе, что такимъ свойствомъ иммунной сыворотки можно пользоваться для опредѣленія степени развитія въ ней защитительныхъ веществъ.

Нѣсколько позже Bordet (91), изучая въ пробиркѣ «феноменъ Pfeiffer'a» съ холернымъ вибріономъ, замѣтилъ, что въ сывороткѣ, взятой отъ животныхъ иммунизированныхъ къ холерѣ, вибріоны очень скоро теряютъ свою подвижность и, склеиваясь въ болѣе или менѣе объемистые хлопья и кучки падаютъ на дно пробирки.

Gruber и Darham (92) впервые обратили вниманіе на распространенность и важное значеніе этого явленія. Они доказали, что свойство иммунныхъ сыворотокъ склеивать соотвѣтствующіе микробы строго специфично и можетъ служить для дифференціальной діагностики сходныхъ видовъ послѣднихъ; передъ «феноменомъ Pfeiffer'a» оно имѣетъ важное преимущество большей простоты и большаго удобства наблюденія.

Вслѣдъ за этимъ Widal (93) показалъ, что сыворотка больныхъ брюшнымъ тифомъ людей довольно скоро послѣ начала заболѣванія пріобрѣтаетъ способность склеивать брюшнотифозныя бациллы и что этимъ ея свойствомъ можно пользоваться для клиническаго распознаванія брюшного тифа. Съ тѣхъ поръ реакція «агглютинаціи» пріобрѣла чрезвычайно важное значеніе и въ настоящее время является однимъ изъ важнѣйшихъ и надежнѣйшихъ методовъ клинической діагностики при нѣкоторыхъ инфекціонныхъ заболѣваніяхъ. Вещества вызывающія склеиваніе бактерій, получили названіе «агглютининовъ».

Вскорѣ послѣ открытія агглютининовъ R. Kraus (94) показалъ, что сыворотка животныхъ, иммунизированныхъ къ какому-нибудь микробу, кромѣ агглютинаціи обнаруживаетъ еще способность вызывать помутнѣніе и образованіе осадка въ

прозрачномъ фильтратѣ культуры соотвѣтствующаго микроба. И это свойство иммунной сыворотки, подобно агглютинаціи, оказалось строго специфичнымъ: сыворотка животныхъ, иммунизированныхъ къ холерѣ, вызываетъ помутнѣніе и образованіе осадка только въ фильтратѣ культуры холернаго вибріона, антитифозная сыворотка—только въ фильтратѣ культуры брюшно-тифозной палочки и т. д. Вещества, вызывающія въ этихъ случаяхъ образованіе осадка, получили названіе «преципитиновъ».

Появленіе въ кровяной сывороткѣ животныхъ бактеріолизиновъ, агглютининовъ и преципитиновъ является по существу единственнымъ несомнѣннымъ признакомъ специфическаго дѣйствія на животныхъ микробовъ при брюшномъ тифѣ, холерѣ и рядѣ другихъ инфекцій, вызываемыхъ микроорганизмами, въ культурахъ которыхъ до сихъ поръ не удалось обнаружить растворимыхъ ядовъ—токсиновъ въ собственномъ смыслѣ. Ни въ крови выздоровѣвшихъ отъ такихъ инфекцій людей, ни въ крови перенесшихъ зараженіе животныхъ до настоящаго времени, несмотря на многочисленныя попытки, не удалось обнаружить веществъ, дѣйствующихъ антитоксически. Исаевъ (95) показалъ, что вакцинированныя къ холерѣ морскія свинки, которыя легко переносятъ зараженіе живымъ вибріономъ, не обладаютъ невоспріимчивостью къ ядовитымъ веществамъ послѣдняго. Сыворотка ихъ крови совершенно лишена антитоксическихъ свойствъ, и максимальная доза холернаго яда, которую въ состояніи перенести иммунизированная свинка, нисколько не выше той, которую переноситъ контрольная. Какъ для той, такъ и для другой минимальная смертельная доза живыхъ холерныхъ вибріоновъ только немногимъ меньше минимальной смертельной дозы убитыхъ.

Такъ какъ степень невоспріимчивости къ живымъ микробамъ стоитъ въ данномъ случаѣ въ прямомъ отношеніи къ количеству находящихся въ кровяной сывороткѣ вакцинированныхъ животныхъ бактерицидныхъ и бактеріолитическихъ веществъ, то эта форма ея получила названіе «бактерицидного иммунитета», въ противоположность «антитоксическому» при которомъ дѣйствіе специфическихъ антитѣлъ направлено не противъ микробовъ, а противъ выдѣляемыхъ ими растворимыхъ ядовъ—токсиновъ.

Въ этихъ особенностяхъ иммунитета (бактеріолизины, агглютинины и преципитины съ одной стороны, антитоксины съ другой) и заключается принципіальная разница между эндотоксинами и растворимыми бактеріальными ядами—токсинами. Наиболѣе характерные виды послѣднихъ представляютъ дифтерійный токсинъ и столбнячный, специфичность дѣйствія которыхъ выражается, помимо типичной картины болѣзненныхъ явленій, въ образованіи антитоксиновъ, т. е. веществъ, вполнѣ нейтрализующихъ дѣйствіе токсиновъ по закону кратныхъ чиселъ.

Менѣе существенное отличіе между токсинами и эндотоксинами заключается въ большой стойкости послѣднихъ противъ различныхъ внѣшнихъ вліяній и въ особенности противъ дѣйствія высокихъ температуръ. Въ опытахъ Pfeiffer'a (96) даже 2—часовое нагрѣваніе холерной культуры до 100° С. не лишало ея способности вызывать образованіе въ организмѣ специфическихъ антитѣлъ.

Если физическія свойства и нѣкоторыя химическія особенности настоящихъ токсиновъ ставятъ ихъ близко къ классу неорганизованныхъ ферментовъ, то прогрессъ ученія объ иммунитетѣ далъ возможность сблизить эндотоксины съ бѣлковыми веществами, какъ по способу ихъ дѣйствія на организмъ, такъ и по реакціи послѣдняго на ихъ введеніе образованіемъ специфическихъ антитѣлъ.

Bordet (97) показалъ, что впрыскиваніе крови одного вида животныхъ въ брюшную полость или подъ кожу животнымъ другого вида вызываетъ появленіе въ кровяной сывороткѣ послѣднихъ специфическихъ гемолитическихъ веществъ. Онъ же доказалъ, что гемолизъ, подобно бактеріолизу въ «феноменѣ Pfeiffer'a», происходитъ вслѣдствіе взаимо-

дѣйствія двухъ веществъ, изъ которыхъ одно находится во всякой нормальной сывороткѣ (алексинъ, комплементъ Ehrlich'a) но легко разрушается при нагрѣваніи до 55—56° С, другое же специфично («Substance sensibilisatrice»); оно выдерживаетъ нагрѣваніе даже до 65°, но само по себѣ лишено способности растворять красныя кровяныя тѣльца. Гемолитическая сыворотка обладаетъ также способностью агглютинировать красныя кровяныя тѣльца.

Ф. Чистовичъ (98), смѣшивая сыворотку угря съ сывороткою предварительно иммунизированныхъ ею животныхъ, получилъ обильный бѣлковый осадокъ (преципитація). Bordet (99) удалось вызвать появленіе преципитиновъ въ сывороткѣ морскихъ свинокъ впрыскиваніемъ имъ въ брюшную полость коровьяго молока. На основаніи этихъ опытовъ P. Uhlenhuth (100) создалъ практически чрезвычайно важный біологическій методъ дифференцированія бѣлковъ, несравненно болѣе точный, чѣмъ всѣ другіе въ настоящее время извѣстные химическіе способы.

Въ дальнѣйшемъ обнаружилось, что только бѣлковыя вещества могутъ вызывать появленіе въ крови лизиновъ, преципитиновъ и агглютининовъ, примѣненіе же менѣе сложныхъ, химически лучше изученныхъ веществъ, не производитъ такого дѣйствія.

VI.

Такимъ образомъ, было установлено, что при инфекціяхъ, сопровождающихся развитіемъ бактерициднаго иммунитета, появленіе въ кровяной сывороткѣ бактеріолизиновъ, агглютининовъ и преципитиновъ является выраженіемъ специфическаго дѣйствія на организмъ бѣлковыхъ веществъ, заключающихся въ тѣлахъ микробовъ. Однако, вопросъ о томъ, поскольку ими же обусловливается и характеръ болѣзненныхъ явленій, т. е. зависятъ ли и болѣзненные симптомы отъ тѣхъ же бѣлковыхъ

веществъ тѣлъ бактерій, которыми вызывается образованіе специфическихъ антитѣлъ, или же для ихъ объясненія необходимо искать другихъ причинъ, остался невыясненнымъ.

Pfeiffer и его ученики принимаютъ, что тифозныя палочки и холерные вибріоны, а также и другіе сходные съ ними по своимъ біологическимъ особенностямъ микробы, лишены способности выдѣлять растворимые токсины, и болѣзненныя явленія, наблюдающіяся при зараженіи, ими всецѣло зависятъ отъ бѣлковыхъ веществъ ихъ тѣлъ, отъ ихъ эндотоксиновъ.

Наиболѣе послѣдовательнымъ сторонникомъ такого взгляда является Wolff-Eisner (101), по мнѣнію котораго жизненный процессъ этихъ микробовъ не оказываетъ большого вліянія на организмъ, и только ихъ смерть и распаденіе вызываютъ болѣзненныя явленія. При такомъ взглядѣ рѣзко суживаются границы примѣненія иммунныхъ бактерицидныхъ сыворотокъ. Такъ какъ такого рода сыворотки обладаютъ довольно значительнымъ бактеріолитическимъ дѣйствіемъ, то ихъ примѣненіе допускается лишь съ профилактическими цѣлями. Примѣненіе ихъ на высотѣ развитія болѣзненныхъ явленій не должно имѣть мѣста, такъ какъ вызываемое ими усиленное растворeніе бактерій и освобожденіе ихъ эндотоксиновъ легко можетъ вызвать смертельное отравленіе. Вопросъ же о возможности полученія лечебной антиэндотоксической сыворотки школой Pfeiffer'a рѣшается отрицательно.

Не отрицая токсическаго дѣйствія бѣлковыхъ веществъ тѣлъ бактерій, многіе изслѣдователи думаютъ, что этого все-таки недостаточно для объясненія всѣхъ болѣзненныхъ явленій и патолого-анатомическихъ измѣненій, наблюдающихся въ теченіе разнообразныхъ заболѣваній.

Со времени Pasteur'a всѣ инфекціи, подобно броженію, разсматривались какъ выраженіе жизненнаго процесса микроорганизмовъ; выясненіе патогенеза дифтеріи и столбняка, давшее блестящее подтвержденіе правильности такого взгляда

для этихъ заболѣваній, заставило и при всѣхъ другихъ инфекціяхъ искать причину болѣзненныхъ явленій въ растворимыхъ, выдѣляемыхъ во внѣшнюю среду секретахъ микробовъ,— въ ихъ токсинахъ.

Доказанное Pfeiffer'омъ отсутствіе токсичности фильтратовъ свѣжихъ культуръ холернаго вибріона и брюшно-тифозной палочки съ этой точки зрѣнія объяснялось или условіями роста микробовъ внѣ организма на искусственной питательной средѣ, лишенной необходимыхъ для образованія токсина элементовъ, или же ничтожной стойкостью выдѣляемыхъ токсиновъ.

Klemperer (102) нашелъ въ разводкахъ холерныхъ вибріоновъ два яда, изъ которыхъ одинъ, легко разрушавшійся при нагрѣваніи, онъ считалъ за настоящій токсинъ, другой же болѣе стойкій—за протеинъ. Специфическое дѣйствіе Klemperer признавалъ только за первымъ, дѣйствіе же второго, по его мнѣнію, аналогично съ дѣйствіемъ протеиновъ другихъ бактерій (b. proteus, prodigiosus, typhi abdom., coli commun. и др.). Klemperer пришелъ къ заключенію, что и при холерной инфекціи въ крови появляется антитоксинъ, но обнаруженію его дѣйствія при опытахъ надъ животными мѣшаетъ то обстоятельство, что и холерный протеинъ обладаетъ довольно значительной ядовитостью.

Ransom (103) первый сдѣлалъ сообщеніе о полученіи холернаго токсина отдѣльно отъ вибріоновъ. Ему даже удалось получить ядовитое вещество въ сухомъ видѣ, и впрыскивая его животнымъ, вызвать появленіе въ сывороткѣ ихъ крови антитоксина. Къ сожалѣнію, Ransom не говоритъ о способѣ, которымъ ему удалось достигнуть этого, а кромѣ того, какъ справедливо указываетъ Kraus (104), онъ ничѣмъ не доказалъ, что служившій ему для добыванія токсина вибріонъ былъ дѣйствительно холерный.

И. И. Мечниковъ, E. Roux и Taurelli-Salimbeni (105) вводили холерные вибріоны въ брюшную полость морской свинки въ коллодіевыхъ мѣшочкахъ съ 2% пептонной водой. Животныя погибали обыкновенно черезъ 2—3 дня. Такъ какъ при вскрытіи ихъ внѣ мѣшочковъ не удавалось обнаружить разводками живыхъ вибріоновъ, то авторы пришли къ заключенію, что при такихъ условіяхъ холерные вибріоны выдѣляютъ растворимые токсины, которые, проникая изъ мѣшочка въ организмъ путемъ осмоза, вызываютъ болѣзненныя явленія и смерть животныхъ. Однако, въ этихъ опытахъ не исключена возможность аутолиза вибріоновъ, продукты котораго также могутъ диффундировать изъ мѣшочка въ организмъ и вызывать отравленіе. За такое происхожденіе болѣненныхъ явленій въ опытахъ вышеупомянутыхъ авторовъ говоритъ и наблюдавшаяся ими картина болѣзни, которая ничѣмъ не отличалась отъ картины отравленія животныхъ смертельной дозой живыхъ или убитыхъ нагрѣваніемъ холерныхъ вибріоновъ. Проф. Н. П. Кравкову удалось вызвать у животныхъ такія же болѣзненныя явленія — сильный поносъ, рѣзкое паденіе температуры и судороги — впрыскивая имъ нуклеопротеидъ, полученный изъ тѣлъ холерныхъ вибріоновъ.

Точно также и ядовитое вещество, которое получили изъ культуръ холерныхъ вибріоновъ Brau и Denier (106), какъ по способу полученія, такъ и по дѣйствію на животныхъ, а также по стойкости къ высокимъ температурамъ скорѣе слѣдуетъ считать за вещество тѣлъ бактерій, перешедшее въ растворъ вслѣдствіе аутолиза, чѣмъ за холерный токсинъ въ строгомъ смыслѣ слова.

Kraus (107) тоже получилъ въ фильтратѣ бульонныхъ холерныхъ разводовъ ядовитое вещество, которое онъ принимаетъ за настоящій токсинъ и думаетъ, что прививкой его животнымъ ему удалось вызвать появленіе въ кровяной сывороткѣ антитоксина. Однако Pfeiffer и Friedberger (108), изслѣдуя полученную имъ сыворотку, не могли подтвердить этого.

О существованіи секреторнаго выдѣленія токсина тифозными бациллами высказались Brieger, Wassermann и Kitasato (109) на основаніи опытовъ иммунизаціи животныхъ культурами, выросшими на бульонѣ, приготовленномъ изъ зобной железы.

Löffeer и Abel (110) иммунизировали къ брюшно-тифозной палочкѣ козъ и обнаружили антитоксическое дѣйствіе ихъ сыворотки; однако, они нашли, что эта сыворотка не защищаетъ организма отъ ядовитыхъ веществъ, заключающихся въ тѣлахъ бактерій.

Chantemesse (111) пришелъ къ заключенію, что брюшно-тифозная палочка не выдѣляетъ токсина на обычныхъ питательныхъ средахъ и обнаруживаетъ обильную продукцію его на бульонѣ, приготовленномъ изъ мацерированныхъ на холоду селезенки и костнаго мозга, къ которому прибавлена дефибринированная кровь. Онъ нашелъ, что концентрація токсина на такой средѣ достигаетъ высшей степени на пятый день, но затѣмъ количество его быстро уменьшается. Особенно чувствительны къ нему лошади и кролики.

Однако, полученный Chantemesse'омъ токсинъ не чистъ и содержитъ большую примѣсь среды, служившей для роста бациллъ. Что эти посторонніе продукты также играютъ немаловажную роль при интоксикаціи не подлежитъ сомнѣнію, и самъ Chantemesse не отрицаетъ этого. Безспорно и то, что въ средѣ Chantemesse'a существуютъ условія, благопріятствующія аутолизу бактерій. Во всякомъ случаѣ, анализъ болѣзненныхъ явленій, наблюдавшихся у животныхъ Chantemesse'a при отравленіи ихъ токсиномъ, не обнаруживаетъ никакой разницы между дѣйствіемъ токсина и дѣйствіемъ стерилизованныхъ кипяченіемъ тифозныхъ культуръ. Полученная Chantemesse'омъ сыворотка ясно выраженнымъ антитоксическимъ дѣйствіемъ не обладала.

Точно также и другіе авторы (Bassenge и Mayer (112), Rodet, Lagriffoul и Ali-Wahbi (113), Kraus

и Stenitzer (114), Aronson (115) и др.) не могли доказать у тифозныхъ бациллъ способности выдѣлять настоящій токсинъ. Въ новѣйшее время проф. Г. П. Смирновъ и М. К. Петрова (116) пробовали обнаружить образованіе токсина тифозными бациллами при помощи спеціальныхъ питательныхъ средъ, приготовленныхъ изъ вытяжекъ различныхъ железистыхъ органовъ, но опубликованныя ими данныя даютъ основаніе думать, что имъ не удалось достигнуть намѣченной цѣли.

Такимъ образомъ, пока не удалось доказать, что холерный вибріонъ и брюшно-тифозная палочка обладаютъ способностью продуцировать настоящіе токсины. Существующіе же факты заставляютъ скорѣе отрицать у нихъ эту способность. Несмотря на многочисленныя попытки, до настоящаго времени въ крови иммунизированныхъ этими микроорганизмами животныхъ не удалось обнаружить соотвѣтственныхъ антитоксиновъ. Pfeiffer и Kolle доказали, что ихъ нѣтъ и въ сывороткахъ выздоровѣвшихъ отъ этихъ инфекцій людей, хотя тѣ же сыворотки обладаютъ довольно значительнымъ бактерицидным и бактеріолитическимъ дѣйствіемъ.

VII.

Наряду съ этимъ не было недостатка и въ попыткахъ выдѣленія изъ бактерій и полученія въ растворенномъ видѣ тѣхъ бѣлковыхъ веществъ, которыя при инфекціяхъ вызываютъ появленіе въ кровяной сывороткѣ специфическихъ антитѣлъ: бактеріолизиновъ, агглютининовъ и преципитиновъ. Эти попытки отчасти вызывались надеждой на то, что при пользованіи эндотоксинами, свободными отъ постороннихъ примѣсей, удастся получить антиэндотоксическія сыворотки, годныя для практическаго примѣненія; отчасти онѣ вытекали изъ желанія имѣть удобный матеріалъ для предохранительныхъ прививокъ, получившихъ въ послѣднее время довольно большое

практическое значеніе, такъ какъ вакцинація убитыми или живыми бациллами связана съ очень крупными неудобствами, особенно въ случаяхъ, гдѣ она производится въ большихъ размѣрахъ.

Но помимо чисто практическаго значенія эти попытки имѣютъ и большой теоретическій интересъ, такъ какъ, при возможности пользоваться эндотоксиномъ въ чистомъ видѣ, легко было бы окончательно выяснить важный вопросъ о секреціи тифозными палочками и холерными вибріонами настоящихъ токсиновъ.

Первыя попытки изученія бѣлковыхъ веществъ тѣлъ бактерій сдѣланы были задолго до возникновенія ученія объ эндотоксинахъ М. Ненцкимъ (117). Для выдѣленія изъ бактерій бѣлковыхъ веществъ Ненцкій растворялъ бактеріи въ слабой щелочи на водяной банѣ. Послѣ удаленія нерастворившихся бактеріальныхъ оболочекъ бѣлковыя вещества осаждались изъ щелочного раствора или подкисленіемъ соляной кислотой, или высаливаніемъ. Ненцкій ограничился лишь химическимъ изслѣдованіемъ бактеріальныхъ бѣлковъ, которые онъ называлъ «микопротеинами» и не интересовался ихъ физіологическимъ дѣйствіемъ.

Въ 1886 году Brieger (52) выдѣлилъ изъ различныхъ бактерій, и между ними также изъ тифозной, особыя вещества, названныя имъ птомаинами, которыя имѣли характеръ основаній и обладали рѣзко выраженнымъ токсическимъ дѣйствіемъ на животныхъ. Этотъ же авторъ, совмѣстно C. Fränkel'емъ (118), получилъ изъ тифозныхъ культуръ, послѣ отдѣленія ихъ отъ бактерій, токсальбуминъ, представлявшій трудно растворимое вещество, ядовитое для животныхъ, особенно для кроликовъ. По мнѣнію Brieger'а, это вещество играетъ извѣстную роль и при заболѣваніи человѣка брюшнымъ тифомъ. Однако, при опытахъ надъ животными вещество это не вызывало у нихъ ни характерныхъ болѣзненныхъ явленій, ни опредѣленныхъ патолого-анатомическихъ измѣненій, и дѣйствіе его не представляло ничего специфическаго. Salkowski (119) показалъ, что подобное же вещество можно получить изъ чистаго бульона, такъ какъ оно образуется отъ дѣйствія на бѣлковыя вещества бульона реактивовъ, примѣнявшихся Brieger'омъ. Самъ Brieger не изслѣдовалъ предварительно токсичности бульоновъ, изъ которыхъ онъ выдѣлялъ токсальбуминъ.

Такимъ образомъ полученіе изъ бактеріальныхъ культуръ птомаиновъ и токсальбуминовъ имѣетъ для насъ лишь историческій интересъ.

Гораздо большее значеніе имѣло выдѣленіе Buchner'омъ (53) изъ тѣлъ нѣкоторыхъ микробовъ бѣлковыхъ веществъ — «бактеріальныхъ протеиновъ», которые при подкожномъ введеніи животнымъ вызывали у нихъ нагноенія и повышенія температуры. Buchner получилъ ихъ обрабатывая бактеріи, какъ и М. Ненцкій, полупроцентнымъ растворомъ калійной щелочи и затѣмъ осаждая фильтратъ разведенной уксусной кислотой. Протеинъ Buchner'а легко можно получить и въ сухомъ видѣ; онъ очень хорошо растворяется въ слабой щелочи.

Вынесенное изъ изученія дифтерійнаго и столбнячнаго токсиновъ убѣжденіе, что химическія вліянія легко разрушаютъ бактеріальные яды было причиной того, что способъ Buchner'а для извлеченія бѣлковыхъ веществъ бактеріальной клѣтки не привлекъ къ себѣ вниманія изслѣдователей и долгое время являлся единственной попыткой химическаго полученія эндотоксина. Отчасти это зависѣло и отъ господствовавшаго долгое время взгляда, видѣвшаго причину интоксикаціи при различнаго рода инфекціонныхъ заболѣваніяхъ исключительно въ ядахъ, выдѣляемыхъ микробами въ окружающую среду и не придававшаго рѣшительно никакого значенія веществамъ ихъ клѣточныхъ тѣлъ.

Только спустя много времени Lustig и Galeotti (120), нѣсколько измѣнивъ методъ М. Ненцкаго и Buchner'а, воспользовались имъ для извлеченія бѣлковыхъ веществъ изъ тѣлъ чумныхъ бациллъ. Для этого они смывали 3—4-хъ дневныя агаровыя разводки чумныхъ палочекъ стерилизованнымъ 1% растворомъ ѣдкаго кали. Бактеріи въ такой щелочи набухаютъ и черезъ 2—3 часа превращаются въ свѣтло-желтую, слегка опалесцирующую, тянущуюся въ нити массу, изъ которой при медленномъ подкисленіи 1% уксусной кислотой выпадаетъ обильный осадокъ. Осадокъ этотъ осторожно и осно-

вательно промывается по способу декантаціи водой до слабокислой реакціи, затѣмъ переносится на фильтръ и опять уже на фильтрѣ промывается дестиллированной водой до тѣхъ поръ, пока оттекающая вода не будетъ имѣть нейтральной реакціи. Тогда осадокъ переносится въ стерильную чашку и высушивается въ вакуумѣ; такимъ путемъ получается чрезвычайно тонкій желтаго цвѣта порошокъ, который нужно сохранять въ темномъ мѣстѣ. Порошокъ этотъ легко растворяется въ 1% растворѣ соды. При химическомъ изслѣдованіи полученное такимъ образомъ изъ чумныхъ бактерій вещество оказалось нуклеопротеидомъ.

Lustig и Galeotti примѣнили его для предохранительныхъ противочумныхъ прививокъ и получили вполнѣ удовлетворительные результаты, что нѣсколько позже подтверждено было Tavel'емъ, Krumbein'омъ и Glücksmann'омъ (121).

Tiberti (122) получилъ такимъ же способомъ нуклеопротеидъ изъ бактерій сибирской язвы и, прививая его животнымъ, вызывалъ у послѣднихъ активный иммунитетъ къ этой болѣзни.

Позже Schmitz (123) получилъ по способу Lustig'a нуклеопротеидъ изъ холерныхъ вибріоновъ и пользовался имъ какъ холерной вакциной. Впрыскиваніемъ возрастающихъ количествъ холернаго нуклеопротеида Schmitz вызывалъ у животныхъ значительную степень невоспріимчивости противъ зараженія живыми вибріонами; смертельная доза нуклеопротеида равнялась 10—15 млгр. на 100 гр. вѣса кролика, но нѣкоторыя животныя погибали и отъ впрыскиванія 1 млгр. Schmitz замѣтилъ, что токсичность нуклеопротеида не зависитъ отъ вирулентности холерной культуры, примѣнявшейся для его извлеченія.

Изслѣдуя кровяную сыворотку иммунизированныхъ такимъ образомъ животныхъ, Schmitz нашелъ, что она обладаетъ отчетливо выраженнымъ бактерицидным дѣйствіемъ по отношенію къ холернымъ вибріонамъ. Къ такимъ же результатамъ при работѣ съ холернымъ нуклеопротеидомъ въ новѣйшее время пришелъ Rondoni (124).

Hahn (125) и Buchner (126) чисто механическимъ способомъ получили изъ тѣлъ бактерій вещество, названное ими «бактеріоплазминомъ», которое обладало свойствами антигена и по химическому своему составу имѣло характеръ нуклеоальбумина. Для его полученія большія количества бактерій, снятыя съ агаровыхъ пластинокъ, смѣшивались съ инфузорной землей или кварцевымъ пескомъ, тщательно растирались и затѣмъ выжимались при давленіи около 500 атмосферъ. Полученная жидкость просвѣтлялась фильтрованіемъ черезъ плотный фильтръ; она имѣла вначалѣ свѣтло-желтый цвѣтъ, но затѣмъ довольно быстро темнѣла, переходя въ коричневый. При помощи веществъ, извлекавшихся такимъ способомъ изъ тифозныхъ и холерныхъ бациллъ, Hahn'y удалось вызвать у животныхъ невоспріимчивость къ зараженію живыми вирулентными культурами микробовъ. При этомъ въ кровяной сывороткѣ иммунизированныхъ животныхъ были обнаружены агглютинины и бактерицидныя вещества.

Механическій способъ извлеченія эндотоксина изъ тѣлъ бактерій примѣнили также Macfadyen и Rowland (127). Въ ихъ способѣ большія количества бактерій, снятыхъ съ агаровыхъ культуръ, замораживались жидкимъ воздухомъ и при помощи очень сложныхъ спеціально для этого устроенныхъ приспособленій раздроблялись при —170°. Полученная въ результатѣ такой обработки эмульсія разводилась физіологическимъ растворомъ поваренной соли и центрифугированіемъ освобождалась отъ плотныхъ нерастворимыхъ примѣсей. При впрыскиваніи ее животнымъ въ кровяной сывороткѣ послѣднихъ наблюдалось появленіе веществъ, дѣйствующихъ антитоксически и бактерицидно. Позже Macfadyen (128) сообщилъ, что при внутривенномъ введеніи козамъ токсическихъ началъ, полученныхъ вышеописаннымъ образомъ изъ тѣлъ тифозныхъ

бактерій, ему удалось вызвать образованіе антиэндотоксина и достигнуть значительной высоты антиэндотоксической силы кровяной сыворотки. Онъ нашелъ, что сыворотка вакцинированныхъ козъ обладала очень высокимъ бактерициднымъ титромъ, агглютинировала брюшно-тифозную палочку въ разведеніи 1:1,000,000 и одной десятитысячной куб. снт. ея было достаточно для предохраненія животнаго отъ отравленія десятикратной смертельной дозой тифозныхъ бациллъ. Сыворотка не давала преципитаціи съ антигеномъ. Однако, Pfeiffer и Bessau (129) не могли подтвердить данныхъ Macfadyen'a; при изслѣдованіи сыворотки Macfadyen'a они нашли, что эта сыворотка совершенно не обнаруживаетъ не только антиэндотоксическаго, но даже бактерициднаго дѣйствія

Bassenge и Mayer (130), упростивъ нѣсколько способъ Macfadyen'a, получили изъ тѣлъ тифозныхъ бактерій вещество, прививкой котораго животнымъ они вызывали появленіе въ кровяной сывороткѣ специфическихъ антитѣлъ: сыворотка обладала защитительными свойствами и давала преципитацію съ полученнымъ веществомъ. Но полученный ими результатъ далеко не соотвѣтствовалъ даннымъ Macfadyen'a. Bassenge и Mayer пришли къ заключенію о безполезности попытокъ полученія тифознаго токсина химическимъ или механическимъ путемъ изъ тѣлъ бактерій, такъ какъ, по ихъ мнѣнію, брюшно-тифозная палочка выдѣляетъ специфическій токсинъ путемъ секреціи въ окружающую среду.

Brieger (131) для выясненія вопроса, индентичны ли агглютинины съ веществами вызывающими невоспріимчивость, пытался осторожнымъ, постепеннымъ разрушеніемъ тѣлъ бактерій опредѣлить, одинаковыя или различныя вещества вызываютъ образованіе въ организмѣ этихъ біологическихъ началъ. Для этой цѣли онъ смѣшивалъ бактеріи, снятыя съ 3—4 дневной агаровой культуры, съ кашицей, образовавшейся изъ чистаго кристаллическаго сѣрнокислаго аммонія, къ которому прибавлялся по каплямъ очень разведенный растворъ

двууглекислаго и углекислаго аммонія до слабо щелочной реакціи. Смѣсь сильно встряхивалась и оставлялась стоять въ теченіе нѣсколькихъ дней въ темнотѣ на холоду. Послѣ этого осадокъ бактерій, хорошо отжатый между листами фильтровальной бумаги, переносился въ воду, къ которой прибавлялось небольшое количество очень разведенной натронной щелочи, и смѣсь на полчаса помѣщалась во встряхивающій аппаратъ. Затѣмъ бактеріи отдѣлялись центрифугированіемъ и оставшаяся прозрачная слегка желтоватая жидкость фильтровалась черезъ непропускающій бактерій, стерилизованный фильтръ. Фильтратъ давалъ отчетливую реакцію Millon'a; при прибавленіи къ нему сѣрнокислаго аммонія получался довольно обильный осадокъ. A. Schütz (132) нашелъ что полученная такимъ путемъ жидкость совершенно лишена токсическихъ свойствъ, но при впрыскиваніи ее животнымъ въ ихъ кровяной сывороткѣ появляются вещества, вызывающія агглютинацію брюшно-тифозныхъ бациллъ.

Brieger и Mayer (133) нѣсколько упростили этотъ способъ и получили тотъ же результатъ.

M. Mayer (134) оставлялъ бактеріи къ сѣрнокисломъ аммоніи дней на восемь, послѣ чего переносилъ ихъ въ дестиллированную воду и въ теченіе трехъ дней подвергалъ аутолизу въ термостатѣ при 37 °C. Жидкость затѣмъ центрифугировались и фильтровалась черезъ фарфоровую свѣчу. Кровяная сыворотка животныхъ, вакцинированныхъ ею, обладала высокимъ бактерициднымъ и очень низкимъ агглютинирующимъ титромъ.

Тотъ же принципъ мы находимъ въ способѣ полученія тифознаго эндотоксина, предложенномъ Balthazard'омъ. Онъ засѣвалъ большія поверхности желатины очень вирулентными тифозными бациллами. Черезъ 24—48 часовъ бактеріи снимались съ поверхности желатины, промывались небольшимъ количествомъ 1% раствора поваренной соли и размѣшивались въ 2% растворѣ мочевины или 1% растворѣ

хлористаго аммонія. Эмульсія бациллъ разливалась затѣмъ въ небольшія пробирки и въ нихъ запаивалась. Примѣненіемъ мочевины или хлористаго аммонія, вслѣдствіе особенныхъ осмотическихъ свойствъ этихъ соединеній, по мнѣнію автора, достигается болѣе полное извлеченіе интрабациллярныхъ продуктовъ. Въ данномъ случаѣ получается то же, что и при дѣйствіи мочевины на красные кровяные шарики: растворъ мочевины извлекаетъ изъ нихъ гемоглобинъ. Для усиленія извлеченія Balthazard ежедневно содержимое пробирокъ замораживалъ до—22° въ теченіе 2-хъ часовъ, остальное же время держалъ пробирки въ термостатѣ при t^0 + 58°. Черезъ 8 дней бактеріи удалялись центрифугированіемъ, а жидкій растворъ употреблялся для прививокъ. При подкожномъ введеніи въ количествѣ 3 куб. снт. онъ вызывалъ смерть кролика, вѣсомъ въ 2000 гр.; 2 куб. снт. его было вполнѣ достаточно для смертельнаго отравленія 500 гр. морской свинки.

Balthazard нашелъ, что сыворотка животныхъ, иммунизированныхъ полученнымъ имъ веществомъ, обладаетъ агглютинирующими, преципитирующими и бактерицидными свойствами по отношенію къ тифознымъ бациллам. Кромѣ того она обнаруживала и лечебное дѣйствіе.

Brieger и Mayer (136) пришли къ выводу, что переходъ нѣкоторыхъ специфически дѣйствующихъ веществъ изъ тѣлъ бактерій въ растворъ наступаетъ и безъ всякой предварительной ихъ обработки. Они показали, что при простомъ стояніи взвѣси живыхъ тифозныхъ бациллъ въ дестиллированной водѣ уже при комнатной и даже болѣе низкихъ температурахъ въ воду переходятъ вещества, вызывающія образованіе въ кровяной сывороткѣ животныхъ агглютининовъ, бактеріолизиновъ и преципитиновъ; переходъ этихъ веществъ усиливается при постоянномъ встряхиваніи бактерій и въ особенности при аутолизѣ въ термостатѣ. Послѣ аутолиза фильтратъ становится сильно токсичнымъ, что авторы объясняютъ очень значительнымъ содержаніемъ въ немъ эндотоксина, освободившагося при разрушеніи бактерій.

Одновременно съ этими изслѣдованіями Neisser и Chiga (137) опубликовали работу, въ который они пришли къ тому же результату, что и предыдущіе авторы, но совершенно другимъ путемъ. Они нашли, что если взвѣсить тифозныя бактеріи въ физіологическомъ растворѣ поваренной соли и черезъ нѣкоторое время отфильтровать ихъ тѣла, то фильтратъ обнаруживаетъ способность связывать агглютинины въ иммунныхъ тифозныхъ сывороткахъ; послѣднее авторы поставили на счетъ освобожденія бактеріями въ жидкость соотвѣтствующихъ рецепторовъ. Для ихъ полученія Neisser и Chiga рекомендуютъ смыть однодневную агаровую культуру бактерій 10-ью куб. снт. физіологическаго раствора поваренной соли, взвѣсь бактерій поставить дня на два въ термостатъ и затѣмъ отфильтровать отъ бактерій. Полученная послѣ этого жидкость помимо связыванія агглютинина обладаетъ еще способностью, при внутривенномъ введеніи кроликамъ, вызывать въ ихъ кровяной сывороткѣ обильную продукцію агглютининовъ и бактерицидныхъ веществъ. Въ виду полнаго отсутствія въ полученныхъ такимъ образомъ фильтратахъ токсическихъ свойствъ Chiga (138) рекомендуетъ примѣненіе ихъ для активной иммунизаціи людей противъ брюшно-тифозной инфекціи.

Причины перехода въ растворъ бѣлковыхъ ядовитыхъ веществъ бактеріальной клѣтки при всѣхъ вышеописанныхъ методахъ были выяснены работой Conradi (139). Онъ показалъ, что во всякой бактеріальной клѣткѣ имѣются аутолитическіе ферменты, и во всякой бактеріальной культурѣ, обладающей хорошимъ ростомъ, происходитъ отмираніе и раствореніе бактерій. Для полученія въ растворѣ бѣлковыхъ веществъ тѣлъ бактерій онъ предложилъ способъ, основывающійся на кратковременномъ «асептическомъ аутолизѣ бактерій». Этотъ методъ мало отличается отъ вышеописанныхъ,

Собственно говоря, на аутолизѣ бактерій основаны и болѣе ранніе способы полученія тифознаго эндотоксина, предложенные Bitter'омъ и Sanarelli.

Bitter, исходя изъ предположенія, что токсическія вещества тифозныхъ бактерій заключаются въ ихъ тѣлахъ, пытался извлечь ихъ, пользуясь разводками на глицериновомъ бульонѣ. Въ сущности онъ примѣнилъ способъ, которымъ R. Koch добывалъ свой туберкулинъ. Двухнедѣльная разводка тифозныхъ бациллъ на 5% глицериновомъ бульонѣ, послѣ прибавленія къ ней бактеріи съ большого числа 14 дневныхъ разводокъ на желатиновыхъ пластинкахъ, выпаривалась въ vacuum'ѣ до 1/60 своего объема, послѣ чего фильтровалась черезъ инфузорную землю. Получалась темно-желтая, почти коричневая жидкость, минимальная смертельная доза которой для кроликовъ, при подкожномъ введеніи, колебалась между 0,1 и 0,7 куб. снт. Bitter нашелъ, что кровяная сыворотка животныхъ, иммунизированныхъ этой жидкостью, обладала антитоксическими свойствами.

Sanarelli нѣсколько видоизмѣнилъ этотъ способъ. Онъ засѣвалъ глицериновый бульонъ очень вирулентной тифозной палочкой и ставилъ въ термостатъ при 37° С. Черезъ мѣсяцъ культура стерилизовалась и ставилась въ темное мѣсто мѣсяцевъ на восемь; къ концу этого времени бульонъ раздѣлялся на два слоя: верхній прозрачный, коричневаго цвѣта, содержалъ растворенныя вещества тѣлъ бактерій, въ нижнемъ же находились нерастворившіеся ихъ остатки. Верхній слой осторожно снимался; по мнѣнію автора, онъ содержалъ токсическія вещества тифозныхъ бактерій въ растворѣ; минимальная смертельная доза этой жидкости равнялась приблизительно 1 куб. снт. на 100 гр. вѣса кролика. При впрыскиваніи животнымъ смертельной дозы раствора у нихъ наблюдались тѣ же явленія, что и при зараженіи живыми вирулентными тифозными бациллами *).

*) Friedberger и Moreschi (140) показали, что аутолизъ бактерій нисколько не вліяетъ на ихъ способность вызывать появленіе въ кровяной сывороткѣ животныхъ специфическихъ антитѣлъ.

Gottstein (141) для извлеченія изъ тѣлъ бактерій антигена присоединилъ къ дѣйствію аутолиза еще дѣйствіе соляной кислоты и пепсина. Онъ поступалъ слѣдующимъ образомъ: 18 часовая агаровая культура бактерій смывалась 50—60 куб. снт. дестиллированной воды, затѣмъ смѣшивалась съ хлороформомъ и оставлялась стоять на 18 — 20 час.; послѣ этого къ ней прибавлялась соляная кислота до концентраціи 0,25 — 0,4% и 1,5—2 гр. пепсина Merck'a. Перевариваніе происходило въ термостатѣ при 37° С. и продолжалось 3 — 4 дня, причемъ въ теченіе этого времени къ смѣси нѣсколько разъ прибавлялись небольшія количества пепсина. Затѣмъ смѣсь центрифугированіемъ отдѣлялась отъ плотныхъ нерастворившихся частицъ и фильтровалась черезъ фарфоровый фильтръ; жидкость нейтрализовалась 3% растворомъ соды до исчезновенія реакціи свободной соляной кислоты на реактивную бумажку Конго и выпаривалась въ vacuum'ѣ при 37° до полученія тягучей студневидной массы. Эта полужидкая масса, которую авторъ называетъ «фермотоксиномъ» не давала біуретовой реакціи. Токсическое ея дѣйствіе было довольно значительно. При подкожномъ введеніи незначительныхъ количествъ ея у животныхъ отмѣчалось лишь небольшое пониженіе температуры, которая довольно скоро опять возвращалась къ нормѣ; при дозахъ большихъ—первоначально наступало пониженіе температуры, затѣмъ она рѣзко повышалась и опять приходила къ нормѣ. При смертельныхъ количествахъ довольно скоро послѣ впрыскиванія развивался коллапсъ съ рѣзкимъ паденіемъ температуры, продолжавшимся до самой смерти животныхъ. Gottstein нашелъ, что токсичность «фермотоксина» не измѣняется отъ нагрѣванія.

У погибшихъ животныхъ наблюдалось жировое перерожденіе паренхиматозныхъ органовъ и мелкія кровоизліянія въ нихъ; кишки во всѣхъ случаяхъ были гиперемированы и переполнены жидкимъ содержимымъ.

При осторожномъ впрыскиваніи подъ кожу животнымъ

постепенно возраставшихъ количествъ «фермотоксина», полученнаго изъ тифозныхъ бациллъ, Gottstein наблюдалъ у нихъ развитіе невоспріимчивости какъ къ самому яду, такъ и къ зараженію живыми вирулентными микробами.

Matthes (142) нашелъ, что развитіе иммунитета у животныхъ можно вызвать и остатками отъ перевариванія тифозныхъ бациллъ; но между иммунитетомъ, вызваннымъ растворимыми продуктами пепсиноваго или трипсиноваго перевариванія и иммунитетомъ, вызваннымъ прививкой животнымъ остатковъ этого перевариванія, имѣется существенная разница: въ первомъ случаѣ получается антитоксическій иммунитетъ, во второмъ—бактерицидный, съ очень отчетливо выраженнымъ «феноменомъ Pfeiffer'a».

Однако, полученная сыворотка, не обладала сильнымъ антитоксическимъ дѣйствіемъ. Тотъ фактъ, что она, не предохраняя животныхъ отъ отравленія тройной смертельной дозой «фермотоксина», въ количествѣ 2 млг. защищаетъ ихъ отъ зараженія восьмикратной смертельной дозой живыхъ вирулентныхъ бациллъ, показываетъ, что и ей присущи всѣ особенности дѣйствія сильныхъ бактерицидныхъ сыворотокъ.

Mayer и Bergell (143) пытались облегчить извлеченіе изъ тѣлъ бактерій бѣлковыхъ веществъ предварительной обработкой сухихъ бациллъ безводной жидкой соляной кислотой. Послѣ этого бактеріи переносились въ физіологическій растворъ поваренной соли, встряхивались опредѣленное время въ соотвѣтствующемъ аппаратѣ и затѣмъ фильтровались черезъ фильтръ Berkefeld'a. Фильтратъ оказался мало токсичнымъ для животныхъ, но вызывалъ у нихъ развитіе агглютининовъ и бактерицидныхъ веществъ.

Lepine и Lyonnet (144) осаждали нагрѣтыя тифозныя бульонныя разводки двойнымъ объемомъ 96° алкоголя. Они замѣтили, что послѣ выдѣленія осадка бульонъ лишается своей токсичности, между тѣмъ, какъ осадокъ послѣ

растворенія его въ щелочной водѣ обнаруживаетъ такую же ядовитость, какъ и бульонъ, необработанный спиртомъ.

Garbat и Mayer (145), изучая дѣйствіе на животныхъ убитыхъ тифозныхъ бациллъ, находившихся въ теченіе опредѣленнаго времени въ соприкосновеніи съ иммунной тифозной сывороткой, пришли къ заключенію, что въ тѣлахъ тифозныхъ бациллъ имѣются два яда, изъ которыхъ одинъ находится въ ихъ оболочкахъ, другой же въ самыхъ тѣлахъ.

VIII.

Такимъ образомъ, многочисленныя попытки доказать способность тифозныхъ бактерій и холерныхъ вибріоновъ къ продукціи и выдѣленію путемъ секреціи растворимыхъ токсиновъ, несмотря на разнообразіе примѣнявшихся для этой цѣли методовъ, окончились неудачей. И Wolff-Eisner, Bürgers (146), а также многіе другіе авторы пришли къ заключенію, что болѣзненныя явленія при брюшномъ тифѣ и холерѣ зависятъ, главнымъ образомъ, отъ ядовъ интрабациллярнаго характера—отъ эндотоксиновъ въ смыслѣ R. Pfeiffer'a. Такой выводъ нашелъ себѣ подтвержденіе и въ томъ обстоятельствѣ, что ни въ крови выздоровѣвшихъ отъ этихъ инфекцій людей, ни въ кровяной сывороткѣ иммунизированныхъ по отношенію къ нимъ животныхъ не удалось обнаружить веществъ дѣйствующихъ антитоксически. Pfeiffer и Bessau при изслѣдованіи антихолерной сыворотки Kraus'a пришли къ выводу, что это обыкновенная бактерицидная сыворотка, совершенно лишенная лечебнаго дѣйствія. Практически лечебное значеніе этой сыворотки было провѣрено на довольно большомъ матеріалѣ во время послѣдней холерной эпидеміи въ Петербургѣ, и большинство врачей, примѣнявшихъ ее [Гунеггеръ Р. И. (147), Альбанусъ Г. А., Кернигъ В. М., Креверъ Л. Р., Цейдлеръ 2-ой Г. Ф. и Ханутина М. Д. (148)], пришли къ заключенію, что она не оказываетъ никакого вліянія на теченіе и на исходъ бо-

лѣзни. Почти такіе же результаты дало практическое примѣненіе и антитифозной сыворотки того же автора (Kraus и Stenitzer (149), Forssmann (150) и др.). Антитифозная сыворотка Mayer'a и Bergell'я (151), по изслѣдованіямъ R. Pfeiffer'a, также оказалась обыкновенной бактерицидной сывороткой, лишенной лечебнаго дѣйствія.

Вопросъ о возможности полученія антиэндотоксина, дѣйствующаго подобно антитоксину, рѣшался школой Pfeiffer'a съ самаго начала отрицательно. И дѣйствительно, до настоящаго времени не удалось получить антиэндотоксическихъ сыворотокъ, годныхъ для практическаго примѣненія. У насъ въ Россіи такую сыворотку пытался получить Шуруповъ (152) для леченія холеры. Ему удалось извлечь изъ холерныхъ вибріоновъ ядъ—эндотоксинъ, который, при внутривенномъ введеніи его лошадямъ, вызывалъ у нихъ заболѣваніе, весьма напоминавшее картину холеры у людей. Впрыскивая его въ постепенно увеличивающихся количествахъ, Шуруповъ получилъ сыворотку, которая, по его даннымъ, обладая отчетливымъ лечебнымъ дѣйствіемъ, была совершенно лишена бактерицидныхъ свойствъ. Но при провѣркѣ данныхъ И. С. Шурупова въ лабораторіи проф. R. Pfeiffer'a, М. Раскина (125) нашла, что эта сыворотка обладаетъ чрезвычайно высокимъ бактеріолитическимъ титромъ и въ опытахъ надъ животными дѣйствуетъ какъ чисто бактерицидная сыворотка. При опытахъ леченія этой сывороткой холерныхъ больныхъ во время послѣдей эпидеміи она не оправдала тѣхъ надеждъ, которыя на нее возлагались. Цифры, приводимыя различными, примѣнявшими ее, авторами [А. И. Бердниковъ (154), Р. Р. Штюллернъ (155), З. І. Клибанская (156) и др.] показываютъ, что и ея вліяніе на теченіе болѣзни не лучше дѣйствія сыворотки проф. R. Kraus'a.

Только антиэндотоксическая (антитифозная) сыворотка Безрѣдки (157) (по даннымъ R. Pfeiffer'a и Bessau) въ опытахъ надъ животными обнаружила довольно значительное защитительное дѣйствіе, такъ какъ она предохраняла животныхъ отъ 9-кратной смертельной дозы вирулентныхъ бациллъ. Однако, и эта сыворотка ни въ одномъ случаѣ не могла устранить явленій отравленія, и дѣйствіе ея совершенно не подчинялось закону кратныхъ чиселъ; въ то же время она обладала очень высокимъ агглютинирующимъ, преципитирующимъ и бактерицидным титромъ. На основаніи этого Pfeiffer полагаетъ, что сыворотка Безрѣдки обязана своими защитительными свойствами не истинному антиэндотоксину, а специфическимъ веществамъ типа бактеріолизиновъ. Раствореніе бактерій вслѣдствіе ферментативнаго дѣйствія этихъ веществъ, наблюдаемое въ «феноменѣ Pfeiffer'a», является вмѣстѣ съ тѣмъ и первой стадіей прогрессирующаго разрушенія яда.

Нельзя также признать вполнѣ удачными попытки выдѣленія изъ тѣлъ бактерій эндотоксиновъ въ чистомъ видѣ и установленія ихъ химической природы. Въ настоящее время, какъ и раньше, мы можемъ опредѣлять ихъ только съ точки зрѣнія ихъ физіологическаго дѣйствія, какъ «антигены», т. е. какъ вещества, обладающія способностью вызывать развитіе въ животномъ организмѣ специфическихъ антитѣлъ. Громадное большинство предложенныхъ способовъ извлеченія изъ бактерій ихъ специфическихъ антигеновъ, какъ мы видѣли выше, основывается или на аутолизѣ бактерій или на механическомъ раздробленіи ихъ. Что касается способовъ, основанныхъ на аутолизѣ, то при ихъ примѣненіи бѣлковыя вещества тѣлъ бактерій безспорно получаются въ сильно измѣненномъ видѣ, и уже поэтому ихъ дѣйствіе на организмъ не можетъ быть вполнѣ аналогичнымъ съ дѣйствіемъ живыхъ или мертвыхъ бациллъ. Но помимо этого при аутолизѣ въ растворъ переходитъ лишь ничтожное количество специфически дѣйствующихъ началъ, большая же часть ихъ теряется вмѣстѣ съ тѣлами бактерій. Въ фильтратѣ бактеріальной культуры, подвергавшейся продолжительному аутолизу, содержится, наряду со сравнительно небольшимъ количествомъ значительно видо-

измѣненнаго антигена, очень много постороннихъ примѣсей изъ питательной среды, тоже значительно измѣненной жизненнымъ процессомъ бактерій въ направленіи, при современномъ состояніи нашихъ знаній совершенно не поддающемся учету. Рѣшить при такихъ условіяхъ, какая часть дѣйствія фильтрата зависитъ отъ присутствія въ немъ эндотоксина и какая отъ другихъ веществъ, не представляется возможнымъ, равно какъ невозможно и химическое изслѣдованіе эндотоксина.

То же можно сказать и о токсическихъ веществахъ, получаемыхъ изъ бактерій чисто механическимъ путемъ. Собственно говоря, и здѣсь переходъ токсическихъ началъ изъ тѣлъ бактерій въ растворъ обусловливается ихъ аутолизомъ, который облегчается предварительнымъ механическимъ раздробленіемъ бактерій. И въ томъ и въ другомъ случаяхъ получается смѣсь очень различныхъ, чрезвычайно сложныхъ веществъ, совершенно неопредѣленнаго химическаго состава.

Въ способѣ, предложенномъ М. Нецкимъ и затѣмъ примѣненномъ Buchner'омъ, Lustig'омъ и Galeotti, мы встрѣчаемъ первую попытку извлеченія бѣлковыхъ веществъ изъ бактеріальной клѣтки чисто химическимъ путемъ. Получаемыя по этому способу вещества являются уже болѣе однородными по своему составу и въ виду этого болѣе доступными для химическаго анализа; по изслѣдованіямъ Lustig'а и Galeotti здѣсь мы имѣемъ дѣло съ нуклеопротеидами.

Но и этотъ способъ не лишенъ весьма многихъ недостатковъ, изъ которыхъ наиболѣе существеннымъ является необходимость все время работать съ живыми культурами и неполное освобожденіе отъ тѣлъ бактерій тѣхъ растворовъ, осажденіемъ которыхъ кислотами получаютъ эндотоксины. Послѣднее обстоятельство мѣшаетъ признать за полученными такимъ путемъ нуклеопротеидами свойства специфическихъ бактеріальныхъ антигеновъ, такъ какъ тѣ біологическія реакціи, которыя наблюдаются въ кровяной сывороткѣ иммунизированныхъ ими животныхъ, могутъ обусловливаться и

наличностью въ нихъ небольшихъ количествъ очень мало измѣненныхъ бациллъ. Pfeiffer доказалъ, что впрыскиваніями даже чрезвычайно малыхъ количествъ убитыхъ бациллъ, при которыхъ совершенно не наблюдается никакой видимой реакціи организма, можно вызвать у животныхъ появленіе въ кровяной сывороткѣ специфическихъ антитѣлъ (бактеріолизины, агглютинины и пр.) Въ этомъ и заключается, главнымъ образомъ, причина того, что методъ не обратилъ на себя должнаго вниманія. Между тѣмъ попытки получить изъ тѣлъ бактерій вещества съ характеромъ антигеновъ другимъ путемъ не дали положительнаго результата.

Nicolle (158) нашелъ, что осторожное впрыскиваніе животнымъ эфирно-алкогольной вытяжки изъ тифозныхъ палочекъ вызываетъ появленіе въ ихъ кровяной сывороткѣ агглютининовъ. Pick (159) извлеченіемъ тифозныхъ бактерій алкоголемъ получилъ вещество, которое при смѣшиваніи съ иммунной тифозной сывороткой «давало очень обильный осадокъ», но которое при впрыскиваніи животнымъ не вызывало образованія въ ихъ организмѣ специфическихъ антитѣлъ. Levaditi и Mutermilch (160) нашли, что холерный антигенъ растворимъ въ 85° спирту и не растворяется въ абсолютномъ, и на этомъ основаніи пришли къ заключенію о близкомъ родствѣ его съ липоидами. Однако, Winterberg (161) по отношенію къ разводкамъ тифозной палочки показалъ, что только остатокъ послѣ извлеченія ихъ алкоголемъ обладаетъ антигенными свойствами, а Prausnitz (162) (въ лабораторіи Pfeiffer'а) нашелъ, что выводы Levaditi и Mutermilch'а основаны на неточности наблюденія: при тщательномъ отдѣленіи бактерій отъ экстрактовъ послѣдніе не обнаруживаютъ антигенныхъ свойствъ.

IX.

На основаніи существующихъ литературныхъ данныхъ слѣдуетъ признать, что ядъ тифозныхъ бациллъ и холерныхъ

вибріоновъ безусловно отличается отъ ядовъ дифтерійной и столбнячной палочекъ, какъ по своему происхожденію, такъ и по свойствамъ. Однако они не даютъ отвѣта на вопросъ, въ какой мѣрѣ интрабациллярные яды (эндотоксины) можно отождествлять съ бѣлковыми веществами бактеріальной клѣтки и можно ли смотрѣть на раствореніе въ организмѣ бактерій при брюшномъ тифѣ и азіатской холерѣ, какъ на главную или даже единственную причину интоксикаціи при этихъ заболѣваніяхъ.

Большая часть опытовъ, создавшихъ основу ученія объ эндотоксинахъ, произведена была или съ неразрушенными тѣлами бактерій или съ препаратами, которые помимо бѣлковыхъ веществъ тѣлъ бактерій содержали еще большую примѣсь питательной среды и продуктовъ жизненнаго обмѣна микробовъ. Поэтому они не могли также установить, выдѣляетъ ли брюшно-тифозная палочка и холерный вибріонъ, съ которыми, главнымъ образомъ, и производились эти опыты, токсинъ, подобно дифтерійнымъ бациллам, или же ихъ дѣйствіе всецѣло зависитъ отъ эндотоксиновъ. Только при наличности способа отдѣленія эндотоксина отъ находящихся въ смѣси съ нимъ веществъ можно было бы экспериментальнымъ изученіемъ его дѣйствія освѣтить этотъ вопросъ, столь важный для пониманія патогенеза многихъ инфекціонныхъ заболѣваній.

Настоящая работа и имѣетъ цѣлью выяснить, поскольку бѣлковыя вещества, извлекаемыя изъ тѣлъ бактерій химическимъ путемъ, могутъ считаться эндотоксинами, т. е. поскольку ими обусловливаются наблюдаемыя при инфекціяхъ болѣзненныя явленія и патолого-анатомическія измѣненія, а также въ какой степени отъ нихъ зависятъ и тѣ измѣненія въ организмѣ, которыя обнаруживаются появленіемъ въ кровяной сывороткѣ специфическихъ антитѣлъ. Этотъ вопросъ помимо выдающагося теоретическаго интереса въ настоящее время имѣетъ еще и большое практическое значеніе, въ особенности послѣ того, какъ рядомъ экспериментальныхъ изслѣдованій и клиническихъ наблюденій была установлена относительная безполезность попытокъ полученія для большинства инфекціонныхъ заболѣваній лечебныхъ специфическихъ сыворотокъ, годныхъ для практическаго примѣненія, а громадный статистическій матеріалъ указалъ на важное значеніе въ этихъ случаяхъ предохранительныхъ прививокъ. И весьма многія изъ вышеприведенныхъ попытокъ извлеченія изъ бактерій специфически дѣйствующихъ составныхъ частей ихъ тѣлъ были произведены съ исключительной цѣлью получить легко дозируемое стойкое вещество, съ вполнѣ опредѣленнымъ дѣйствіемъ, которымъ можно было бы пользоваться для предохранительныхъ прививокъ.

Наибольшій интересъ въ этомъ смыслѣ представляетъ изслѣдованіе тѣхъ патогенныхъ микроорганизовъ, въ культурахъ которыхъ при всевозможныхъ условіяхъ не удалось съ безусловной достовѣрностью обнаружить присутствія растворимыхъ токсиновъ, выдѣляемыхъ путемъ секреціи, и токсическое дѣйствіе которыхъ зависитъ, повидимому, исключительно отъ интрабациллярныхъ веществъ. Типичнымъ представителемъ такого рода микробовъ является брюшно-тифозная палочка, изслѣдованію которой въ вышеупомянутомъ направленіи и посвящена наша работа.

При извлеченіи изъ тѣлъ тифозныхъ бактерій бѣлковыхъ веществъ мы примѣнили способъ, предложенный для этой цѣли проф. Н. П. Кравковымъ, преимущества котораго, помимо его простоты и удобства, заключаются еще въ томъ, что онъ даетъ возможность наиболѣе полнаго выдѣленія бактеріальныхъ бѣлковъ въ чистомъ видѣ. Кромѣ этого, по сравненію съ другими существующими методами, онъ полнѣе обезпечиваетъ чистоту получаемаго препарата отъ примѣси какъ неразрушенныхъ бактерій, такъ и продуктовъ ихъ жизненнаго обмѣна.

Извлекаемыя по этому методу вещества по своему химическому составу принадлежатъ къ разряду нуклеопротеидовъ. Для ихъ полученія проф. Н. П. Кравковъ рекомендуетъ

пользоваться бульонными разводками бактерій. Но обыкновенный питательный бульонъ очень часто содержитъ нуклеины, источникомъ которыхъ является служащій для его приготовленія пептонъ Witte. Эти нуклеины, выдѣляясь вмѣстѣ съ нуклеопротеидомъ бактерій, загрязняютъ послѣдній. Чтобы избѣжать такой примѣси мы, по совѣту проф. Н. П. Кравкова, при приготовленіи питательнаго бульона пользовались не пептономъ Witte, а пептономъ, полученнымъ изъ яичнаго альбумина. Такой бульонъ совершенно не содержитъ нуклеиновъ и не даетъ осадка при подкисленіи его уксусной кислотой.

Тифозная культура, служившая для извлеченія нуклеопротеида, была выдѣлена нами изъ крови больного съ очень тяжелой формой брюшного тифа въ началѣ второй недѣли болѣзни. Кровь при соблюденіи всѣхъ асептическихъ предосторожностей была взята изъ вены локтевого сгиба въ количествѣ 5 куб. снт. и затѣмъ распредѣлена въ трехъ пробиркахъ, содержавшихъ по 5 куб. снт. стерилизованной чистой бычачьей желчи. Послѣ 24-хъ часоваго пребыванія засѣянныхъ кровью пробирокъ въ термостатѣ при 37° С. изъ каждой изъ нихъ былъ сдѣланъ посѣвъ на пластинки со средою Drigalski-Conradi. На слѣдующій день на всѣхъ пластинкахъ были обнаружены въ довольно значительномъ числѣ типичныя синія колоніи, которыя, какъ обнаружилось при микроскопическомъ изслѣдованіи, состояли изъ короткихъ палочекъ съ закругленными концами. Палочки при изслѣдованіи въ висячей каплѣ обнаруживали очень оживленную подвижность. Онѣ легко окрашивались всѣми анилиновыми красками и обезцвѣчивались по Gram'y. На агаровыхъ пластинкахъ выдѣленная нами палочка росла въ видѣ синеватыхъ просвѣчивающихъ круглыхъ колоній, на бульонѣ давала раномѣрную муть, на картофелѣ образовывала тонкую, нѣжную, необнаруживаемую невооруженнымъ глазомъ пленку, не вызывала свертыванія молока, броженія винограднаго сахара и давала типичный для бациллы Eberth'a ростъ на другихъ питательныхъ средахъ, обычно

примѣняемыхъ для дифференцированія ее отъ морфологически сходныхъ съ нею видовъ бактерій. Она агглютинировалась иммунной тифозной сывороткой Института Экспериментальной Медицины при разведеніи послѣдней 1:40.000 и не агглютинировалась совершенно паратифозными сыворотками А и Б. Такимъ образомъ, какъ по морфологическимъ признакамъ, такъ и по біологическимъ особенностямъ, выдѣленная нами палочка должна быть признана брюшно-тифозной.

Для полученія нуклеопротеида мы употребляли двухнедѣльныя разводки брюшно-тифозной палочки въ колбахъ, содержавшихъ 1—1,5 литра питательнаго бульона. Чистота культуръ предварительно провѣрялась какъ микроскопически, такъ и посѣвами на пластинки.

Самое извлеченіе изъ бактерій нуклеопротеида ихъ тѣлъ въ способѣ проф. Н. П. Кравкова достигается слѣдующимъ образомъ.

Къ бульонной разводкѣ бактерій при обыкновенной температурѣ прибавляется небольшое количество насыщеннаго раствора нейтральной уксусно-кислой мѣди, и жидкость взбалтывается; послѣ этого она осторожно переливается въ большой химическій стаканъ (вмѣстимостью 2—3 литра) и здѣсь къ ней, при постоянномъ размѣшиваніи стекляной палочкой, прибавляется понемногу 20% растворъ ѣдкаго натра; попеременнымъ прибавленіемъ уксусно-кислой мѣди и ѣдкаго натра стараются получить хорошо осѣдающій при стояніи осадокъ, надъ которымъ получается совершенно прозрачная жидкость, постепенно пріобрѣтающая очень рѣзкую фіолетовую окраску (біуретовая реакція). Послѣ того какъ осадокъ хорошо отстоится и растворъ надъ нимъ сдѣлается совершенно прозрачнымъ, обыкновенно только на слѣдующій день, жидкость осторожно сливается и фильтруется черезъ смоченный фильтръ. Къ оставшемуся на днѣ стакана осадку приливается опредѣленное количество воды и растворъ ѣдкаго натра и опять даютъ ему отстояться, послѣ чего растворъ съ осадка снова

сливается и фильтруется вмѣстѣ съ предыдущимъ растворомъ. Такая обработка осадка уксусно-кислой мѣдью и щелочью продолжается до тѣхъ поръ, пока жидкость надъ нимъ не потеряетъ фіолетовой окраски, что служитъ указаніемъ на полное извлеченіе изъ бактерій бѣлковыхъ веществъ. Этотъ осадокъ состоитъ изъ водной окиси мѣди и мѣдныхъ соединеній бѣлковъ бульона и различныхъ составныхъ частей тѣла микробовъ. Водная окись мѣди, образующаяся при приливаніи къ раствору ѣдкаго натра, механически способствуетъ болѣе совершенному осѣданію микробовъ. Въ растворъ надъ осадкомъ переходятъ бѣлковыя вещества бактеріальной клѣтки.

Слитая съ осадка фіолетоваго цвѣта жидкость, освобожденная фильтрованіемъ отъ нерастворимыхъ частицъ, подвергается дальнѣйшей обработкѣ для выдѣленія изъ нея бактеріальныхъ бѣлковъ. При осредненіи и подкисленіи разведенной уксусной кислотой изъ нея выпадаетъ обильный хлопчатый осадокъ. Такъ какъ самъ по себѣ бульонъ не даетъ осадка отъ прибавленія къ нему уксусной кислоты, то получаемыя въ осадкѣ вещества могутъ происходить только изъ бактерій. Осадокъ этотъ тщательно отмывается отъ мѣди промываніемъ водой и разведенной уксусной кислотой; полное удаленіе мѣди изъ осадка обнаруживается тѣмъ, что промывная жидкость становится совершенно безцвѣтной. Послѣ этого осадокъ отмывается отъ уксусной кислоты дестиллированной водой. Для болѣе основательнаго очищенія полученное вещество еще разъ растворяется прибавленіемъ разведеннаго раствора ѣдкаго натра, растворъ фильтруется и затѣмъ вновь осаждается уксусной кислотой. Осадокъ снова тщательно отмывается декантаціей отъ уксусной кислоты. Послѣ этого онъ промывается сначала слабымъ, затѣмъ крѣпкимъ спиртомъ и отъ спирта отфильтровывается; на фильтрѣ осадокъ промывается сначала 96° спиртомъ, затѣмъ абсолютнымъ и, наконецъ, эфиромъ. Послѣ промыванія эфиромъ осадокъ отжимается между листами фильтрованной бумаги и осторожно растирается въ ступкѣ

до полнаго испаренія эфира и образованія тонкаго сухого порошка.

Получаемое въ результатѣ такой обработки вещество, имѣющее видъ чрезвычайно тонкаго желтовато-бураго порошка, нерастворимо въ водѣ и разведенныхъ кислотахъ, легко растворяется въ слабыхъ щелочахъ и крѣпкихъ кислотахъ и выпадаетъ изъ этихъ растворовъ при ихъ нейтрализаціи. При его сгораніи образуется запахъ жженнаго рога. Оно даетъ біуретовую и другія бѣлковыя реакціи.

Химическій составъ бѣлковыхъ веществъ, получаемыхъ изъ тѣлъ бактерій по способу проф. Н. П. Кравкова, изучался какъ самимъ проф. Н. П. Кравковымъ, такъ и его ученикомъ К. С. Ивановымъ. (172). Произведенный ими химическій анализъ обнаружилъ довольно значительное содержаніе въ нихъ фосфора, количество котораго въ веществахъ, полученныхъ изъ различныхъ микроорганизмовъ, колебалось между 0,75% и 2, 25%, при содержаніи азота, колебавшемся между 15,19% и 16,5%, вычисленными на беззольное вещество; при перевариваніи его желудочнымъ сокомъ въ остаткѣ получалось вещество съ характеромъ нуклеина. Такимъ образомъ, оказалось, что какъ по составу, такъ и по своимъ свойствамъ получаемое по этому способу вещество должно быть отнесено къ разряду нуклеопротеидовъ.

По изслѣдованіямъ проф. Кравкова, элементарный составъ бактеріальныхъ нуклеопротеидовъ оказался сходнымъ съ составомъ другихъ извѣстныхъ нуклеопротеидовъ. Для иллюстраціи этого я приведу цифры элементарнаго состава нуклеопротеида синегнойной палочки, которыя я заимствую изъ работы проф. Н. П. Кравкова:

C—52,73; H—6,91; N—16,50; P—2,11, S—1,00; O—20,75.

Золы нуклеопротеидъ синегнойной палочки содержалъ 2,25%.

Химическій анализъ вещества, полученнаго нами изъ тифозныхъ бациллъ, обнаружилъ въ немъ: азота 14%, фосфора 0,5%. Такимъ образомъ, какъ по содержанію

азота и фосфора, такъ и по способу полученія это вещество также должно быть отнесено къ разряду нуклеопротеидовъ.

X.

Прежде всего мы занялись подробнымъ наблюденіемъ и изученіемъ тѣхъ болѣзненныхъ явленій, которыя обнаруживаются у животныхъ при парентеральномъ введеніи имъ полученнаго нами нуклеопротеида. Одновременно также, постепенно увеличивая количество вводимаго вещества, мы пытались установить величину его минимальной смертельной дозы для кролика—животнаго, на которомъ были произведены всѣ наши изслѣдованія. Первые же опыты показали, что нуклеопротеидъ тифозныхъ бациллъ производитъ на кроликовъ рѣзко выраженное токсическое дѣйствіе. Картина болѣзненныхъ явленій въ наиболѣе существенныхъ своихъ чертахъ проявляется одинаково при различныхъ способахъ введенія яда: подъ кожу, въ вену или въ полость брюшины. Опредѣленіе минимальной смертельной дозы нуклеопротеида при разнообразныхъ способахъ введенія особенно задруднялось индивидуально-различнымъ отношеніемъ къ нему отдѣльныхъ кроликовъ. Въ то время какъ одни изъ нихъ чрезвычайно быстро погибали при очень бурныхъ явленіяхъ отъ внутривеннаго введенія 1—2 миллигр. нуклеопротеида, другіе безъ особенно тяжелыхъ симптомовъ переносили въ десять разъ большія его количества. Причина такого явленія для насъ осталась не совсѣмъ ясной, такъ какъ мы не могли установить какого-либо постояннаго соотношенія между повышенной чувствительностью нѣкоторыхъ животныхъ къ яду и ихъ вѣсомъ или возрастомъ. Однако, нельзя не отмѣтить, что при опытахъ иммунизаціи погибали отъ незначительныхъ дозъ только взрослые кролики, между тѣмъ какъ молодые довольно легко переносили отравленіе. Это обстоятельство заставляетъ предполагать меньшую въ нѣкоторой степени чувствительность къ яду молодыхъ животныхъ, но оно не объясняетъ причины послѣдней.

Растворъ нуклеопротеида употреблялся лишь свѣже-приготовленный; для этой цѣли къ опредѣленному количеству нуклеопротеида, точно отвѣшенному въ маленькомъ стерилизованномъ стаканчикѣ, при соблюденіи всѣхъ асептическихъ предосторожностей, прибавлялось небольшое количество стерилизованнаго физіологическаго раствора поваренной соли и нѣсколько капель (отъ 2—10, смотря по количеству нуклеопротеида) $^1/_2$ нормальнаго раствора ѣдкаго натра. Послѣ растворенія нуклеопротеида жидкость прибавленіемъ физіологическаго раствора поваренной соли доводилась до опредѣленнаго, желаемаго объема; при всѣхъ опытахъ мы старались вводить нуклеопротеидъ въ растворѣ одной и той же концентраціи.

Для опытовъ брались совершенно здоровыя хорошо упитанныя животныя различнаго вѣса и возраста. Передъ каждымъ впрыскиваніемъ животныя взвѣшивались и у нихъ измѣрялась температура (in recto). Послѣ введенія нуклеопротеида температура въ первый день измѣрялась каждый часъ или въ крайнемъ случаѣ каждые два часа. Въ слѣдующіе дни температура измѣрялась 2—3 раза въ день.

Прежде всего будутъ приведены опыты, въ которыхъ растворъ нуклеопротеида вводился животнымъ подъ кожу. Впрыскиваніе производилось подъ кожу живота или боковой поверхности туловища.

I кроликъ. Вѣсъ 1420 гр. Т°. 38,1°.

19/II 1911. Въ 2 часа дня впрыснуто подъ кожу живота 0,2 нуклеопротеида. Тотчасъ послѣ впрыскиванія кроликъ очень возбужденъ: бѣгаетъ, пищитъ становится на заднія лапки; вслѣдъ за этимъ угнетеніе.

3 часа	37,5°	сидитъ въ углу клѣтки, дыханіе учащено.
4 „	37,9°.	
5 „	38,5°.	
6 „	39,1°	небольшой поносъ; испражненія полужидкія.

7 ч. 39,4° поносъ сильнѣе; испражненія совершенно жидкія.
8 „ 40,5° сидитъ въ углу клѣтки съ опущенной головой.
20/II. 9 ч. утра 34,9° лежитъ на боку; безучастно относится къ различнымъ раздраженіямъ. Довольно рѣзкая одышка.

Въ 10 ч. утра судороги и смерть.

При вскрытіи на мѣстѣ впрыскиванія незначительная отечность подкожной клѣтчатки. Кишечныя петли гиперемированы и переполнены жидкимъ содержимымъ. Пейеровы бляшки нѣсколько увеличены. Правая половина сердца растянута кровью, лѣвая половина сокращена.

II кроликъ. Вѣсъ 1690 гр. Т°. 38,7°.

25/II 1911. Впрыснуто подъ кожу въ 2 ч. дня 0,1 нуклеопротеида. Тотчасъ послѣ впрыскиванія отмѣчалось такое же возбужденіе, какъ и у I кролика, которое, по всей вѣроятности, зависѣло отъ боли на мѣстѣ впрыскиванія.

3 ч. 39,5° нѣкоторое безпокойство, очень боязливъ, дрожитъ.
4 „ 38,3°.
5 „ 38,0° кроликъ присмирѣлъ, движенія неувѣренныя, пошатывается.
6 „ 37,9° сидитъ въ углу клѣтки съ опущенной головой и ушами; поносъ.
7 „ 37,2° рѣзкій поносъ.
8 „ 35,4° лежитъ на боку, на раздраженія реагируетъ очень вяло.

Ночью погибъ. При вскрытіи гиперемія и довольно значительная отечность подкожной клѣтчатки на мѣстѣ впрыскиванія. Рѣзкая гиперемія органовъ брюшной полости. Петли кишокъ переполнены жидкимъ слизистымъ содержимымъ. Твердаго кала нѣтъ также и въ прямой кишкѣ.

III кроликъ. Вѣсъ 1310 гр. Т°. 38,9°.

24/III 1911. Въ 11 час. дня впрыснуто подъ кожу 0,1 нуклеопротеида. Послѣ короткаго періода возбужденія, зависѣвшаго, по всей вѣроятности, отъ боли вслѣдствіе мѣстнаго раздраженія кроликъ совершенно оправился. Температура послѣ впрыскиванія немного повысилась и затѣмъ въ теченіе двухъ дней опять пришла къ нормѣ. Образовавшійся на мѣстѣ впрыскиванія небольшой инфильтратъ черезъ нѣсколько дней совершенно разсосался.

1 ч. 39,6°.
3 „ 39,8°.
5 „ 40,1°.
7 „ 40,0°.
9 „ 40,6°.
25/III. 9 „ утра 40,3°. 8 ч. веч. 39,8°.
26/III. 9 „ „ 39,5°. 8 „ „ 39,7°.
27/III. 39,2°.

IV кроликъ. Вѣсъ 1835 гр. Т°. 38,6°.

29/III 1911. Въ 12 ч. дня впрыснуто подъ кожу живота 0,2 нуклеопротеида. Тотчасъ послѣ впрыскиванія тѣ же явленія, что и у предыдущихъ, затѣмъ рѣзкое угнетеніе.

Т. 2 ч. 37,9 сильная одышка, сидитъ неподвижно въ углу клѣтки.
4 „ 37,7 дыханіе ускорено, небольшой поносъ.
6 „ 36,8 передвигается съ трудомъ, поносъ прекратился.
8 „ 35,3 сидитъ въ углу съ опущенной головой и ушами.
30/III. 9 „ 35,8 лежитъ на боку; на внѣшнія раздраженія реагируетъ вяло.
12 „ 36,2.
4 „ 35,6.
8 „ 35,0 лежитъ на боку, на внѣшнія раздраженія не реагируетъ, дыханіе очень ускорено.

31/III. Утромъ найденъ въ клѣткѣ мертвымъ въ состояніи сильнаго трупнаго окоченѣнія. При вскрытіи на мѣстѣ впрыскиванія только гиперемія и отекъ подкожной клѣтчатки. Печень съ желтоватымъ оттѣнкомъ. Въ кишкахъ особыхъ измѣненій не обнаружено; содержимое ихъ нормальнаго цвѣта и консистенціи.

V кроликъ. Вѣсъ 1080 гр. Т°. 38,9°.

26/IV 1911. Въ 12 ч. дня подъ кожу живота впрыснуто 0,05 нуклеопротеида. Вскорѣ послѣ впрыскиванія кроликъ сдѣлался очень вялымъ; на слѣдующій день оправился. На мѣстѣ впрыскиванія образовался небольшой инфильтратъ, который черезъ нѣсколько дней исчезъ.

	2 ч.	39,5°.	
	4 „	39,8°	очень боязливъ; дрожитъ; небольшая одышка.
	6 „	39,7°.	
	8 „	40,1°.	
27/IV.	10 „ у.	39,9°.	
	3 „ дня	39,4°.	
	8 „	39,7°.	
28/IV.	10 „	39,3°.	

VI кроликъ. Вѣсъ 1470 гр. Т°. 39,1°.

27/IV 1911. Въ 12 ч. дня впрыснуто подъ кожу 0,06 нуклеопротеида. Особыхъ измѣненій въ состояніи кролика послѣ впрыскиванія не наблюдалось.

Т.°	2 ч. дня	39,4°.	
	4 „	39,7°.	
	6 „	39,7°.	
	8 „	39,5°.	
28/IV.	10 „ утра	39,4°.	
	8 „ веч.	39,3°	оправился совершенно.

VII кроликъ. Вѣсъ 2100 гр. Т°. 39,1°.

29/IV 1911. Въ 12 ч. дня впрыснуто подъ кожу 0,15 нуклеопротеида.

1 ч. дня	37,7°	кроликъ очень вялъ; медленно реагируетъ на раздраженія.
3 „	37,4°	дыханіе ускорено.
5 „	38,4°	кроликъ нѣсколько живѣе; ѣстъ.
7 „	38,9°.	
9 „	39,9°.	
30/IV. 9 „ у.	39,5°.	
8 „ в.	39,4°.	
1/v. 9 „ у.	39,3°	оправился.

VIII кроликъ. Вѣсъ 1940 гр. Т°. 38,3°.

4/v 1911. Впрыснуто подъ кожу живота 0,06 нуклеопротеида. Послѣ впрыскиванія сначала незначительное возбужденіе, которое затѣмъ смѣнилось вялостью. Черезъ 2 часа послѣ впрыскиванія поносъ; испражненія вначалѣ кашицеобразной, затѣмъ жидкой консистенціи.

2 ч.	39,7°	нѣсколько возбужденъ, пугливъ, дрожитъ, одышка.
4 „	40,1°	небольшой поносъ, испражненія жидкія.
6 „	38,3°.	
8 „	36,1°	сидитъ неподвижно въ углу клѣтки; довольно сильная одышка.

5/v. Утромъ найденъ въ клѣткѣ мертвымъ въ состояніи сильнаго трупнаго окоченѣнія.

При вскрытіи рѣзкая гиперемія и отекъ подкожной клѣтчатки на мѣстѣ впрыскиванія. Значительная гиперемія органовъ брюшной полости; петли кишокъ растянуты и переполнены слизистымъ содержимымъ.

Прямая кишка не содержитъ твердаго кала. Сердце рѣзко сокращено, особенно лѣвая половина.

IX кроликъ. Вѣсъ 1730 гр. Т°. 39.1.°.

29/IX 1911. Въ 12 ч. дня подъ кожу живота впрыснуто 0,2 нуклеопротеида.

	2 ч.	39,0°	нѣкоторое безпокойство; небольшая одышка
	4 „	39,6	
	6 „	39,5	
	8 „	39,5	
30/XI	9 „	39,3	
	3 „	39,4	
	4 „	39,7	
1/x.	9 „	39,3	совершенно оправился. Образовавшійся на мѣстѣ впрыскиванія небольшой инфильтратъ позже совершенно разсосался.

X кроликъ. Вѣсъ 1380 гр. Т°. 38,9°.

12/x. 1911. Подъ кожу впрыснуто 0,2 неуклеопротеида

Т°.	2 ч. дня	37,7°	вялость, одышка; небольшой поносъ.
	4 „	36,9°	поносъ; испражненія жидкія.
	6 „	37,1°	при передвиженіи пошатывается.
	8 „	36,5°	лежитъ на боку, сильная одышка.

НБ ХНМУ

13/x. 9 ч. 39,5° довольно оживленъ, ѣстъ поноса нѣтъ.
2 ч. 39,4°
8 ч. 39,7°
14/x. 9 ч. 39,4°. Оправился совершенно.

XI кроликъ. Вѣсъ 1440 гр. Т°. 38,2°.

17/x. 1911. Въ 10 час. утра впрыснуто подъ кожу 0,3 нуклеопротеида. Тотчасъ послѣ впрыскиванія очень рѣзкое возбужденіе: кроликъ пищитъ, бѣгаетъ, становится на заднія лапки.
11 ч. 39,3°. кроликъ присмирѣлъ; замѣтна небольшая одышка.
12 ч. 38,0°. сидитъ въ углу неподвижно съ опущенной головой; рѣзкая одышка.
1 ч. 37,1°. небольшой поносъ; движенія неувѣренныя.
2 ч. 36,5° очень вялъ, передвигается съ трудомъ.
3 ч. 36,2° поносъ.
4 ч. 35,9°.
4½ ч. судороги и смерть.

При вскрытіи довольно значительная гиперемія подкожной клѣтчатки на мѣстѣ впрыскиванія. Органы брюшной полости также рѣзко гиперемированы. Петли кишокъ растянуты жидкимъ буроватаго цвѣта слизистымъ содержимымъ.

XII кроликъ. Вѣсъ 2010 гр. Т°. 38,3°.

17/x 1911. Въ 10 ч. утра подъ кожу живота впрыснуто 0,4 нуклеопротеида.
11 ч. 39,3° безпокойство; кроликъ очень пугливъ.
12 ч. 39,4° дыханіе ускорено, кроликъ менѣе подвиженъ.
1 ч. 38,9° кроликъ присмирѣлъ, сидитъ въ углу неподвижно;
2 ч. 38,3° незначительный поносъ, калъ тѣстоватый.
3 ч. 37,4° поносъ; жицкія испражненія.

4 ч. 37,7° сидитъ въ углу съ опущенной головой и ушами; одышка, поносъ.
5 ч. 36,9°
6 ч. 37,0° лежитъ на боку.
7 ч. 37,3°
8 ч. 35,6° лежитъ на боку; очень вялъ; не реагируетъ на раздраженія. Ночью погибъ. При вскрытіи найдены такія же измѣненія какъ и въ предыдущемъ случаѣ.

XIII кроликъ. Вѣсъ 1820 гр. Т°. 38,7°.

5/xi. Впрыснуто подъ кожу 0,3 нуклеопротеида въ 12 ч. дня.
1 ч. 38,9° нѣкоторое безпокойство.
2 ч. 39,1°
3 ч. 39,1° ускоренное дыханіе.
4 ч. 38,9°
5 ч. 39,6°
6 ч. 39,9°
7 ч. 39,7°
8 ч. 40,1° сидитъ въ углу клѣтки, дрожитъ.
6/xi 9 ч. 40,3° сидитъ съ опущенной головой и ушами.
2 ч. 37,8°
6 ч. 36,7°
8 ч. 36,9° лежитъ на боку, рѣзкая одышка.

Ночью погибъ. При вскрытіи обнаружена рѣзкая гиперемія подкожной клѣтчатки на мѣстѣ впрыскиванія. Отмѣчается полнокровіе органовъ брюшной полости. Кишечникъ безъ измѣненій

XIV кроликъ. Вѣсъ 1490 гр. Т°. 38,0°.

7/xi 1911. Въ 11 час. утра впрыснуто подъ кожу 0,3 нуклеопротеида.
12 ч. 39,1° безпокоенъ, дрожитъ.
1 ч. 38,7° небольшая одышка.
2 ч. 38,7°
3 ч. 38,3°
4 ч. 39,1°
5 ч. 39,7°

6 ч. 39,0° сидитъ въ углу съ опущенной головой.

7 ч. 38,1°

8 ч. 37,4°

Ночью погибъ. При вскрытіи тѣ же измѣненія, что и у предыдущаго.

Изъ только что приведенныхъ опытовъ видно, что нуклеопротеидъ тифозныхъ бациллъ обладаетъ по отношенію къ кроликамъ очень рѣзко выраженнымъ токсическимъ дѣйствіемъ и при подкожномъ введеніи въ количествѣ 10—15 снтгр. на килограммъ вѣса уже вызываетъ смертельное ихъ отравленіе. Однако, въ нѣкоторыхъ случаяхъ такое же дѣйствіе обнаруживаютъ въ нѣсколько разъ меньшія количества нуклеопротеида; съ другой стороны и большія количества его при подкожномъ введеніи не во всѣхъ случаяхъ вызываютъ смерть животныхъ. Въ нашихъ опытахъ нѣкоторые кролики погибали отъ впрыскиванія подъ кожу 0,05 гр. вещества, другіе же довольно легко переносили въ четыре раза большія дозы.

Что касается наблюдавшихся при отравленіи болѣзненныхъ явленій, то въ наиболѣе существенныхъ чертахъ они были совершенно одинаковы у всѣхъ животныхъ. Тѣ рѣзкія явленія возбужденія, которыя отмѣчались во многихъ случаяхъ непосредственно послѣ впрыскиванія нуклеопротеида и выражались сильнымъ безпокойствомъ и пискомъ животныхъ, повидимому, вызывались болью вслѣдствіе раздраженія на мѣстѣ впрыскиванія; обыкновенно они очень скоро проходили и замѣнялись прогрессивно нараставшей слабостью и угнетеніемъ.

Наиболѣе характерныя измѣненія наблюдались со стороны теплорегуляціи организма. При несмертельномъ отравленіи обычно отмѣчалось незначительное повышеніе температуры; въ нѣкоторыхъ случаяхъ повышенная температура держалась два, три дня и затѣмъ только постепенно она приходила къ нормѣ; во многихъ случаяхъ температура оказывалась нормальной уже на слѣдующій день. Иногда вслѣдъ за впрыскиваніемъ

нуклеопротеида температура незначительно понижалась, черезъ нѣсколько часовъ поднималась выше нормы, въ теченіе нѣкотораго времени держалась на этомъ уровнѣ и затѣмъ постепенно приходила къ нормѣ. Въ случаяхъ смертельнаго отравленія вслѣдъ за незначительнымъ повышеніемъ температуры обыкновенно наблюдалось быстрое и рѣзкое ея паденіе, и животныя погибали при явленіяхъ коллапса и прогрессирующаго охлажденія.

Изъ другихъ болѣзненныхъ явленій у животныхъ замѣчались: одышка, вялость и отсутствіе аппетита; потеря въ вѣсѣ у выздоровѣвшихъ животныхъ въ нѣкоторыхъ случаяхъ была очень значительной. Въ рядѣ случаевъ, въ особенности же въ случаяхъ, окончившихся смертью, у животныхъ наблюдался поносъ, часто очень рѣзко выраженный. Смерти животныхъ иногда предшествовали судороги.

У выздоровѣвшихъ животныхъ на мѣстѣ впрыскиванія развивался инфильтратъ, который въ благопріятныхъ случаяхъ довольно скоро разсасывался.

Болѣе бурно протекали и болѣе рѣзко обрисовывались болѣзненныя явленія въ нижеописываемыхъ опытахъ при введеніи раствора нуклеопротеида въ полость брюшины и въ вену. Обычно впрыскиваніе производилось въ одну изъ краевыхъ венъ уха.

XV кроликъ. Вѣсъ 1550 гр. Т.° 38,1°.

1/III 1911. Въ 12 ч. дня впрыснуто въ полость брюшины 0,1 нуклеопротеида. Тотчасъ послѣ впрыскиванія кроликъ обнаруживаетъ нѣкоторое безпокойство, ложится то на бокъ, то на животъ, ползаетъ на животѣ. Это состояніе вскорѣ переходитъ въ угнетеніе.

1 ч. 39,1° кроликъ сидитъ въ углу съ опущенной головой и ушами, дрожитъ.

2 ч. 41,7° очень рѣзкая одышка, поносъ.

	3 ч.	35,2°	рѣзкій поносъ, кроликъ лежитъ на боку, очень вяло реагируетъ на раздраженія.
	3½ ч.		судороги и смерть.

При вскрытіи очень рѣзкая гиперемія брюшины. Петли тонкихъ кишокъ сильно растянуты жидкимъ слизистымъ содержимымъ. Въ прямой кишкѣ также нѣтъ плотныхъ каловыхъ массъ. Пейеровы бляшки представляются набухшими.

XVI кроликъ. Вѣсъ 1370 гр. Т.° 32,2°.

3/III. 1911. Въ 12 ч. дня въ полости брюшины впрыснуто 0,12 нуклеопротеида

	1 ч.	36,0°	рѣзкая одышка, сидитъ въ углу съ опущенной головой.
	2 ч.	35,2°	поносъ небольшой.
	3 ч.	35,0°	
	4 ч.	34,7°	поноса нѣтъ, дыханіе значительно ускорено.
	5 ч.	35,2°	
	6 ч.	35,1°	
	7 ч.	35,6°	
	8 ч.	35,6°	
4/III.	9 ч. у	37,7°	очень вялъ, не ѣстъ, лежитъ на боку въ углу клѣтки.
	2 ч. дня	36,5°	
	8 ч. веч.	35,8°	лежитъ на боку, на раздраженія не реагируетъ. Ночью погибъ.

При вскрытіи рѣзкая гиперемія брюшины и тонкія фибринозныя пленки на ней. Кишки вздуты. Въ прямой кишкѣ твердый калъ.

XVII кроликъ. Вѣсъ 1260 гр. Т.° 39,1°.

5/II. 1911. Въ 12 ч. впрыснуто въ полость брюшины 0,05 нуклеопротеида. Послѣ впрыскиванія наблюдались тѣ же явленія, что и въ предыдущихъ случаяхъ: кроликъ ложится то на бокъ, то на животъ, ползаетъ на животѣ, пищитъ.

	1 ч.	40,0°	небольшая одышка, дрожитъ.

	2 ч.	40,7°	
	3 ч.	40,5°	сидитъ въ углу, неподвиженъ, не ѣстъ.
	4 ч.	40,3°	
	5 ч.	40,0°	
	6 ч.	40,4°	
	7 ч.	40,0°	
	8 ч.	39,7°	
6/III. 1911.	10 ч. у.	39,9°	нѣкоторая вялость; ѣстъ мало.
	8 ч. в.	39,4°	
7/III.	10 ч.	39,3°	оправился совершенно. Вѣсъ 1200 гр.

XVIII кроликъ. Вѣсъ 1320 гр. Т.° 38,4°.

6/III. 1911. Въ 11 ч. дня впрыснуто въ полость брюшины 0,1 нуклепротеида.

	1 ч.	37,2°	дыханіе ускорено, сидитъ неподвижно въ углу.
	3 ч.	34,2°	
	5 ч.	35,7°	
	7 ч.	36,9°	
7/III. 1911.	9 ч. у.	37,3°	
	8 ч. в.	39,4°	
8/III.	9 ч. у.	39,6°	
	7 ч. в.	39,5°.	Вѣсъ 1240 гр. оправился.

XIX кроликъ. Вѣсъ 1640 гр. Т°. 38,9°.

26/IX 1911. Въ 11 ч. впрыснуто въ ушную вену 0,04 нуклеопротеида.

Тотчасъ послѣ впрыскиванія замѣчалось нѣкоторое безпокойство.

	12 ч.	39,2°	слегка возбужденъ, дрожитъ.
	1 ч.	37,5°	небольшая одышка; сидитъ съ опущенной головой и ушами.
	2 ч.	36,7°	дыханіе ускорено; довольно сильный поносъ.
	3 ч.	36,4°	рѣзкій поносъ, уши холодныя.

4 ч.	35,6°	движенія чрезвычайно неувѣренныя, передвигается съ большимъ трудомъ.
5 ч.	34,8°	лежитъ на боку, на раздраженія не реагируетъ.
6 ч.	34,5°	поносъ очень рѣзкій; испражненія совершенно жидкія.
7 ч.	33,6°	
8 ч.	32,7°	лежитъ на боку, дыханіе ускорено.

На слѣдующій день найденъ мертвымъ въ состояніи очень рѣзкаго трупнаго окоченѣнія. При вскрытіи обнаружено рѣзкое полнокровіе органовъ брюшной полости. Петли тонкихъ кишокъ переполнены жидкимъ слизистымъ содержимымъ. Пейеровы бляшки нѣсколько увеличены.

XX кроликъ. Вѣсъ 1020 гр. Т°. 38,2°.

9/xi. 1911. Въ 12 ч. дня впрыснуто въ ушную вену 0,02 нуклеопротеида.

1 ч. дня	36,3°	кроликъ очень вялъ, не въ состояніи двигаться; рѣзкій поносъ.
2 ч.	35,5°	лежитъ на боку; на внѣшнія раздраженія реагируетъ очень вяло; рѣзкій поносъ.
2 ч. 20 м.		судороги и смерть.

При вскрытіи въ полости брюшины небольшое количество прозрачной безцвѣтной жидкости. Брюшина сильно гиперемирована. Петли кишокъ переполнены жидкимъ слизистымъ содержимымъ. Въ другихъ органахъ особыхъ измѣненій не обнаруживается.

XXI кроликъ. Вѣсъ 1680 гр. Т°. 38,2°.

29/x. 1911. Въ 11 ч. дня впрыснуто въ ушную вену 0,01 нуклеопротеида въ 2 куб. снт. физіологическаго раствора. Тотчасъ послѣ впрыскиванія замѣтно нѣкоторое возбужденіе: кроликъ пищитъ, становится на заднія лапки. Минутъ черезъ 10 ложится то на животъ, то на бокъ.

12 ч.	38,2°	кроликъ присмирѣлъ; сидитъ со слегка опущенной головой, дрожитъ.

1 ч.	37,9°	небольшая одышка; поносъ.
2 ч.	37,4°	замѣтно ослабѣлъ; при движеніяхъ пошатывается; поносъ.
3 ч.	36,9°	довольно значительный поносъ; кроликъ сидитъ на одномъ мѣстѣ.
4 ч.	35,7°.	
5 ч.	35,4°.	
6 ч.	35,2°	лежитъ на боку, вяло реагируетъ на внѣшнія раздраженія.
7 ч.	36,1°.	
8 ч.	37,4°.	
30/x. 10 ч.	40,9°	очень вялъ; не ѣстъ; сидитъ неподвижно въ углу клѣтки, дрожитъ.
6 ч. в.	40,5°	довольно значительная одышка.
31/x. 10 ч. у.	35,4°	лежитъ на боку; не реагируетъ на раздраженія.
12 ч.	смерть.	

При вскрытіи найдены такія же измѣненія какъ и у предыдущаго.

XXII кроликъ. Вѣсъ 520 гр. Т°. 39,0°.

2/xi 1911. Въ 12 ч. дня впрыснуто въ ушную вену 0,002 нуклеопротеида. Послѣ впрыскиванія въ теченіе нѣкотораго времени отмѣчалась довольно значительная вялость животнаго. Вскорѣ кроликъ оправился совершенно.

1 ч. дня	39,5°.			
2 „	38,8°.			
3 „	38,2°.			
4 „	38			
6 „	38,3°.			
8 „	38,4°.			
3/xi. 10 „ утра	40,4°.	7 ч. веч.	40,1°.	
4/xi.	39,8°.		39,6°.	
5/xi.	39,1°.		39,3°.	Вѣсъ 490 гр.

XXIII кроликъ. Вѣсъ 600 гр. Т°. 38,9°.

2/XI 1911. Въ 12 ч. дня впрыснуто въ ушную вену 0,004 нуклеопротеида. Изъ болѣзненныхъ явленій послѣ впрыскиванія отмѣчались вялость, одышка и небольшой поносъ. На слѣдующій день кроликъ почти совершенно оправился.

	2 ч.	37,4°.		
	4 „	37,0°.		
	6 „	37,0°.		
	8 „	37,6°.		
3/XI.	10 „ утра	40,5°.	Въ 7 ч. в. 40,7°.	
4/XI.		39,9°.	39,8°.	Вѣсъ 520 гр.
5/XI.		39,4°.		

XXIV кроликъ. Вѣсъ 570 гр. Т°. 39,0°.

2/XI 1911. Впрыснуто въ ушную вену 0,008 нуклеопротеида.

	1 ч.	37,5°	довольно рѣзкій поносъ, вялость.	
	2 „	37,0°.		
	3 „	35,4°.		
	4 „	35,5°.		
	5 „	34,9°.		
	6 „	34,7°.		
	7 „	35,1°.		
	8 „	36,9°.		
3/XI.	10 „ утра	40,9°	7 ч. веч. 41,3°.	
4/XI.	10 „ „	40,5°.	7 „ „ 40,3°.	
5/XI.		40,0°.	39,9°.	Вѣсъ 480 гр.

Въ слѣдующіе дни оправился совершенно.

XXV кроликъ. Вѣсъ 2120 гр. Т°. 38,7°.

26/X 1911. Въ 12 ч. впрыснуто въ ушную вену 0,002 нуклеопротеида.

1 ч.	35,4°	лежитъ на боку, рѣзкая одышка, сильный поносъ.
1 ч. 30 м.		судороги и смерть.

При вскрытіи кромѣ рѣзкой гипереміи брюшины и органовъ брюшной полости ничего не обнаружено.

XXVI кроликъ. Вѣсъ 1560 гр. Т°. 39,2°.

27/X 1911. Въ 1 ч. дня въ ушную вену впрыснуто 0,03 нуклеопротеида.

2 ч.	37,8°	сидитъ въ углу клѣтки съ опущенной головой и ушами.	
3 „	37,4°.		
4 „	37,1°	дыханіе ускорено; поносъ.	
5 „	36,8°.		
6 „	37,9°	двигается съ трудомъ.	
7 „	38,0°.		
8 „	39,7°.		
28/X 1911. 10 „ утра	36,1°	лежитъ на боку въ клѣткѣ.	
7 „ веч.	36,4°.		
29/X 1911. 10 „ утра	37,1°.		
11 „ „		смерть.	

При вскрытіи желтоватая печень; незначительное набуханіе Пейеровыхъ бляшекъ.

XXVII кроликъ. Вѣсъ 1250 гр. Т°. 39,2°.

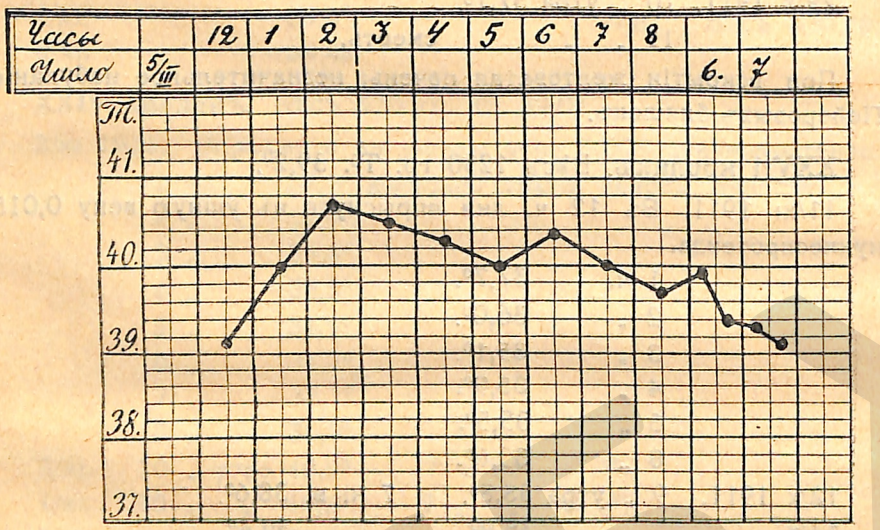
11/XI 1911. Въ 12 ч. дня впрыснуто въ ушную вену 0,015 нуклеопротеида.

	1 ч.	37,7°.		
	2 „	36,0°.		
	3 „	35,1°.		
	4 „	35,9°.		
	6 „	35,5°.		
	8 „	35,6°.		
12/X 1911.	9 „ утра	38,8°.	7 ч. в. 38,6°.	
13/X.		38,9°.	39,4°.	
14/X.		39,2°.	Вѣсъ 1200 гр.	Впрыснуто снова 0,03 нуклеопротеида.
	въ 12 „ дня	35,9°	лежитъ на боку, рѣзкій поносъ.	
	12 ч. 40 м.		судороги и смерть.	

При вскрытіи рѣзкая гиперемія брюшныхъ органовъ; петли кишокъ переполнены жидкимъ слизистымъ содержимымъ. Пейеровы бляшки замѣтно увеличены.

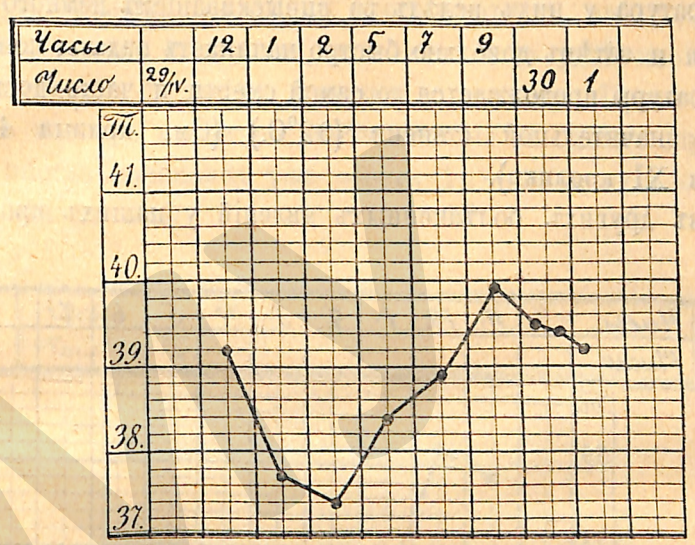
Вышеприведенные опыты показываютъ, что токсическое дѣйствіе нуклеопротеида тифозныхъ бациллъ на кроликовъ въ наиболѣе существенныхъ своихъ чертахъ обнаруживается одинаково при различныхъ способахъ его введенія: подъ кожу, въ полость брюшины и въ вену. При всѣхъ способахъ наи-

болѣе постоянныя и наиболѣе характерныя измѣненія обнаруживаются въ ходѣ температурной кривой животныхъ. При небольшихъ количествахъ яда, не вызывающихъ смертельнаго отравленія, температура тѣла животныхъ тотчасъ послѣ впрыскиванія начинаетъ повышаться, никогда не достигая особенно высокихъ цифръ, и затѣмъ сравнительно медленно приходитъ къ нормѣ. Такой ходъ температуры наблюдался у 3-го, 5-го, 6-го, 9-го и 17-го кроликовъ (см. крив. № 1, XVII кролика).

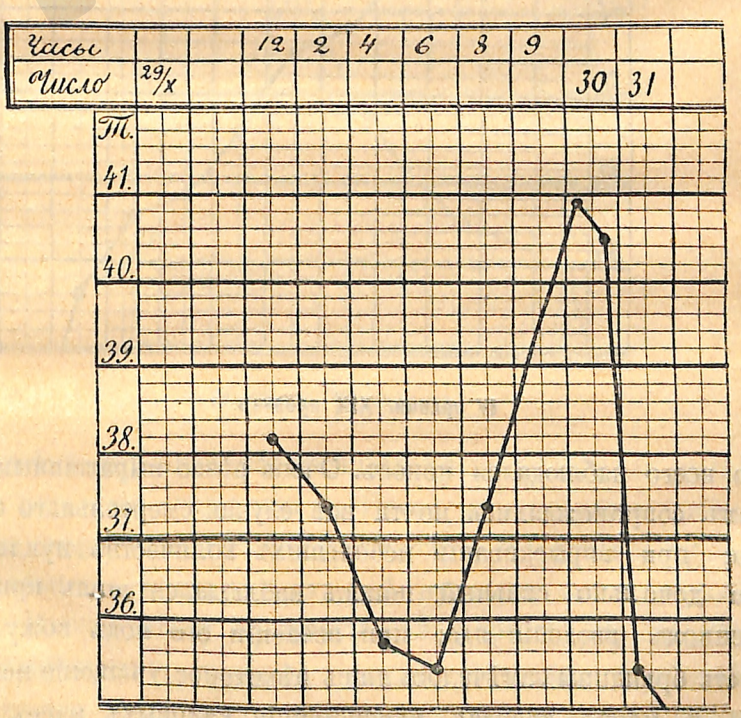


I кривая. XVII кроликъ.

Въ другихъ случаяхъ послѣ впрыскиванія температура въ теченіе нѣкотораго времени понижается, иногда довольно значительно, и затѣмъ или возвращается къ нормѣ или поднимается даже значительно выше ея (см. крив. № 2, VII кролика). Иногда вслѣдъ за этимъ температура опять начинаетъ падать и животныя погибаютъ; (см. кривая № 3; XXI кроликъ) чаще же, продержавшись два, три дня на высокихъ цифрахъ, температура приходитъ къ нормѣ и животныя совершенно оправляются. При болѣе значительныхъ дозахъ нуклеопротеида, вызывающихъ тяжелое смертельное отравленіе животныхъ,



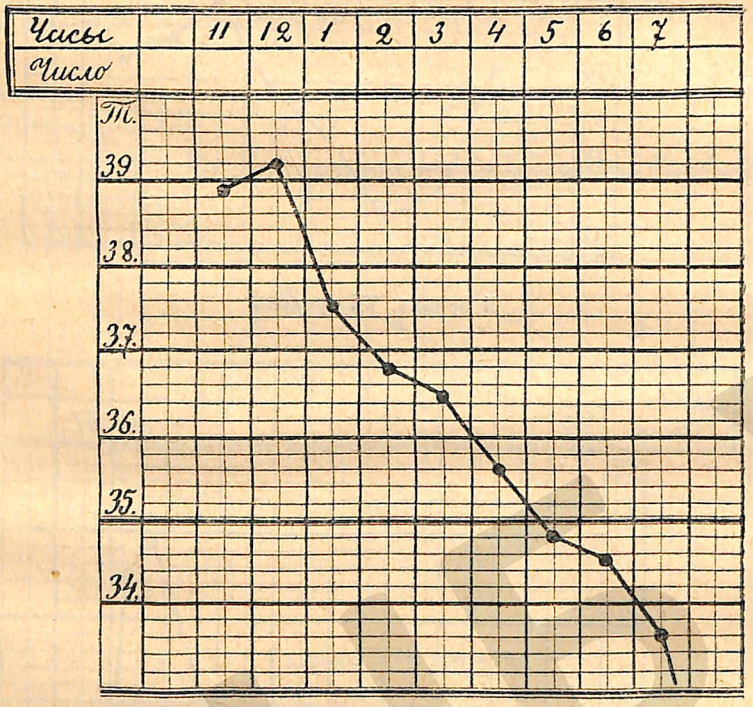
II кривая. VII кроликъ.



III кривая. XXI кроликъ.

температура у нихъ вслѣдъ за впрыскиваніемъ немного повышается и затѣмъ довольно быстро начинаетъ падать; пониженіе температуры продолжается до самой смерти и часто достигаетъ очень значительной степени (32°С.) (См. кривыя 4 и 5; XIX и XI кролики).

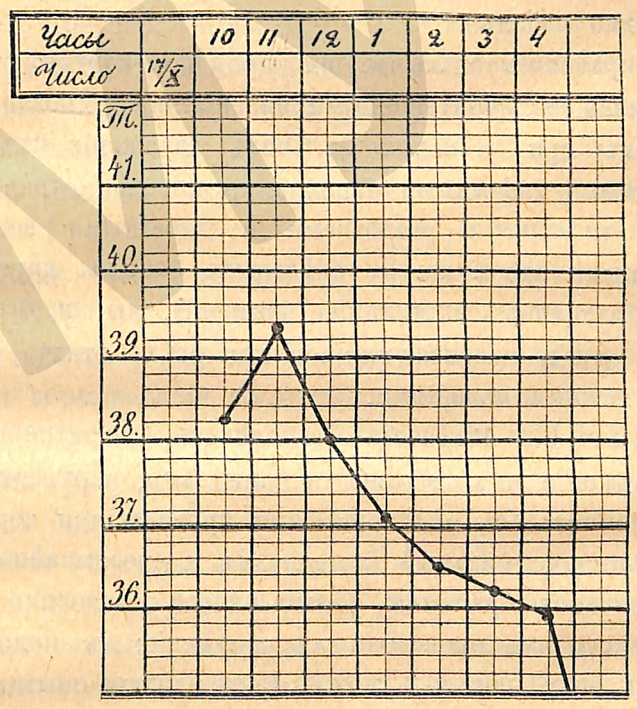
Изъ другихъ болѣзненныхъ явленій у нашихъ кроликовъ



IV кривая. XIX кроликъ.

чаще всего наблюдался поносъ. Очень рѣзко выраженнымъ поносомъ сопровождались почти всѣ случаи смертельнаго отравленія; при впрыскиваніи небольшихъ количествъ нуклеопротеида довольно сильный поносъ наблюдался лишь при внутривенномъ введеніи яда; при введеніи его подъ кожу и въ полость брюшины замѣчалось лишь нѣкоторое учащеніе испраженій и менѣе твердая консистенція каловыхъ массъ. При рѣзкомъ поносѣ въ случаяхъ смертельнаго отравленія, вызван-

наго внутривеннымъ введеніемъ нуклеопротеида, наблюдалось почти непрерывное выдѣленіе кала сначала твердой нормальной консистенціи, а затѣмъ совершенно жидкаго. Примѣси къ каловымъ массамъ крови не замѣчалось ни въ одномъ случаѣ. Поносъ иногда начинался уже черезъ 15—20 минутъ послѣ введенія яда въ вену.



IV кривая. VII кроликъ.

Во всѣхъ случаяхъ наблюдалось очень рѣзкое нарушеніе общаго состоянія животныхъ. Послѣ впрыскиванія кролики довольно скоро теряли свою подвижность, становились чрезвычайно вялыми и обнаруживали всѣ признаки тяжелаго заболѣванія. Иногда этому предшествовалъ короткій періодъ нѣкотораго возбужденія, который отчасти, повидимому, зависѣлъ отъ мѣстнаго раздраженія при впрыскиваніи яда въ полость брюшины и подъ кожу. Но тѣ же явленія отмѣчались и въ

нѣкоторыхъ случаяхъ внутривеннаго введенія нуклеопротеида. Сильная одышка наблюдалась почти у всѣхъ кроликовъ. Смерти животныхъ въ нѣкоторыхъ случаяхъ предшествовали судороги.

Въ случаяхъ несмертельнаго отравленія всѣ болѣзненныя явленія проходили довольно скоро, и только повышенная температура держалась еще нѣкоторое время. Вѣсъ животныхъ значительно падалъ.

Разбираясь въ только что описанной нами картинѣ отравленія и сравнивая ее съ болѣзненными явленіями, наблюдавшимися у животныхъ при экспериментальномъ зараженіи ихъ живыми вирулентными тифозными бациллами, или при отравленіи ихъ убитыми тифозными разводками и ядовитыми веществами, извлеченными изъ культуръ тифозныхъ бациллъ другими способами (аутолизъ, выжиманіе бактерій), мы видимъ полную аналогію между развивающимися при всѣхъ этихъ условіяхъ патологическими явленіями.

Sanarelli отмѣчаетъ у кроликовъ, при экспериментальномъ зараженіи ихъ тифозными бациллами, вирулентность которыхъ усиливалась многократными проведеніями черезъ морскихъ свинокъ, сильный метеоризмъ и чрезвычайно рѣзкую чувствительность брюшины, развивавшіеся независимо отъ того, какимъ способомъ производилось зараженіе: въ полость брюшины, въ вену или подъ кожу. И въ нашихъ опытахъ иногда можно было отмѣтить то же самое. При введеніи яда въ брюшную полость метеоризмъ и болѣзненная чувствительность брюшины, конечно, зависѣли и отъ непосредственнаго раздраженія послѣдней; но въ нѣкоторыхъ случаяхъ и при внутривенномъ введеніи яда наблюдались явленія всегда сопровождающія впрыскиваніе въ брюшную полость: кролики ложились то на бокъ, то на животъ и старались принять положеніе обезпечивающее найбольшій покой брюшнымъ органамъ.

Въ нашихъ опытахъ особенно отчетливо выступаетъ разница въ величинѣ смертельной дозы нуклеопротеида тифозныхъ

бациллъ при различныхъ способахъ введенія его животнымъ. Въ то время какъ при введеніи его подъ кожу и въ полость брюшины минимальная смертельная доза яда почти одинакова и колеблется между 15 и 30 снтигр. на кило вѣса животныхъ, при внутривенномъ впрыскиваніи она въ 10—15 разъ меньше; въ нѣкоторыхъ случаяхъ смерть животныхъ наблюдалась даже при впрыскиваніи въ вену 2—3 млгр. нуклеопротеида. Конечно, и при другихъ отравленіяхъ введеніе яда въ вены дѣйствуетъ значительно скорѣе и сильнѣе, чѣмъ подкожное его введеніе; но такая значительная разница въ величинѣ смертельной дозы при подкожномъ и внутривенномъ введеніи его особенно характерна для тифознаго эндотоксина. F. Mayer и P. Bergell также обратили вниманіе на эту разницу при изслѣдованіи полученнаго ими токсина, а Wolff-Eisner считаетъ ее отличительною особенностью дѣйствія тифознаго эндотоксина, которая проявляется одинаково, какъ при впрыскиваніи животнымъ живыхъ и убитыхъ тифозныхъ разводокъ, такъ и при отравленіи ихъ извлеченными изъ этихъ разводокъ специфическими ядовитыми веществами тифозныхъ бациллъ.

Такимъ образомъ полученный нами нуклеопротеидъ, съ точки зрѣнія вызываемыхъ имъ у животныхъ (кроликовъ) болѣзненныхъ явленій, сохраняетъ всѣ особенности дѣйстія живыхъ или убитыхъ тифозныхъ культуръ. Какъ мы видѣли выше при обзорѣ литературы, совершенно тѣ же явленія наблюдали при зараженіи животныхъ живыми очень вирулентными разводками Sanarelli, Cygnaeus, Chantemesse и мн. другіе авторы, а Pfeiffer вызывалъ ихъ и впрыскиваніемъ достаточныхъ дозъ убитыхъ тифозныхъ бациллъ.

XI.

Въ виду такого результата анализа картины болѣзненныхъ явленій, наблюдающейся у животныхъ при дѣйствіи на

нихъ полученнаго нами нуклеопротеида, большой интересъ представляло также изученіе тѣхъ патолого-анатомическихъ измѣненій, которыя развиваются у погибшихъ отъ отравленія животныхъ.

Макроскопическія измѣненія, обнаруживавшіяся при острыхъ отравленіяхъ, заканчивавшихся смертью на первый, второй или третій день послѣ впрыскиванія нуклеопротеида, поражали своей незначительностью, особенно въ случаяхъ подкожнаго введенія яда, не сопровождавшихся рѣзкимъ поносомъ. На мѣстѣ впрыскиванія въ свѣжихъ случаяхъ отмѣчалась лишь гиперемія и незначительная отечность подкожной клѣтчатки. При впрыскиваніи нуклеопротеида въ полость брюшины въ послѣдней наблюдались явленія воспаленія, выражавшіяся гиперемiей и образованіемъ незначительнаго серозно-фибринознаго эксудата.

Въ случаяхъ очень остраго теченія отравленія, заканчивавшихся смертью черезъ 2—6 часовъ, при вскрытіи отмѣчалось рѣзкое полнокровіе органовъ брюшной полости. Сосуды брюшины, какъ пристѣночной, такъ и висцеральной были расширены. Если при жизни наблюдался поносъ, то при вскрытіи кишечныя петли оказывались переполненными жидкимъ слизистымъ содержимымъ, какъ въ отдѣлѣ тонкихъ кишокъ, такъ и въ толстыхъ; прямая кишка въ этихъ случаяхъ не содержала оформленныхъ каловыхъ массъ.

Въ печени, почкахъ и селезенкѣ кромѣ полнокровія макроскопически ничего не отмѣчалось.

Также не наблюдалось особенныхъ измѣненій и въ органахъ грудной клѣтки.

Для микроскопическаго изслѣдованія въ большинствѣ случаевъ брались только органы животныхъ погибавшихъ въ моемъ присутствіи, вскрытіе которыхъ производилось не позже, чѣмъ черезъ 10—15 мин. послѣ ихъ смерти. Подробно изслѣдовались сердце, почки, селезенка, печень и кишки.

Органы фиксировались въ жидкости Orth'a (мюллеровская жидкость съ формалиномъ), въ смѣси Zenker'овской жидкости съ формалиномъ и въ жидкости Флемминга, и послѣ обычной обработки заключались въ парафинъ или целлоидинъ. Срѣзы изслѣдовались при обычной окраскѣ гематоксилиномъ и эозиномъ.

Для изслѣдованія на присутствіе жира кусочки, фиксированные въ жидкости Orth'a, рѣзались на замораживающемъ микротомѣ и срѣзы окрашивались насыщеннымъ растворомъ Судана III въ 75° спирту; дополнительная окраска ядеръ производилась квасцовымъ гаматоксилиномъ, и препараты заключались въ глицеринъ.

Мы изслѣдовали микроскопически органы восьми кроликовъ, изъ которыхъ три погибли черезъ 40—49 час. послѣ впрыскиванія имъ нуклеопротеида (двумъ изъ нихъ нуклеопротеидъ былъ введенъ въ вену и одному подъ кожу), два черезъ 12—20 час. (одному въ вену, одному подъ кожу) и 3 черезъ 4—7 часовъ (одному въ брюшину, другому въ вену и третьему подъ кожу).

I кроликъ. Впрыснуто въ вену 0,01 нуклеопротеида. Смерть черезъ 49 часовъ (XXI кроликъ).

При вскрытіи въ брюшной полости найденоне большое количество прозрачной серозной жидкости. Брюшина рѣзко гиперемирована. Петли кишокъ переполнены жидкимъ слизистымъ содержимымъ. Другихъ макроскопически замѣтныхъ измѣненій не обнаружено.

Микроскопическое изслѣдованіе.

Печень. На препаратахъ окрашенныхъ суданомъ обнаружено большое количество жира, который располагается, главнымъ образомъ, въ периферическихъ частяхъ печеночныхъ долекъ, гдѣ клѣтки сплошь заполнены довольно большими жировыми каплями; по направленію къ центральнымъ венамъ количество жира въ печеночныхъ клѣткахъ, равно какъ и размѣръ жировыхъ капель, значительно уменьшаются; но и вокругъ центральныхъ венъ весьма многія клѣтки какъ бы усѣяны

мельчайшими жировыми зернышками. Вены и капилляры печени переполнены кровью; печеночныя клѣтки представляются набухшими, контуры ихъ менѣе отчетливы, чѣмъ въ нормальной ткани; протоплазма ихъ представляется сплошь рѣзко вакуолизированной, но ядра окрашиваются вездѣ очень отчетливо.

Почки. При изслѣдованіи срѣзовъ окрашенныхъ суданомъ обнаружено рѣзкое жировое перерожденіе въ эпителіальныхъ клѣткахъ извитыхъ канальцевъ и въ Генлевскихъ петляхъ; также и эпителій Мальпигіевыхъ клубочковъ представляется слегка жирно перерожденнымъ. Сосуды почки расширены и переполнены кровью; мѣстами встрѣчаются точечныя кровоизліянія. Въ просвѣтѣ канальцевъ чрезвычайно часто поподаются гіалиновые цилиндры, въ видѣ очень блѣдныхъ, гомогенныхъ, прозрачныхъ образованій; изрѣдка встрѣчаются также зернистые цилиндры. Протоплазма эпителіальныхъ клѣтокъ извитыхъ канальцевъ вакуолизирована, контуры клѣтокъ неясны; мѣстами клѣтки представляются набухшими и совершенно выполняютъ просвѣтъ канальцевъ. Ядра во многихъ мѣстахъ теряютъ свои рѣзкіе контуры, мѣстами ихъ совершенно не видно.

Селезенка. Вены селезенки расширены; весь органъ представляется очень полнокровнымъ. Мальпигіевы тѣльца имѣютъ очень неправильную форму. Какъ въ пульпѣ селезенки, такъ и въ ея венахъ довольно много клѣтокъ наполненныхъ пигментомъ; пигментъ отчасти находится въ пульпѣ и внѣ клѣтокъ.

Сердце. Въ протоплазмѣ мышечныхъ волоконецъ наблюдается значительное количество мелкихъ жировыхъ капель; жировое перерожденіе не ограничивается отдѣльными участками, а диффузно распространяется на всѣ мышечныя волокна. Кромѣ того наблюдается фрагментація мышечныхъ волоконъ, потеря ими исчерченности и перинуклеарный отекъ.

Кишки. Въ кишкахъ обнаружены гиперемія и рѣзкое слущиваніе эпителія; въ лимфатическихъ фолликулахъ Пейеровыхъ бляшекъ отекъ и гиперплязія.

II кроликъ. Впрыснуто въ ушную вену 0,03 нуклеопротеида. Погибъ черезъ 45 часовъ (XXVI).

При вскрытіи гиперемія кишечника; печень слегка желтоватая. Пейеровы бляшки увеличены. Въ остальныхъ органахъ измѣненій не обнаружено.

Микроскопическое изслѣдованіе.

Печень. При окраскѣ срѣзовъ суданомъ обнаружено сравнительно умѣренное жировое перерожденіе печеночныхъ клѣтокъ въ периферическихъ частяхъ долекъ. Вены и капиляры печени переполнены кровью, изрѣдка попадаются незначительныя кровоизліянія. Мѣстами встрѣчаются некрозы печеночныхъ клѣтокъ, занимающіе довольно значительные участки ткани. Протоплазма печеночныхъ клѣтокъ представляется вакуолизированной; контуры отдѣльныхъ клѣтокъ неясны.

Почки. Въ почкахъ довольно значительное жировое перерожденіе эпителія извитыхъ канальцевъ и Генлевыхъ петель. Рѣзкая гиперемія ткани почекъ и Мальпигіевыхъ клубочковъ и много мелкихъ кровоизліяній въ нихъ. Въ просвѣтѣ канальцевъ очень часто встрѣчаются узкіе гіалиновые цилиндры. Ядра эпителіальныхъ клѣтокъ извитыхъ канальцевъ очень часто на значительныхъ участкахъ совершенно не окрашиваются.

Сердце. Въ сердцѣ жировое перерожденіе, фрагментація мышечныхъ волоконъ, потеря ими на большихъ участкахъ исчерченности и перинуклеарный отекъ.

Селезенка. Въ селезенкѣ гиперемія, гиперплязія и отложеніе пигмента.

Кишки. Рѣзкая гиперемія и мелкія кровоизліянія въ подслизистой ткани тонкихъ кишекъ; слущиваніе покровнаго эпителія, отекъ и гиперплязія въ лимфатическихъ фолликулахъ Пейеровыхъ бляшекъ.

III кроликъ. Впрыснуто подъ кожу 0,3 нуклеопротеида. Смерть черезъ 40 часовъ (XIII).

При вскрытіи обнаружена рѣзкая гиперемія подкожной клѣтчатки на мѣстѣ впрыскиванія. Изъ другихъ измѣненій отмѣчена сильная гиперемія органовъ брюшной полости.

Микроскопическое изслѣдованіе.

Печень. Незначительное отложеніе жира въ клѣткахъ периферическихъ частей печеночныхъ долекъ. Рѣзкая гиперемія печени. Мѣстами попадаются довольно значительные очаги некроза печеночныхъ клѣтокъ съ начинающейся ихъ инфильтраціей.

Почки. Какъ и въ предыдущихъ случаяхъ и здѣсь отмѣчается гиперемія съ кровоизліяніями, рѣзкія дегенеративныя измѣненія въ эпителіѣ извитыхъ канальцевъ и обильное количество гіалиновыхъ цилиндровъ. Ядра въ клѣткахъ извитыхъ канальцевъ мѣстами совершенно не окрашиваются.

Сердце. Незначительное жировое перерожденіе въ мышечныхъ волокнахъ, потеря поперечной исчерченности и фрагментація. Перинуклеарный отекъ выраженъ гораздо менѣе отчетливо чѣмъ въ предыдущихъ случаяхъ.

Въ селезенкѣ и кишкахъ обнаружены такія же измѣненія, какъ и у двухъ первыхъ кроликовъ.

IV кроликъ. Впрыснуто подъ кожу 0,2 нуклеопротеида. Смерть черезъ 20 часовъ (I).

При вскрытіи на мѣстѣ впрыскиванія незначительная отечность подкожной клѣтчатки. Кишечныя петли рѣзко гиперемированы и переполнены жидкимъ содержимымъ. Пейеровы бляшки нѣсколько увеличены. Правая половина сердце растянута кровью, лѣвая сокращена.

Микроскопическое изслѣдованіе.

Въ печени обнаружена рѣзкая жировая инфильтрація. Вены и капилляры печени расширены и переполнены кровью; мѣстами встрѣчаются мелкія кровоизліянія. Печеночныя клѣтки

представляются набухшими, вакуолизированными. Ядра ихъ въ нѣкоторыхъ мѣстахъ очень плохо окрашиваются.

Въ почкахъ обнаружены тѣ же измѣненія, что и у первыхъ трехъ кроликовъ: гиперемія, точечные экстравазаты и рѣзкія дегенеративныя измѣненія эпителія извитыхъ канальцевъ.

Въ сердцѣ очень значительное жировое перерожденіе, фрагментація и перинуклеарный отекъ, какъ у перваго кролика.

Въ селезенкѣ и фолликулярномъ аппаратѣ кишечника—гиперплязія.

V кроликъ. Впрыснуто въ ушную вену 0,04 нуклеопротеида. Смерть приблизительно черезъ 12 ч. (XIX).

При вскрытіи рѣзкое полнокровіе органовъ брюшной полости. Петли тонкихъ кишокъ переполнены жидкимъ слизистымъ содержимымъ. Пейеровы бляшки нѣсколько увеличены.

При микроскопическомъ изслѣдованіи въ печени кромѣ очень значительной гипереміи и мутнаго набуханія печеночныхъ клѣтокъ ничего не обнаружено.

Въ почкахъ рѣзкая гиперемія и точечные экстравазаты. Въ просвѣтѣ канальцевъ изрѣдка попадаются гіалиновые цилиндры. Клѣтки извитыхъ канальцевъ представляются набухшими и мѣстами закрываютъ ихъ просвѣты. Наблюдается также незначительное жировое перерожденіе ихъ.

Въ сердцѣ отмѣчается только незначительное жировое перерожденіе.

Въ селезеночной пульпѣ отмѣчается чрезвычайно большое количество кровяного пигмента; пигментъ отчасти лежитъ свободно въ пульпѣ, отчасти же содержится внутри клѣтокъ. Также и въ селезеночныхъ венахъ мѣстами попадаются большія количества фагоцитовъ наполненныхъ пигментомъ.

Въ кишкахъ гиперемія и кровоизліянія въ подслизистой ткани; въ лимфатическихъ фолликулахъ Пейеровыхъ бляшекъ отекъ и гиперплязія.

VI кроликъ. Впрыснуто подъ кожу 0,3 нуклеопротеида. Смерть черезъ 7 часовъ. (XI кр.).

При вскрытіи гиперемія и отекъ подкожной клѣтчатки на мѣстѣ впрыскиванія. Органы брюшной полости также рѣзко гиперемированы. Петли тонкихъ кишокъ растянуты жидкимъ, буроватого цвѣта, слизистымъ содержимымъ.

При микроскопическомъ изслѣдованіи обнаружена рѣзкая гиперемія печени. Въ почкахъ кромѣ гипереміи и мелкихъ кровоизліяній найдено еще незначительное жировое перерожденіе эпителія извитыхъ канальцевъ. Жировое перерожденіе обнаружено также и въ сердцѣ. Въ кишкахъ гиперемія, слущиваніе эпителія и отекъ лимфатическихъ фолликуловъ; мѣстами въ подслизистой ткани попадаются мелкія кровоизліянія. Въ селезенкѣ большое количество кровяного пигмента, какъ у V-го кролика.

VII кроликъ. Впрыснуто въ полость брюшины 0,1 нуклеопротеида. Смерть черезъ 4 часа. (XV кр.).

VIII кроликъ. Впрыснуто въ ушную вену 0,02 нуклеопротеида. Смерть черезъ 3 часа. (XX кр.).

Въ обоихъ послѣднихъ случаяхъ наблюдались совершенно одинаковыя измѣненія, вполнѣ аналогичныя съ измѣненіями, описанными у шестого кролика.

Такимъ образомъ, при микроскопическомъ изслѣдованіи у всѣхъ животныхъ обнаружены были довольно сильныя измѣненія въ паренхиматозныхъ органахъ, тѣмъ болѣе значительныя, чѣмъ больше времени протекало съ момента впрыскиванія яда до наступленія смерти. Помимо гипереміи они выражались въ дегенеративныхъ процессахъ. Особенно рѣзкія дегенеративныя измѣненія были найдены въ почкахъ и въ печени. Въ послѣдней были обнаружены всѣ стадіи перерожденія вплоть до развитія некрозовъ, которыми въ двухъ случаяхъ были захвачены довольно значительные участки печеночной ткани. Въ обоихъ случаяхъ въ области некротическихъ очаговъ имѣлась также незначительная мелкоклѣточная инфильтрація.

Дегенеративныя измѣненія въ почкахъ располагались, главнымъ образомъ, въ эпителіальныхъ клѣткахъ извитыхъ канальцевъ, но и Мальпигіевы клубочки не были свободны отъ нихъ. И въ почкахъ, на ряду съ мутнымъ набуханіемъ и рѣзкимъ жировымъ перерожденіемъ, имѣлись и болѣе глубокія измѣненія эпителія извитыхъ канальцевъ, выражавшіяся въ томъ, что ядра многихъ клѣтокъ потеряли способность воспринимать окраску; въ просвѣтѣ канальцевъ очень часто попадались гіалиновые и зернистые цилиндры. Въ сердцѣ дегенеративныя измѣненія также были очень значительны и заключались не только въ жировомъ перерожденіи мышечныхъ волоконъ, но и въ распаденіи ихъ на отдѣльные сегменты (фрагментація), а также въ потерѣ ими исчерченности.

Измѣненія, наблюдавшіяся въ кишкахъ, стояли въ соотвѣтствіи съ прижизненными явленіями со стороны этихъ органовъ. Здѣсь имѣлась гиперемія и кровоизліянія въ подслизистой ткани и очень значительное слущиваніе эпителія. Микроскопически замѣтное увеличеніе Пейеровыхъ бляшекъ объяснялось отекомъ и гиперплазіей ихъ лимфатическихъ фолликуловъ.

Большой интересъ представляютъ также измѣненія, обнаруженныя въ селезенкѣ. Здѣсь, помимо рѣзкаго полнокровія, имѣлась гиперплазія пульпы и фолликуловъ и значительныя отложенія пигмента. Пигмента было больше въ селезенкахъ животныхъ, которыя погибли черезъ болѣе короткое время послѣ впрыскиванія имъ нуклеопротеида.

Всѣ эти измѣненія могутъ быть охарактеризованы, какъ острыя токсическія измѣненія, свойственныя различнаго рода инфекціоннымъ заболѣваніямъ. Для насъ важно, поскольку наблюдавшіяся нами у животныхъ измѣненія могутъ считаться характерными для ядовъ брюшно-тифозной палочки.

Какъ мы уже видѣли при обзорѣ литературнаго матеріала, брюшно-тифозная палочка не вызываетъ у животныхъ харак-

тернаго заболѣванія ни по симптомамъ, ни по патолого-анатомическимъ измѣненіямъ. Такой картины болѣзненныхъ явленій, какая наблюдается при брюшномъ тифѣ у людей, у животныхъ нельзя получить и при зараженіи ихъ живыми разводками палочекъ Eberth'a, вирулентность которыхъ въ значительной степени усилена проведеніемъ черезъ морскихъ свинокъ. Даже продолжительнымъ отравленіемъ животныхъ ядовитыми веществами тифозныхъ бациллъ (Нефедьевъ) не удалось вызвать у кроликовъ измѣненій въ кишечникѣ, которыя хотя бы въ нѣкоторой степени были аналогичны съ измѣненіями наблюдаемыми при брюшномъ тифѣ у людей. Не удалось вызвать такихъ измѣненій и у обезьянъ.

Всѣ авторы, занимавшіеся изученіемъ патолого-анатомической картины экспериментальнаго брюшного тифа, наблюдали у животныхъ такія же измѣненія, какія получали и мы, впрыскивая имъ нуклеопротеидъ тифозныхъ бациллъ. Кромѣ авторовъ, главные результаты работъ которыхъ изложены въ литературномъ обзорѣ, вопросомъ о патолого-анатомическихъ измѣненіяхъ при экспериментальномъ брюшномъ тифѣ животныхъ занимался еще д-ръ Нефедьевъ (165), пользовавшійся при своихъ опытахъ стерилизованными бульонными культурами тифозныхъ бактерій, которыя онъ вводилъ кроликамъ подъ кожу ежедневно въ теченіе трехъ недѣль; убивая затѣмъ животныхъ, онъ изучалъ развивавшіяся при этомъ патолого-анатомическія измѣненія. Однако и при такой методикѣ ему не удалось вызвать болѣе рѣзкихъ измѣненій, чѣмъ тѣ, которыя еще раньше наблюдались при острыхъ отравленіяхъ животныхъ живыми или убитыми тифозными бациллами и которыя подробно описали Fraenkel, Sanarelli, Cygnaeus, Balthazard и мн. др. авторы.

На одномъ изъ такихъ измѣненій, именно на развитіи некротическихъ очаговъ въ печени, мы остановимся нѣсколько подробнѣе, такъ какъ встрѣчаясь какъ при брюшномъ тифѣ у людей, такъ и у животныхъ при зараженіи брюшно-тифозными палочками, они имѣютъ болѣе важное значеніе, чѣмъ обычныя дегенеративныя измѣненія.

Еще Friedreich въ 1857 году нашелъ въ печени людей, умершихъ отъ брюшного тифа, ограниченныя мелкоклѣточныя скопленія, которыя онъ назвалъ лимфомами. Вскорѣ послѣ этого на такія же лимфомы въ печени обратилъ вниманіе Wagner, который нашелъ ихъ при брюшномъ тифѣ и въ другихъ органахъ: почкахъ, кишкахъ и др. На образованіе лимфомъ въ печени у животныхъ при зараженіи ихъ брюшно-тифозной палочкой обратилъ вниманіе Cygnalus, описавшій ихъ какъ мелкоклѣточныя инфильтраціи вокругъ сосудистыхъ стѣнокъ въ периферическихъ частяхъ печеночныхъ долекъ; развитіе этихъ инфильтрацій онъ наблюдалъ лишь въ тѣхъ случаяхъ, гдѣ животныя въ теченіе долгаго времени находились подъ вліяніемъ дѣйствія тифозныхъ бациллъ; Gaffky и Cygnaeus часто находили въ нихъ палочки Eberth'a.

Hanot (163) и Hayem обратили вниманіе на присутствіе въ печени при брюшномъ тифѣ ограниченныхъ клѣточныхъ некрозовъ. Walter Reed (164), изслѣдуя печень въ пяти случаяхъ брюшного тифа, нашелъ во всѣхъ маленькіе некротическіе очаги печеночныхъ клѣтокъ. Такіе же некрозы онъ вызывалъ и экспериментально, впрыскивая въ вены морскимъ свинкамъ бульонныя культуры тифозныхъ бациллъ. При микроскопическомъ изслѣдованіи онъ не могъ обнаружить присутствія въ некротическихъ участкахъ тифозныхъ бациллъ, хотя посѣвы изъ печени всегда удавались. Поэтому Reed считалъ ихъ результатомъ дѣйствія на печеночную ткань тифознаго токсальбумина. Позже некротическіе участки замѣнялись рубцовой соединительной тканью. Онъ считалъ эти некрозы за лимфомы Wagner'a и др. авторовъ.

И Нефедьевъ наблюдалъ въ печени некрозы; на ряду съ ними онъ находилъ и лимфомы; однако, послѣднія чаще встрѣчались въ междольковыхъ соединительно-тканныхъ пространствахъ, хотя попадались иногда и внутри самыхъ долекъ.

Boeri (166) нашелъ, что при всѣхъ острыхъ инфекціяхъ въ печени всегда обнаруживаются очаги клѣточныхъ некрозовъ различной величины, круглой формы и различнаго протяженія; эти некрозы не стоятъ ни въ какой опредѣленной связи съ жировымъ перерожденіемъ. Markuse (167), на основаніи большого количества изслѣдованій, пришелъ къ заключенію, что мелкія круглоклѣточныя скопленія въ печени наблюдаются настолько часто, что ихъ нельзя считать патологическими. Настоящія же лимфомы встрѣчаются въ печени чрезвычайно рѣдко. Хотя въ довольно большомъ числѣ случаевъ круглоклѣточковыя скопленія наблюдаются одновременно съ некрозами, но онъ не могъ установить связи между тѣми и другими.

Въ нашихъ случаяхъ отмѣчены значительной величины некротическіе очаги лишь у тѣхъ животныхъ, которыя погибали спустя сравнительно много времени послѣ впрыскиванія имъ тифознаго нуклеопротеида. Хотя въ обоихъ случаяхъ и наблюдалась незначительная инфильтрація некротическихъ участковъ мелкими круглыми клѣтками, но до появленія образованій, которыя имѣли бы видъ лимфомъ дѣло не доходило и вопросъ о способѣ развитія послѣднихъ для своего рѣшенія требуетъ новыхъ семостоятельныхъ изслѣдованій.

Подводя итоги ресультатамъ, полученнымъ нами при патолого-анатомическомъ изслѣдованіи органовъ животныхъ, погибшихъ отъ отправленія нуклеопротеидомъ тифозныхъ бациллъ, мы можемъ сказать, что эти измѣненія ничѣмъ не отличаются отъ измѣненій, развивающихся при экспериментальномъ брюшномъ тифѣ животныхъ и въ нѣкоторыхъ своихъ особенностяхъ носятъ характерныя черты брюшного тифа людей.

XII.

Для окончательнаго выясненія вопроса о томъ, обладаетъ ли полученный нами нуклеопротеидъ специфическими особенностями дѣйствія тифозныхъ бациллъ, т. е. является ли онъ

ихъ антигеномъ, необходимо, конечно, изслѣдованіе кровяной сыворотки иммунизированныхъ имъ животныхъ на присутствіе въ ней специфическихъ для тифозныхъ бациллъ антитѣлъ— агглютининовъ, бактеріолизиновъ и преципитиновъ.

Съ этой цѣлью нами былъ поставленъ рядъ опытовъ. Прежде чѣмъ перейти къ изложенію полученныхъ результатовъ мы считаемъ необходимымъ, по возможности короче, коснуться примѣнявшейся при этомъ методики изслѣдованія, а также принциповъ и значенія нѣкоторыхъ изъ производившихся нами реакцій.

Для иммунизаціи нами взято было десять здоровыхъ кроликовъ, различнаго вѣса и возраста. Большая часть ихъ получала растворъ нуклеопротеида внутривенно; часть кроликовъ прививалась подъ кожу и въ полость брюшины. Во время иммунизаціи температура кроликовъ измѣрялась два раза въ день, а вѣсъ отмѣчался черезъ каждые три дня. Въ тѣ дни, когда кролики получали впрыскиваніе нуклеопротеида, температура послѣ впрыскиванія измѣрялась каждый часъ. Данныя вѣса и температуры животныхъ служили для сужденія о ихъ состояніи и о теченіи иммунизаціи; новое впрыскиваніе нуклеопротеида предпринималась лишь послѣ того какъ кролики совершенно оправлялись отъ предыдущаго. Въ общемъ растворъ нуклеопротеида вводился черезъ каждые восемь дней.

Иммунизацію животныхъ мы начинали впрыскиваніемъ имъ весьма незначительной дозы нуклеопротеида (0,002), и при каждомъ послѣдующемъ впрыскиваніи мы увеличивали эту дозу на нѣсколько млг. Несмотря на такую осторожность, изъ десяти кроликовъ двое погибли послѣ второго впрыскиванія, одинъ послѣ третьяго и одинъ послѣ четвертаго. Всѣ кролики погибали при явленіяхъ обычныхъ для остраго отравленія. Изъ оставшихся шести кроликовъ одинъ получилъ четыре впрыскиванія нуклеопротеида, три по пяти впрыскиваній и два по шести. Послѣ каждаго впрыскиванія вѣсъ животныхъ падалъ, въ нѣкоторыхъ случаяхъ очень значительно. Черезъ

нѣкоторое время онъ опять начиналъ подниматься, однако, къ концу періода иммунизаціи онъ во всѣхъ случаяхъ былъ нѣсколько ниже, чѣмъ въ началѣ его.

Черезъ 12 дней послѣ послѣдняго впрыскиванія у кроликовъ бралась кровь посредствомъ перерѣзки сонной артеріи; кровь, при соблюденіи всѣхъ асептическихъ предосторожностей, собиралась въ стерилизованный сосудъ и ставилась на 20 мин. въ термостатъ, установленный на 37° Ц. Образовавшійся по истеченіи этого времени кровяной свертокъ стерильной стеклянной палочкой осторожно отдѣлялся отъ стѣнокъ сосуда; послѣ этого сосудъ съ кровью ставился на сутки въ холодное мѣсто; на слѣдующій день отдѣлившаяся сыворотка осторожно сливалась и центрифугированіемъ тщательно освобождалась отъ примѣси къ ней форменныхъ элементовъ крови. Для того чтобы имѣть совершенно прозрачную сыворотку, мы въ теченіе сутокъ передъ обезкровливаніемъ не давали животнымъ никакой пищи. Кровяная сыворотка хранилась въ сухомъ холодномъ мѣстѣ при отсутствіи свѣта.

Сыворотка изслѣдовалась на присутствіе въ ней агглютининовъ, преципитиновъ, бактеріолизиновъ и веществъ связывающихъ комплементъ. Реакція агглютинаціи и преципитаціи произведена была съ сыворотками всѣхъ шести кроликовъ, реакція связыванія комплемента съ сыворотками четырехъ кроликовъ, а феноменъ Pfeiffer'a производился только два раза.

При производствѣ всѣхъ этихъ реакцій мы пользовались въ качествѣ антигеновъ не только культурами тифозной палочки, выдѣленной въ клиникѣ и служившей также для полученія нуклеопротеифа, но и тифозными бациллами другого происхожденія, культуру которыхъ мы получили изъ Института Экспериментальной Медицины. Для выясненія вопроса о томъ, поскольку полученный нами изъ тифозныхъ бактерій нуклеопротеидъ сохраняетъ родовыя особенности дѣйствія тифознаго антигена, мы изслѣдовали агглютинирующее и преципитирующее дѣйствіе полученныхъ нами сыворотокъ также и на бактеріи паратифа α и β и на кишечную палочку. Опыты съ послѣдними бактеріями служили также отчасти въ качествѣ контрольныхъ пробъ. Культуры паратифозныхъ бактерій были получены нами изъ Института Экспериментальной Медицины, кишечная же палочка выдѣлена была въ клиникѣ.

Реакція агглютинаціи въ нашихъ опытахъ производилась слѣдующимъ образомъ. Изъ сыворотки посредствомъ физіологическаго раствора поваренной соли въ обыкновенныхъ стерилизованныхъ пробиркахъ дѣлались разведенія 1 : 20, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200, 1 : 500 и т. д. до 1 : 10.000. Изъ каждаго разведенія бралось по 2 куб. сант. въ маленькія стерилизованныя пробирки (10 сант. длины и 1 сант. въ діаметрѣ; такія же пробирки употреблялись нами и при производствѣ другихъ реакцій иммунитета) и затѣмъ въ каждую изъ нихъ вносилось по 1 петлѣ 18 часовой агаровой культуры бактерій, которая растиралась на стѣнкѣ пробирки до полнаго исчезновенія видимыхъ невооруженнымъ глазомъ хлопьевъ и до образованія равномѣрной мути. Пробирки ставились на 18 часовъ въ термостатъ при 37° Ц., и по истеченіи этого времени отмѣчался результатъ. Растираніе бактерій въ пробиркѣ до полученія равномѣрной эмульсіи представляется дѣломъ довольно кропотливымъ и отнимаетъ сравнительно много времени; кромѣ того не всегда удается такъ растереть бактеріи, чтобы совершенно не было хлопьевъ; поэтому въ нѣкоторыхъ случаяхъ мы поступали еще слѣдующимъ образомъ: 18 часовая агаровая культура бактерій смывалась 20 — 25 каплями стерилизованнаго физіологическаго раствора поваренной соли, и въ каждую пробирку съ разведенной сывороткой прибавлялось по 1 каплѣ полученной такимъ образомъ чрезвычайно равномѣрной бактеріальной эмульсіи. Способъ имѣетъ то преимущество, что во всѣхъ разведеніяхъ сыворотки получается очень равномѣрная и совершенно одинаковая мутность безъ всякихъ хлопьевъ; кромѣ того онъ допускаетъ большую ско-

рость работы, а при большомъ количествѣ разведеніи также большую экономію бактеріальнаго матерьяла.

Въ качествѣ антигеновъ (преципитиногеновъ) при производствѣ реакціи преципитаціи мы пользовались растворомъ нуклеопротеида, фильтратомъ 2-хъ мѣсячной бульонной культуры тифозныхъ бактерій, изъ которыхъ былъ полученъ нуклеопротеидъ (въ послѣдующемъ мы ради краткости будемъ обозначать разводку этихъ бактеріи «Тифъ I»), фильтратомъ 2-хъ мѣсячной бульонной тифозной культуры Инст. Эксперим. Мед. (мы будемъ обозначать ее «Тифъ II»), фильтратами двухмѣсячныхъ бульонныхъ культуръ бактерій паратифа α и паратифа β, и преципитиногеномъ полученнымъ изъ кишечной палочки по способу M. Eisler'a.

Растворъ нуклеопротеида, служившій для реакціи преципитаціи, приготовлялся слѣдующимъ образомъ. Къ точно отвѣшенному количеству его приливалось немного физіологическаго раствора поваренной соли и затѣмъ сюда прибавлялось еще такое количество $^1/_{10}$ нормальнаго раствора ѣдкаго натра, которое было какъ разъ необходимо для его полнаго растворенія. Послѣ этого жидкость стерилизованнымъ физіологическимъ растворомъ доводилась до такого объема, чтобы получился растворъ нуклеопротеида 1 : 1000. Получался желтоватаго цвѣта, совершенно прозрачный растворъ, изъ котораго, уже отъ прибавленія 1 капли $^1/_{10}$ нормальнаго раствора соляной кислоты, выпадалъ довольно обильный осадокъ, что указывало на отсутствіе въ немъ избытка щелочи. Необходимость послѣдняго вызывается тѣмъ, что сравнительно ничтожная степень щелочности уже мѣшаетъ реакціи, которая особенно быстро и ясно обнаруживается при нейтральной и даже при слабо кислой реакціи. Преципитиногенъ изъ тифозныхъ и паратифозныхъ бактерій приготовлялся по способу Kraus'a, изъ старыхъ бульонныхъ культуръ, въ которыхъ, благодаря аутолизу, переходитъ въ растворъ значительная часть бѣлковыхъ веществъ клѣточнаго тѣла бактерій. Разводки бактерій,

которыя въ теченіе 2 мѣсяцевъ стояли въ термостатѣ при 37°C., мы фильтровали черезъ фильтръ Reichelt'a; при этомъ для фильтрованія каждой культуры мы употребляли совершенно новую, еще не бывшую въ употребленіи свѣчу.

Для приготовленія преципитиногена изъ кишечной палочки мы воспользовались болѣе простымъ методомъ Eisler'a (168). Трехдневная агаровая культура бактерій смывалась 10 куб. снм. физіологическаго раствора поваренной соли и послѣ прибавленія 2 куб. снт. $^1/_2$ нормальнаго раствора ѣдкаго натра кипятилась. Послѣ кипяченія жидкость нейтрализовалась $^1/_{10}$ нормальнымъ растворомъ соляной кислоты и отфильтровывалась отъ выпадавшаго осадка черезъ обыкновенный бумажный фильтръ. Совершенно прозрачный фильтратъ и служилъ въ качествѣ преципитиногена.

Для реакціи преципитаціи употреблялась только совершенно прозрачная сыворотка. Контрольными опытами мы убѣдились, что растворъ нуклеопротеида и приготовленные нами фильтраты бульонныхъ культуръ бактерій не даютъ осадка съ сывороткой нормальныхъ и недостаточно иммунизированныхъ кроликовъ. При производствѣ реакціи мы поступали слѣдующимъ образомъ. Въ пробирку мы брали 2 куб. сант. преципитиногена и затѣмъ къ нему, при помощи пипетки съ дѣленіями въ 0,01 кб. снт., осторожно, по стѣнкѣ пробирки, приливали опредѣленное количество (0,1—0,5) изслѣдуемой сыворотки. Получалось два слоя: нижній, состоящій изъ сыворотки (опускавшейся на дно пробирки) и верхній изъ антигена. Въ качествѣ контрольныхъ пробъ мы ставили пробирки съ преципитиногеномъ и физіологическимъ растворомъ, вмѣсто сыворотки, и съ иммунной сывороткой и физіологическимъ растворомъ, вмѣсто преципитиногена Не взбалтывая прибирокъ, мы ставили ихъ въ термостатъ. Въ пробиркахъ съ растворомъ нуклеопротеида результатъ отмѣчался черезъ 20—30 мин., пробирки же съ фильтратами бактеріальныхъ культуръ оставлялись въ термостатѣ на сутки,

такъ какъ для образованія въ нихъ осадка требовалось гораздо больше времени.

Переходя теперь къ изложенію методики примѣнявшейся нами при производствѣ реакціи связыванія комплемента, я въ нѣсколькихъ словахъ коснусь ея принципа и того значенія, которое она имѣетъ для выясненія занимающаго насъ вопроса.

Bordet показалъ, что дѣйствіе специфической гемолитической сыворотки зависитъ отъ присутствія въ ней двухъ веществъ: термостабильнаго вещества, которое онъ называетъ „substance sensibilisatrice“ (амбоцепторъ, по термикологіи Ehrlich'a, фиксаторъ-Мечникова) и разрушающагося при нагрѣваніи алексина (комплементъ Ehrlich'a). Если нагрѣвать иммунную гемолитическую сыворотку въ теченіе 30 мин. при 56°Ц., то она становится неактивной, т. е. теряетъ способность растворять красные кровяные шарики. Но если къ такой инактивированной гемолитической сывороткѣ пробавить немного свѣжей нормальной кровяной сыворотки, которая сама по себѣ не обладаетъ способностью растворять красные кровяные шарики, то инактивированная сыворотка опять становится гемолитической. Такимъ образомъ только „substance sensibilisatrice“ представляетъ строго специфичное вещество, и его присутствіе въ кровяной сывороткѣ является выраженіемъ специфической реакціи организма на введеніе въ него кровяныхъ шариковъ животныхъ другого вида, между тѣмъ какъ разрушающійся отъ нагрѣванія до 56° алексинъ имѣется въ каждой нормальной сывороткѣ. [Въ дальнѣйшемъ, ради краткости, мы будемъ пользоваться общепринятой терминологіей Ehrlich'a и вмѣсто „substance sensibilisatrice“ будемъ употреблять выраженіе «амбоцепторъ», а вмѣсто «алексинъ»—«комплементъ“].

Bordet и Gengou (169) нашли, что и въ большинствѣ иммунныхъ антимикробныхъ сыворотокъ имѣется специфическій амбоцепторъ и выработали методъ, дающій возможность обнаруживать его присутствіе. Методъ этотъ основывается на

способности амбоцептора въ присутствіи соотвѣтствующаго ему антигена связывать комплементъ. Послѣднее обнаруживается тѣмъ, что если къ смѣси соотвѣтствующихъ количествъ амбоцептора, антигена и комплемента прибавить красныя кровяныя тѣльца, находившіяся въ теченіе нѣкотораго времени въ соприкосновеніи съ инактивированной гемолитической сывороткой, то не наступаетъ гемолиза, такъ какъ нужный для этого комплементъ будетъ связанъ амбацепторомъ негемолитической сыворотки. Наступающее при такихъ условіяхъ растворепіе красныхъ кровяныхъ тѣлецъ можетъ указывать или на отсутствіе въ примѣненной для опыта иммунной сывороткѣ специфическаго амбоцептора, или на несоотвѣтствіе между амбоцепторомъ и антигеномъ, входящими въ опытъ. Такимъ образомъ реакція Bordet и Gengou находитъ себѣ примѣненіе при наличности опредѣленнаго антигена для доказательства присутствія въ сывороткѣ соотвѣтсвующаго этому антигену специфическаго амбоцептора; съ другой стороны она даетъ возможность при наличности извѣстной иммунной сыворотки опредѣлить характеръ неизвѣстнаго антигена.

Реакція связыванія комплемента въ нашихъ изслѣдованіяхъ была произведена съ цѣлью выяснить, поскольку сыворотка кроликовъ, иммунизированныхъ нуклеопротеидомъ, полученнымъ изъ брюшно-тифозныхъ бактерій, содержитъ иммунныя тѣла специфическія для тифозныхъ бактерій, т. е. поскольку изслѣдуемый нами нуклеопротеидъ можетъ считаться специфическимъ антигеномъ брюшно-тифозныхъ бациллъ.

Въ качествѣ антигеновъ мы пользовались нуклеопротеидомъ, культурами тифозныхъ и паратифозныхъ бактерій и фильтратами старыхъ культуръ, служившими также и для реакціи преципитаціи (см. выше).

Для реакціи связыванія комплемента мы примѣняли въ качествѣ антигена не растворъ нуклеопротеида, вслѣдствіе его щелочной реакціи, а свѣже-осажденный препаратъ, полученный слѣдующимъ образомъ. Обычнымъ способомъ готовился 2%

растворъ нуклеопротеида, который затѣмъ нейтрализовался $^1/_{10}$ нормальнымъ растворомъ соляной кислоты. Мутная жидкость нейтральной реакціи и употреблялась въ опытѣ въ качествѣ антигена. Для приготовленія антигена изъ бактерій суточная культура на косомъ агарѣ смывалась 3—5 куб. снт. физіологическаго раствора поваренной соли, и употреблялась полученная такимъ образомъ довольно густая бактеріальная эмульсія. И здѣсь, какъ и при производствѣ реакціи агглютинаціи мы изслѣдовали вліяніе на связываніе комплемента не только тифозныхъ, но и паратифозныхъ бактерій. Приготовленіе фильтратовъ бульонныхъ культуръ тифозныхъ и паратифозныхъ бактерій описано выше.

Изслѣдуемая сыворотка передъ опытомъ инактивировалась нагрѣваніемъ въ теченіе получаса при 56° С. на водяной банѣ.

Гемолитическая сыворотка получена была двукратнымъ впрыскиваніемъ кролику дефибринированной бычачьей крови; въ первый разъ было впрыснуто 5 кб. снт. крови въ вену, во второй разъ, черезъ недѣлю, 10 куб. снт. въ полость брюшины. Черезъ 12 дней послѣ второго впрыскиванія перерѣзкой сонной артеріи была взята кровь и сыворотка, полученная обычнымъ способомъ, послѣ инактивированія была высушена въ эксикаторѣ надъ сѣрной кислотой.

Въ качествѣ комплемента во всѣхъ опытахъ употреблялась свѣжая кровяная сыворотка морской свинки. Передъ постановкой опыта изслѣдовалось вліяніе на связываніе комплемента и ходъ гемолиза входящихъ въ реакцію веществъ и опредѣлялось то наименьшее количество каждаго изъ нихъ, которое само по себѣ мѣшаетъ растворенію красныхъ кровяныхъ шариковъ въ гемолитической системѣ.

Во всѣхъ случаяхъ для опыта бралась 5% взвѣсь основательно промытыхъ физіологическимъ растворомъ поваренной соли красныхъ кровяныхъ тѣлецъ быка.

Подробности производства реакціи будутъ изложены при каждомъ опытѣ отдѣльно.

I кроликъ.

Вѣсъ 1400 гр., t° 39°. Кроликъ иммунизировался впрыскиваніемъ раствора нуклеопротеида въ вену. Съ 19 октября по 25 ноября онъ получилъ 4 впрыскиванія; за это время было введено 0,02 нуклеопротеида. О теченіи иммунизаціи даютъ возможность судить приводимыя цифры температуры и вѣса животныхъ. Температура въ дни впрыскиванія измѣрялась черезъ каждые два часа, въ остальное время измѣренія производились два раза въ день.

19/x 1911. Въ 12 ч. дня впрыснуто въ ушную вену 0,002 нуклеопротеида.

2 ч.—39.2 4 ч.—38,7 5 ч.—38,4 6 ч.—38,0 8 ч.—37,7.

20. X	утр. 40,1	веч. 39.8	
21	39.6	39.3	
22	39.0	38.9	
23	38.9	39.0	вѣсъ 1220
24	39.1	39.0	
25	39.0	39.1	
26	39.1	39.1	1310
27	39.2. Впрыснуто 0,004.2		ч.—40,4
	6 ч.—40,6	8 ч.—40,5.	
28	40,2	40,0	
29. X	39.8	39.8	вѣсъ 1150
30	39.5	39.7	
31	39.2	39.3	
1. XI 1911	39.0	39.0	1200
2	39.1	39.0	
3	39.1	39.0	
4	39.1	39.2	1240
5	39.1. Впрыснуто въ 12 ч. дня 0,006.		
	2 ч.—39,7 4 ч.—40,3 6 ч.—39.9		
			8 ч.—40,2.
6	39.5	39.3	
7	39.1	39.1	1180
8	39.1	39.3	
9	39.0	39.1	1100
10	38.9	39.2	
11	39.1	39.0	1120

12	39.1	39.0	
13	39.0. Впрыснуто въ 12 ч. дня 0,008; 2 ч.—39,8 4 ч.—39,2 6 ч.—39,9 8 ч.—40,8.		
14	40.0	39.4	
15	39.1	39.2	1000
16	39.0	38.9	
17	39.1	39.0	
18	30.1	39.1	1040
19	39.0	39.1	
20	38.8	39.0	
21	39.0	39.1	1080
22	38.7	38.9	
23	38.8	38.7	1160
24	38.9	39.3	
25	39.1	39.1	1150.

26/xi. Перерѣзкой сонной артеріи взята кровь. По отдѣленіи сыворотки произведены были реакціи: агглютинаціи, преципитаціи и реакція отклоненія комплемента.

Реакція агглютинаціи была произведена съ культурами «тифъ I», «тифъ II» паратифъ α и паратифъ β. Результатъ приведенъ въ прилагаемой ниже таблицѣ. Знакомъ + мы отмѣчали полную агглютинацію бактерій, знакомъ $\pm$ неполную и знакомъ — отсутствіе агглютинаціи.

	Разведенія сыворотки.								
	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10000
Тифъ I . . .	+	+	+	+	+	+	$\pm$	—	—
Тифъ II . . .	+	+	+	+	$\pm$	—	—	—	—
Паратифъ α .	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Паратифъ β .	+	$\pm$	—	—	—	—	—	—	—

Какъ видно изъ этой таблицы, сыворотка агглютинировала одну тифозную культуру въ разведеніи 1 : 1000, другую въ разведеніи 1 : 200 и бактеріи паратифа β—при разведеніи

ніи 1 : 20. Во всѣхъ случаяхъ агглютинація бактерій была полная.

Реакція преципитаціи произведена была съ растворомъ нуклеопротеида и съ фильтратами обѣихъ тифозныхъ культуръ и культуры бактерій паратифа β. Реакція производилась вышеописаннымъ образомъ; въ качествѣ контрольныхъ пробъ служили четыре пробирки, содержавшія по 2 куб. снт. вышеупомянутыхъ преципитиногеновъ безъ сыворотки и пробирка съ сывороткой и физіологическимъ растворомъ поваренной соли. Въ растворѣ нуклеопротеида уже черезъ 20 мин. на границѣ соприкосновенія его съ сывороткой отчетливо было замѣтно мутное кольцо. Остальныя пробирки были поставлены въ термостатъ при 37° С. На слѣдующій день былъ обнаруженъ незначительный осадокъ въ обѣихъ пробиркахъ содержавшихъ сыворотку и фильтраты обѣихъ тифозныхъ культуръ. Въ фильтратѣ культуры бактерій паратифа β никакого помутнѣнія сыворотка кролика не дала; никакого помутнѣнія не было замѣтно также и въ контрольныхъ пробиркахъ.

Реакція производилась совершенно стерильно, съ соблюденіемъ всѣхъ предосторожностей противъ загрязненія содержимаго пробирокъ микробами.

Для производства реакціи связыванія комплемента прежде всего было необходимо установить титръ гемолитической сыворотки. Съ этой цѣлью въ рядъ маленькихъ пробирокъ взято было по 1 куб. сант. 5% эмульсіи красныхъ кровяныхъ тѣлецъ, тщательно отмытыхъ отъ сыворотки и въ каждую изъ нихъ было прибавлено по 0,1 к. с. свѣжей кровяной сыворотки морской свинки и уменьшающіяся количества инактивированной гемолитической сыворотки. Такимъ образомъ:

въ 1 пробирку взято было 0,25 куб. сн. гемолит. сывор. въ разведеніи 1:100 (физ. раств.)

въ 2 пробирку взято было 0.15 куб. сн. гемолит. сывор. въ разведеніи 1:100 (физ. раств.)

въ 3 пробирку взято было 0,10 куб. сн. гемолит. сывор. въ разведеніи 1:100 (физ. раств.)

въ 4 пробирку взято было 0,75 куб. сн. изъ развед. 1:1000

„ 5 „ „ „ 0,50 „ „ „

„ 6 „ „ „ 0,25 „ „ „

„ 7 „ „ „ 0,15 „ „ „

„ 8 „ „ „ 0,10 „ „ „

Послѣ этого прибавленіемъ физіологическаго раствора поваренной соли содержимое каждой пробирки было доведено до 3 куб. снт. и всѣ пробирки были поставлены на 2 часа въ термостатъ. По истеченіи этого времени во всѣхъ пробиркахъ, за исключеніемъ 8-ой, произошло полное раствореніе красныхъ кровяныхъ тѣлецъ. Въ 8-ой пробиркѣ гемолизъ былъ не совсѣмъ полный. Поэтому при всѣхъ дальнѣйшихъ опытахъ мы брали 0,25 куб. снт. разведенной въ 1000 разъ сыворотки на каждый куб. снт. эмульсіи красныхъ кровяныхъ шариковъ.

Въ качествѣ антигеновъ въ этомъ опытѣ мы примѣнили эмульсію тифозныхъ бациллъ (тифъ I), эмульсію бактерій паратифа α и нуклеопротеидъ. Прежде чѣмъ приступать къ производству самой реакціи были въ отдѣльномъ опытѣ установлены тѣ минимальныя количества каждаго изъ этихъ антигеновъ, которыя сами по себѣ въ состояніи отклонять комплементъ отъ гемолитической системы и препятствовать, такимъ образомъ, растворенію красныхъ кровяныхъ шариковъ. При производствѣ реакціи брались обыкновенно дробныя доли этихъ количествъ.

Свѣжая сыворотка морской свинки, служившая въ качествѣ комплемента, при всѣхъ опытахъ бралась въ одномъ и томъ же количествѣ (0,1).

Реакція производилась слѣдующимъ образомъ. Въ пробиркахъ смѣшивались въ соотвѣтствующихъ количествахъ изслѣдуемая сыворотка, антигенъ и комплементъ. Прибавленіемъ физіологическаго раствора поваренной соли содержимое каждой пробирки доводилось до 2 куб. снт. и пробирки на

2 часа ставились въ термостатъ при 37°. Одновременно туда же ставилась и 5% эмульсія красныхъ кровяныхъ тѣлецъ, смѣшанная съ инактивированной гемолитической, сывороткой въ такомъ отношеніи, чтобы на каждый 1 куб. снт. первой приходилось 0,25 к. с. разведенія послѣдней 1:1000. Черезъ 2 часа въ каждую пробирку съ изслѣдуемой сывороткой, антигеномъ и комплементомъ прибавлялось по 1 куб. снт. сенсибилизированныхъ красныхъ кровяныхъ тѣлецъ, и пробирки опять ставились на 2 часа въ термостатъ. По истеченіи этого времени отмѣчался результатъ.

На прилагаемой таблицѣ можно видѣть, въ какихъ количествахъ мы брали изслѣдуемую сыворотку и антигены, равно какъ и наши контрольныя пробы.

№ пробирки.	Изслѣд. сыворотка.	Атигены. Эмульсія тифозн. бациллъ,	Нуклеопр.	Парат. α.	Сыв. морской свинки.	Физіол. растворъ поваренной соли.	Красн. кров. тѣльца (сенсибил.).	Примѣчаніе:
1	0,2	0,1	—	—	0,1	До 3 куб. снт.	1,0	гемолиза нѣтъ.
2	0,2	—	0,2	—	0,1		1,0	гемолиза нѣтъ.
3	0,2	—	—	0,1	0,1		1,0	почти полн. гемол
4	0,2	—	—	—	0,1		1,0	полный гомолизъ.
5	—	0,1	—	—	0,1		1,0	„ „
6	—	—	0,2	—	0,1		1,0	„ „
7	—	—	—	0,1	0,1		1,0	„ „
8	—	—	—	—	0,1		1,0	„ „
9	0,2	—	—	—	—		1,0	гемолиза нѣтъ.
10	—	0,1	—	—	—		1,0	„ „
11	—	—	0,2	—	—		1,0	„ „
12	—	—	—	0,1	—		1,0	„ „

Такимъ образомъ, только въ I и во II пробиркахъ наблюдалось полное связываніе комплемента изслѣдуемой сыворот-

кой; всѣ остальныя пробы могутъ разсматриваться, какъ контрольныя.

II кроликъ.

Вѣсъ 1570 гр. Подобно предыдущему и этотъ кроликъ иммунизировался введеніемъ раствора нуклеопротеида въ ушную вену. Съ 19/x — 2/xii онъ получилъ 5 впрыскиваній, которыми было введено 0,015 нуклеопротеида.

19/x 1911.	Утр. 38,9.	Въ 12 ч. впрыснуто 0,001. 2 ч.—38,9. 4 ч.—38,1. 6 ч.—39,1. 4 ч.—40,2.	
20.	40,2.	40,0.	
21.	39,4.	38,9.	
22.	38,8.	38,7.	1450.
23.	38,9.	39,0.	
24.	38,9.	39,1.	1470.
25.	38,8.	38,9.	
26.	39,0.	38,9.	1540.
27.	39,0.	Впрыснуто 0,002. 2 ч.—39,9. 4 ч.—40,4. 6 ч.—40,2. 8 ч.—40,5.	
28.	40,0.	40,0.	
29.	40,1.	39,7.	1560.
30.	39,4.	39,3.	
31.	39,1.	39,1.	
1/xi.	39,0.	39,1.	1520.
2.	39,1.	39,0.	
3.	39,1.	39,1.	
4.	39,1.	39,0.	1540.
5.	39,2.	Впрыснуто 0,003. 2 ч.—39,9. 4 ч.—40,3. 6 ч.—40,2. 8 ч.—40,2.	
6.	39,4.	39,5.	
7.	40,0.	39,5.	1480.
8.	39,3.	39,4.	
9.	39,0.	38,7.	1490.
10.	39,1.	39,1.	
11.	39,1.	38,9.	
12.	38,9.	39,0.	1500.
13.	39,0.	Впрыснуто 0,004. 2 ч.—39,7. 4 ч.—40,5. 6 ч.—40,9. 8 ч.—41,1.	
14.	40,2.	39,9.	
15.	39,4.	39,2.	1460.

16.	39,0.	39,1.	
17.	39,1.	39,1.	
18.	39,2.	39,0.	1520.
19.	39,0.	38,9.	
20/xi 1911.	39,1.	39,2.	1500.
21.	39,0.	Впрыснуто 0,005. 2 ч.—39,4. 4 ч.—40,5. 6 ч.—40,0. 8 ч.—40,2.	
22.	39,9.	39,9.	
23.	39,5.	39,7.	1480.
24.	39,0.	39,3.	
25.	38,9.	39,0.	1450.
26.	38,8.	38,8.	
27.	38,9.	39,1.	
28.	39,0.	39,1.	1450.
29.	39,0.	39,2.	
30.	39,0.	38,9.	
1/xii.	38,8.	39.0.	1420.
2.	38,9.	Изъ сонной артеріи взята кровь.	

Въ этомъ случаѣ реакція агглютинаціи произведена была съ обѣими тифозными и паратифозными культурами и съ разводкой кишечной палочки. Результаты реакціи видны на прилагаемой таблицѣ. Обозначенія тѣ же, что и въ предыдущемъ случаѣ.

	Разведенія сыворотки.						
	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000
Тифъ I	+	+	+	+	±	—	—
Тифъ II	+	+	+	+	±	—	—
Паратифъ α . . .	—	—	—	—	—	—	—
Паратифъ β . . .	+	—	—	—	—	—	—
Кишечная палочка	—	—	—	—	—	—	—

Въ этомъ случаѣ, какъ мы видимъ, агглютинаціонный титръ сыворотки нѣсколько ниже чѣмъ у 1-го кролика. Пол-

ная агглютинація тифозныхъ бациллъ здѣсь наблюдается лишь при разведеніи сыворотки 1:200. Однако и эта сыворотка склеивала бактеріи паратифа β.

Въ этомъ случаѣ реакція преципитаціи произведена была съ растворомъ нуклеопротеида, съ фильтратами обѣихъ тифозныхъ и паратифозныхъ культуръ. Для производства реакціи мы брали въ рядъ пробирокъ по 2 куб. сн. антигена и приливали туда-же разныя количества изслѣдуемой сыворотки (0,5—0,1 куб. снт.). Пробирки ставились въ термостатъ на сутки послѣ чего отмѣчался результатъ. Въ растворѣ нуклеопротеида образованіе осадка замѣтно было черезъ $^1/_2$ часа. Результатъ опыта виденъ на прилагаемой таблицѣ. (Положительная реакція отмѣчена знакомъ +, отрицательная — знакомъ—).

	Количества сыворотки.				
	0,5	0,3	0,2	0,1	безъ сыв.
Фильтратъ кутьтуры „тифъ I“	+	+	—	—	—
„ „ „тифъ II“	+	+	—	—	—
„ „ паратифъ α . . .	—	—	—	—	—
„ „ „ β . . .	—	—	—	—	—
Растворъ нуклеопротеида	+	+	+	+	—

Реакція связыванія комплемента съ сывороткой этого кролика производилась совершенно такъ же, какъ съ сывороткой I-го кролика. Подробности ея видны на прилагаемой таблицѣ.

№ пробирки.	Количество изслѣдуем. сыворотки.	АНТИГЕНЪ. Эмульсія тифи. бацилъ.	Эмульсія бац. паратифъ	Фильтр. тифозн. культ. β	Количество комплем.	Физ. раств. повар. соли.	Сензибил. красн. кровян. тѣльца.	
1	0,1	0,1	—	—	0,1		1,0	нѣтъ гемолиза
2	0,1	—	0,1	—	0,1		1,0	полный гемолизъ
3	0,1	—	—	0,2	0,1		1,0	слѣды гемолиза
4	0,2	—	—	—	0,1	До 3 куб. снт.	1,0	полный гемолизъ
5	—	0,2	—	—	0,1		1,0	„
6	—	—	0,2	—	0,1		1,0	„
7	—	—	—	0,2	0,1		1,0	„
8	—	0,1	—	—	—		1,0	гемолиза нѣтъ
9	—	—	0,1	—	—		1,0	„
10	—	—	—	0,2	—		1,0	„

III кроликъ.

Вѣсъ 1220 гр. Иммунизировался впрыскиваніемъ раствора нуклеопротеида въ ушную вену. Съ 19/x — 4/xii сдѣлано 5 впрыскиваніи и введено 0,03 нуклеопротеида.

19. X. 1911 39,1. Впрыснуто 0,002. 2 ч.—39,2
4 ч.—39,0 6 ч.—39,6 8 ч.—39,9.
20 40,5 39,7
21 39,5 39,4
22 38,6 39,0 1180
23 39,1 39,1
24 38,9 39,0 1240
25 39,0 39,1
26 39,0 39,2 1330
27 39,2 Впрыснуто 0,004. 2 ч.—40,1
4 ч.—40,9 6 ч.—40,7 8 ч.—40,3.
28 40,4 40,2
29 40,0 39,4 1200
30 39,1 39,2
31 39,0 39,0
1. IX 39,0 39,2 1220

2	39,0	39,0	
3	39,1	39,0	
4	39,0	39,0	1240
5	39,0	Впрыснуто 0,006.	2 ч.—39,7.
		4 ч.—39,7. 6 ч.—40,4.	8 ч.—40,7.
6	40,4	40,2	
7	39,5	39,2	1120
8	39,1	39,1	
9	39,0	38,9	1120
10	38,9	39,1	
11	39,3	39,2	
12	39,1	39,1	1190
13	39,2	Впрыснуто 0,008.	2 ч.—40,0.
		4 ч.—38,9. 6 ч.—39,9.	8 ч.—40,5.
14	40,3	40,0	
15	39,7	39,4	1120
16	39,0	39,2	
17. XI 1911.	39,0	39,1	
18	38,7	39,0	1160
19	39,2	39,1	
20	39,0	39,1	1140
21	39,0	Впрыснуто 0,01.	2 ч.—39,7.
		4 ч.—40,5. 6 ч.—39,8.	8 ч.—40,0.
22	39,2	39,0	
23	39,0	39,0	1100
24	39,1	39,0	
25	39,0	38,9	1090
26	39,0	39,2	
27	39,0	39,1	
28	39,0	39,0	1050
29	38,9	39,1	
30	39,1	39,2	
1. XII	38,8	39,0	1100
2	39,0	39,2	
3	39,0	39,2	1120
4	39,2	Взята кровь.	

Всѣ біологическія реакціи производились съ сывороткой этого кролика совершенно такъ же какъ съ сывороткой II-го

Замѣченныя опечатки.

Стран.	Строка.	Напечатано.	Слѣдуетъ.
10	15 снизу	взгяда	взгляда
34	6 „	Löffeer	Löffler
35	16 „	микроорганизмими	микроорганизмами
39	9 снизу	результат-	результатѣ
53	14 сверху	микроорганизовъ	микроорганизмовъ
56	1 снизу	фильтрованной	фильтровальной
60, 72, 73, и 120.		судорги	судороги
77		IV кривая. VII кроликъ	V кривая. XI кроликъ.
81	14 „	найденоне большое	найдено небольшое
89	10 сверху	Cygnalus	Cygnaeus
90	11 снизу	семостоятельныхъ	самостоятельныхъ
	10 „	ресультатамъ	результатамъ
	8 „	отправленія	отравленія
92	6 „	нуклеопротеифа	нуклеопротеида
96	11 сверху	термикологіи	терминологіи
	20 „	пробавить	прибавить
97	3 снизу	пастворъ	растворъ
103	въ таблицѣ	Атигены.	Антигены.
107 въ таб., 4-й столбецъ		Эмульсія бац. паратифъ	Эмульс. бац. паратифъ β.
„ „ 5„		Фильтр. тиф. культ. β.	Фильтр. тиф культуры.
114	11 сверху	нуклеопротеда	нуклеопротеида
118 въ таб., 4-й столбецъ		вспрыснутой	впрыснутой
120	18 сверху	вспрыскиваніе	впрыскиваніе
123	8 „	веществъ	веществъ
	3 снизу	стѣды	слѣды
124	6 „	описанномъ	описаннымъ
125	16 снизу	болѣненныя	болѣзненныя
126	8 сверху	полученый	полученный
	4 снизу	споцифическій	специфическій
130	12 „	филликуловъ.	фолликуловъ.

Опечатки въ указателѣ литературы.

Стран.	№	Напечатано.	Слѣдуетъ.
135	41	la chien	Ie chien
137	60 и 61	u.	über
	61	Choleammunität.	Choleraimmunität.
138	74	lebender	lebenden
139	88	Crend.	Compt. rend.
	90	pneumocoque.	pneumococque
	94	eber Uspecifisch.	Ueber specifische
	97	Sur agglutination	Sur l'agglutination
	98	l'imunisation	l'immunisation
	101	Infekton	Infektion
140	109	Wossermann	Wassermann
	119	Virshow's	Virchow's
142	142	ü. d. Wik.	über die Wirkung
	143	zu Immunisierungszvecke	zu Immunisierungszwecken
	157	l'ani-endotoxine	l'anti-éndotoxine
143	158	la substanse	la substance
144	171	Vochenschr.	Wochenschr.

кролика. Поэтому я приведу здѣсь только результаты ихъ въ таблицахъ.

Реакція агглютинаціи.

	Разведеніе сыворотки:								
	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1;5000	1:10.000
Тифъ I	+	+	+	+	+	+	+	+	±
Тифъ II	+	+	+	+	+	+	±	—	—
Паратифъ α . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Паратифъ β . .	+	+	+	—	—	—	—	—	—
Кишечн. палоч.	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Преципитація.

	Количество сыворотки.					
	0,5	0,4	0,3	0,2	0, 1	0.
Фильтратъ культуры «тифъ I» . .	+	+	?	—	—	—
„ „ «тифъ II» . .	+	+	?	—	—	—
» » паратифъ α .	?	—	—	—	—	—
„ „ паратифъ β .	?	—	—	—	—	—
Антигенъ кишечной палочки . . .	—	—	—	—	—	—
Физіологическій растворъ NaCl . .	—	—	—	—	—	—
Растворъ нуклеопротеида	+	+	+	+	+	—

НБ ХНМУ

Реакція связыванія комплемента.

№ пробирки.	Количество изсл. сыворотки.	Антигены				Количество компл.	Сензибил. кр. кр. шар.	
		Эм. тиф. бацил.	Фильт. тиф. бацил.	Нуклеопрот.	Эмульсія парат. бацил.			
1	0,1	0,1				0,1	1,0	гемолиза нѣтъ.
2	0,1		0,2			0,1	1,0	слѣды гемолиза.
3	0,1			0,2		0,1	1,0	гемолиза нѣтъ.
4	0,1				0,2	0,1	1,0	полный гемолизъ.
5	0,2					0,1	1,0	„
6		0,2				0,1	1,0	„
7			0,4			0,1	1,0	„
8				0.4		0,1	1,0	„
9					0,4	0,1	1,0	„
10						0,1	1,0	„

IV кроликъ.

Вѣсъ 1350. Иммунизировался впрыскиваніемъ нуклеопротеида въ вену и въ полость брюшины. Съ 19/x — 11/xii впрыснуто 0,018 нуклеопротеида.

19/x 1911. 38,5. Впрыснуто въ ушную вену 0,002 нуклеопротеида. 2 ч.—37,9. 4 ч.—38,2 6 ч. 39,3. 8 ч.—40,0.

20. 39,3. 38,9.

21. 37,9. 38,2.

22. 38,8. 38,7.

23. 38,9. 39.0.

24/x 1911. 39,2. 39,5. 1200.

25. 39,4. 39,5.

26. 39,1. 39,0. 1260.

27. 38,4. Впрыснуто въ полость брюшины 0,003. 2 ч.—39,1. 4 ч.—40,0. 6 ч.—40. 8 ч.—40,1.

28. 38,7. 38,8.

29. 38,6. 38,5. 1240.

30. 38,4. 38,4.

31. 38,6. 38,5.

1 x. 38,6. 38,7. 1250.

2. 38,8. 38,9.

3. 38,9. 38,8.

4. 39,0. 39,0. 1300.

5. 38,9. Впрыснуто въ полость брюшины 0,003. 2 ч.—38,9. 4 ч.—39,4. 6 ч.—39,3. 8 ч.—39,1.

6. 38,9. 39,0.

7. 38,8. 38,9. 1310.

8. 38,9. 39,0.

9. 38,8. 39,0. 1340.

10. 39,0. 39,0.

11. 39,0. 38,8.

12. 38,7. 38,9. 1380.

13. 39,0. Впрыснуто въ полость брюшины 0,003. 2 ч.—39,1. 4 ч.—39,9. 6 ч.—40,6. 8 ч.—40,9.

14. 39,3. 39,7.

15. 39,2. 39,3. 1320.

16. 39,1. 39,1.

17. 39,2. 39,2.

18. 39,0. 38,9. 1290.

19. 39,1. 39,2.

20. 39,0. 39,1. 1300.

21. 39,2. Впрыснуто въ полость брюшины 0,005. 2 ч.—39,9. 4 ч.—40,1. 6 ч.—39,5. 8 ч.—39,2.

22. 39,2. 39,3.

23. 39,1. 39,2. 1250.

24. 38,8. 39,0.

25. 39,1. 39,1. 1210.

26/xi 1911. 39,0. 39,0.

27. 39,1. 39,2.

28. 39,1. 39,3. 1220.

29.	39,2. Впрыснуто въ полость брюшины 0,01. 2 ч.—39,4. 4 ч.—37,5. 6 ч.—38,0. 8 ч.—39,7.		
30.	39,9.	39,7.	
1/XII 1911.	39,4.	39,5.	
2.	39,3.	39,3.	1080.
3.	39,4.	39,3.	
4.	39,2.	39,1.	1120.
5.	39,3.	39,0.	
6.	39,2.	39,1.	
7.	39,1.	39,0.	
8.	39,1.	39,4.	1200.
9.	39,2.	38,9.	
10.	39,0.	38,9.	
11.	39,0.	39,0.	1220.
12.	39,1. Взята кровь.		

Агглютинація.

	Развведенія сыворотки.					
	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000
Тифъ I	+	+	+	+	±	—
Тифъ II	+	+	+	+	±	—
Паратифъ α	—	—	—	—	—	—
» β	±	—	—	—	—	—
Кишечная палочка	—	—	—	—	—	—

Преципитація.

	Количества сыворотки:				
	0,5	0,3	0,2	0,1	—
Фильтратъ культуры «Тифъ I»	+	?	—	—	—
«Тифъ II»	+	?	—	—	—
Паратифъ α	—	—	—	—	—
» β	—	—	—	—	—
Антигенъ кишечной палочки	—	—	—	—	—
Растворъ нуклеопротеида	—	—	—	—	—
физіологич. растворъ Na Cl	—	—	—	—	—

Реакція связыванія комплемента.

№ пробирки.	Колич. изслѣдуемой сыворотки.	Антигены: Эмульсія тифозн. бакт.	Антигены: Фильт. тифозной культ.	Антигены: Нуклеопротеидъ.	Комплементъ.	Кровяныя тѣльца.	
1	0,1	0,2	—	—	0,1	1,0	ничтожные слѣды гемолиза.
2	0,1	—	0,2	—	0,1	1,0	гемолиза нѣтъ.
3	0,1	—	—	0,2	0,1	1,0	слѣды гемолиза.
4	0,2	—	—	—	0,1	1,0	полный гемолизъ.
5	—	0,4	—	—	0,1	1,0	»
6	—	—	0,4	—	0,1	1,0	»
7	—	—	—	0,4	0,1	1,0	»
8	—	—	—	—	0,1	1,0	»
9		0,4	—	—	—	1,0	гемолиза нѣтъ,

V кроликъ.

Вѣсъ 1100. Иммунизація производилась впрыскиваніемъ нуклеопротеида подъ кожу. Съ 27/x.—11/XII. впрыснуто 0,02 нуклеопротеида.

27/x 1911.	39,1. Впрыснуто 0,001 2ч.—40,0. 4ч.—41,0. 6ч.—41,0. 8ч.— 40,6.		
28.	39,9.	39,7.	
29.	39,6.	39,3.	1090.
30.	39,1.	39,0.	
31.	39,1.	39,1.	
1./xi 1191.	39,1.	39,1.	1110.
2.	39,0.	39,1.	
3.	39,1.	39,1.	
4.	38,9.	38,7.	
5.	39,0. Впрыснуто 0,002 нуклеопротеда. 2ч.—40,1. 4ч.—40,2. 6ч.—40,4. 8ч—40,6		
6.	39,8.	39,8.	
7.	39,6.	39,4.	1100.
8.	39.0.	39,1.	
9.	39,1.	39,1.	1080.
10.	39,0.	39,0.	
11/xi 1911.	39,1.	39,2.	
12.	39,2.	39,0.	1130.
13.	39,1. Впрыснуто 0.004.		2 ч.—39,5. 4 ч.—40,3. 6 ч.—40,8. 8 ч.—4 0
14.	40,4.	39,8.	
15.	39,5.	39,3.	1100.
16.	39,1.	38,8.	
17.	39,0.	39,0.	
18.	39,2.	39,1.	1140.
19.	39,0.	38,8.	
20.	39,1.	39,3.	1160.
21.	39,0. Впрыснуто 0,005.		2 ч.—39,2 4 ч.—39,9. 6 ч.—40,6. 8 ч.—40,4
22.	39,9.	39,2.	
23.	39,0.	39,4.	1120.
24.	39,2.	39,3.	
25.	39,0.	39,2.	1150.
26.	39,1.	39,4.	
27.	39,0.	39,2.	
28.	39,1.	39,4.	1170.
29.	39,2. Впрыснуто 0,008.		2 ч.—39,8. 4 ч.—40,7. 6 ч.—40,7. 8 ч.—39,7.

30/xi.	39,5.	39,2.	
1/xii.	39,1.	39,2.	
2.	39,1.	39,3.	1090.
3.	39,1.	39,3.	
4.	38,9.	39,0.	1100.
5.	39,1.	39,1.	
6.	39,2.	39,0.	
7.	39,2.	39,1.	
8.	39,0.	39,0.	1150.
9.	39,1.	39,2.	
10.	39,0.	38,9.	1140.
11.	39,0. Взята кровь.		

Съ сывороткой этого кролика была произведена реакція агглютинаціи и реакція преципитаціи. Реакція преципитаціи дала отрицательный результатъ со всѣми антигенами. Агглютинаціонный титръ этой сыворотки также оказался очень низкимъ, какъ это видно на прилагаемой таблицѣ:

	Разведенія сыворотки.				
	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500
Тифъ I	+	+	+	±	—
Тифъ II	+	+	±	—	—
Паратифъ β	—	—	—	—	—

VI кроликъ.

Вѣсъ 1950. Впрыскиваніе нуклеопротеида производилось въ полость брюшины. Съ 16/x—16/xii кролику введено 0,03 нуклеопротеида.

16x. 1911.	38,6. Впрыснуто 0,001. 2ч—39,2 4ч—38,5 6ч—38,4. 8ч—38,9.		
17.	39,2	38,5.	

Съ 17/x.—27/x. температура нормальная. Вѣсъ 20x.—1770 26x.—1940.

27х. Впрыснуто 0,002 нуклеопротеида.
5.хі. „ 0,003 „
13хі. „ 0,005 „
21 „ 0,006 „
29 „ 0,01 „
16хп. Вѣсъ 1880. Взята кровь.

	Реакція агглютинаціи.						
	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000
Тифъ I	+	+	+	+	+	±	—
„ II	+	+	+	+	+	±	—
Паратифъ α . . .	—	—	—	—	—	—	—
„ β . . .	+	+	±	—	—	—	—
Кишечная палочка	—	—	—	—	—	—	—

Преципитація отчетливо замѣтна была въ растворѣ нуклеопротеида и фильтратахъ обѣихъ тифозныхъ культуръ.

Такимъ образомъ сыворотка кроликовъ, иммунизированныхъ нуклеопротеидомъ тифозныхъ бациллъ, обнаружила рядъ чрезвычайно интересныхъ свойствъ. Она обладала способностью агглютинировать тифозныя бациллы, а въ нѣкоторыхъ случаяхъ также и бактеріи паратифа β; вызывала образованіе осадка (преципитація) при смѣшиваніи какъ съ растворомъ нуклеопротеида, такъ и съ прозрачнымъ фильтратомъ старой бульонной разводки брюшно-тифозной палочки; кромѣ того, въ смѣси съ этими жидкостями она вызывала связываніе комплемента и препятствовала растворенію красныхъ кровяныхъ тѣлецъ въ гемолитической системѣ. Связываніе комплемента наблюдалось также и при употребленіи въ качествѣ антигена эмульсіи брюшно-тифозныхъ бациллъ.

Что касается способности вызывать агглютинацію, то она наблюдалась въ сывороткахъ всѣхъ нашихъ кроликовъ. Различная высота агглютинаціоннаго титра въ сывороткахъ разныхъ кроликовъ по всей вѣроятности зависѣла какъ отъ способа и продолжительности иммунизаціи животныхъ, такъ и отъ количества впрыснутаго имъ нуклеопротеида. Въ нашихъ опытахъ та культура брюшно-тифозной палочки, которая происходила изъ разводки служившей для извлеченія нуклеопротеида, агглютинировалась сывороткой кроликовъ нѣсколько сильнѣе, чѣмъ культура Инст. Эксп. Мед. Причина этого лежала, повидимому, не въ сывороткѣ, а въ особенностяхъ самой культуры, которая и въ другихъ случаяхъ обнаруживала нѣсколько меньшую способность агглютинироваться, чѣмъ выдѣленная нами разводка. Кромѣ брюшно-тифозной палочки, сыворотка нашихъ кроликовъ агглютинировала и бактеріи паратифа β, но въ гораздо меньшей степени (1 : 100).

Болѣе специфичными въ нашихъ опытахъ оказались реакціи преципитаціи и связыванія комплемента, такъ какъ положительный результатъ ихъ отмѣчался при употребленіи въ качествѣ антигеновъ раствора нуклеопротеида и фильтрата бульонной культуры только брюшно-тифозной палочки (для послѣдней также эмульсіи брюшно-тифозныхъ палочекъ).

Въ дополненіе къ полученнымъ даннымъ, для опредѣленія бактеріолитическихъ свойствъ полученныхъ нами сыворотокъ съ двумя изъ нихъ былъ поставленъ опытъ Pfeiffer'a. Результаты обоихъ опытовъ приведены на прилагаемыхъ таблицахъ.

I опытъ (сыворотка I-го кролика).

№ морск. свинки.	Вѣсъ свин. въ грам.	Колич. тиф. бац. (18 ч. культ на косомъ агарѣ).	Количество впрыснутой сыворотки.	Исходъ опыта.	Примѣчаніе:
1	257	1 петля въ 1 к. с. бульона.	0,1	Выздор.	Черезъ 30 мин. немного движущихся бациллъ, на ряду съ которыми видны были и потерявшія подвижность. Черезъ 1 ч. большинство бациллъ потеряли подвижность, попадаются также зерна. Черезъ 2 ч. въ висячей каплѣ бациллъ не обнаружено.
2	317	„	0,05	„	Черезъ 2 ч. послѣ вспрыскиванія очень мало подвижныхъ бациллъ; изрѣдка зерна.
3	267	„	0,3 сыворотки нормальн. кролика.	Ночью погиб.	Черезъ 30 мин. немного подвижныхъ бациллъ. Черезъ 1 ч. ихъ количество замѣтно увеличилось. Черезъ 2 ч. очень много оживленно движущихся бациллъ.
4	260	1/4 петли.	—	Ночью погиб.	Тоже.

II опытъ (сыворотка III-го кролика).

№ морск. свинки.	Вѣсъ свинки въ грамм.	Колич. тиф. бациллъ (18 агар. культ.).	Кол. впрысн. сыворотки.	Исходъ опыта.	Примѣчаніе:
1	245	1 петля въ 1 куб. сн. бульона.	0,05	Выздор.	Черезъ 1 ч. изрѣдка попад. оживленно движущіяся бациллы, встрѣчаются также неподвижныя. Образованіе зеренъ замѣчено черезъ 1 1/2 ч.
2	280	„	0,01	„	Образованіе зеренъ черезъ 1 1/2 ч.
3	260	1/4 петли.	0,3 норм. сыворот.	Ночью погиб.	Черезъ 1 ч. очень много оживленно движущихся бактерій.

Такимъ образомъ сыворотка оказалась бактеріолитической и какъ видно изъ II опыта уже въ количествѣ 0,01 гр.

растворяла брюшно-тифозныя палочки въ брюшной полости морскихъ свинокъ при характерныхъ морфологическихъ явленіяхъ.

Въ заключеніе нами поставлено было нѣсколько опытовъ съ цѣлью опредѣленія лечебнаго значенія полученныхъ нами сыворотокъ при отравленіи животныхъ нуклеопротеидомъ. Однако въ этихъ опытахъ сыворотка оказалась совершенно недѣйствительной: получившія ее животныя погибали такъ же скоро и при тѣхъ же явленіяхъ, какъ и контрольныя, которымъ было впрыснуто такое же количество нуклепротеида. Для иллюстраціи я приведу два изъ опытовъ.

I ОПЫТЪ.

I кроликъ. Вѣсъ 800 гр. Т° 39,4°. Впрыснуто въ ушную вену 0,02 нуклеопротеида и вслѣдъ затѣмъ 0,5 куб. сн. сыворотки III кролика (обнаружившая наиболѣе высокій агглютинаціонный титръ).

Т°.	Черезъ 1 часъ	39,9°.
	„ 2 часа	41,0°.
	„ 3 „	40,9°.
	„ 3 1/2 ч.	Судорги и смерть.

II кроликъ. Вѣсъ 640 гр. Т°. 39,0°. Одновременно съ первымъ впрыснуто 0,02 нуклеопротеида.

	Черезъ 1 ч.	38,7°.
	„ 2 „	36,8°.
	„ 2 „ 15 м.	Смерть.

II ОПЫТЪ.

I кроликъ. Вѣсъ 1570 гр. Т°. 38,7°. Въ 10 ч. утра впрыснуто въ ушную вену 0,04 нуклеопротеида и тотчасъ же 1 куб. сн. сыворотки III кролика.

Черезъ 1 ч.	39,0°
„ 2 „	38,2°
„ 3 „	37,9°
„ 4 „	37,4°
„ 5 „	37,0°

„ 6 „ 36,7°
„ 7 „ 36,5°

Ночью погибъ.

II кроликъ. Вѣсъ 1600 гр. Т° 39,0°. Впрыснуто 0,04 нуклеопротеида въ ушную вену.

Черезъ 1 ч. 37.4°.
„ 2 „ 37,0°.
„ 3 „ 36,7°.
„ 4 „ 35,9°.
„ 4½ ч. Судорги и смерть.

Приступая къ разбору результатовъ прозведенныхъ нами опытовъ и выясненію ихъ значенія, мы прежде всего остановимся на опытахъ иммунизаціи животныхъ растворами нуклеопротеида тифозныхъ бациллъ, такъ какъ въ связи съ ними пріобрѣтаютъ особенный интересъ и остальныя полученныя нами данныя.

Произведенные нами опыты показываютъ, что осторожное вспрыскиваніе животнымъ постепенно возрастающихъ количествъ раствора нуклеопротеида тифозныхъ бациллъ вызываетъ появленіе въ ихъ кровяной сывороткѣ тѣхъ же специфическихъ антитѣлъ (агглютининовъ, преципитиновъ, веществъ связывающихъ комплементъ и бактеріолизиновъ), которыя развиваются и при зараженіи ихъ живыми вирулентными разводками брюшно-тифозной палочки. Мы видѣли, что кровяная сыворотка кроликовъ, иммунизированныхъ нуклеопротеидомъ, вызывала агглютинацію тифозныхъ бациллъ при разведеніи 1:5.000, а бактерій паратифа β при разведеніи 1:100. Кромѣ того, она давала преципитацію какъ съ растворомъ, служившаго для иммунизаціи животныхъ нуклеопротеида, такъ и съ фильтратами старыхъ бульонныхъ разводокъ тифозныхъ бактерій. Въ смѣси съ тифозными бактеріями она вызывала связываніе комплемента и препятствовала растворенію красныхъ кровяныхъ тѣлецъ въ гемолитической системѣ, а будучи введена въ брюшную полость морскимъ свинкамъ вмѣстѣ съ живыми вирулентными разводками брюшно-тифозныхъ бациллъ она вызывала раствореніе послѣднихъ при характерныхъ морфологическихъ явленіяхъ и предохраняла животныхъ отъ смертельной инфекціи, такъ какъ контрольныя свинки въ этихъ опытахъ, погибали. Принимая во вниманіе назначитсльность количествъ нуклеопротеида, впрыскивавшихся въ нашихъ опытахъ, и сравнительно малую продолжительность періода иммунизаціи животныхъ, мы можемъ признать достигнутую при помощи нуклеопротеида степень концентраціи антитѣлъ въ кровяной сывороткѣ кроликовъ очень высокой.

Въ высшей степени важно, что полученныя нами сыворотки оказались дѣйствительными не только по отношенію къ разводкамъ бактерій общаго происхожденія съ культурами служившими для извлеченія нуклеопротеида, но и по отношенію къ брюшно-тифознымъ бактеріямъ другого происхожденія. Этотъ фактъ указываетъ на то, что свойства нуклеопротеида не зависятъ отъ индивидуальныхъ особенностей примѣнявшихся для его извлеченія культуръ, и съ точки зрѣнія біологическихъ реакціи онъ сохраняетъ характерныя черты того вида бактерій, изъ которыхъ онъ полученъ.

Всѣ реакціи иммунитета представляютъ по существу біологическій методъ, дающій возможность опредѣлить, имѣются ли въ сывороткѣ вещества, являющіяся результатомъ дѣйствія на организмъ продуктовъ жизнедѣятельности бактерій и нѣкоторыхъ составныхъ частей ихъ тѣлъ. Современная наука допускаетъ и для микроорганизмовъ такое же генетическое развитіе, какъ для растеній и животныхъ и принимаетъ существованіе среди бактерій близкихъ между собою видовъ. И несомнѣнно, что существуютъ родственные виды бактерій, которые имѣютъ много общаго, какъ по своему химическому составу, такъ и по особенностямъ своего жизненнаго процесса. Такой взглядъ въ настоящее время можетъ считаться вполнѣ доказаннымъ по отношенію къ цѣлому ряду бактерій.

Въ систематикѣ бактеріалъныхъ видовъ брюшно-тифозная палочка стоитъ очень близко къ цѣлому ряду бактерій: кишечной палочкѣ, палочкамъ паратифа α и β и др. И родственная связь этихъ бактеріальныхъ видовъ находитъ себѣ выраженіе въ близости ихъ антигеновъ, въ томъ, что біологическія реакціи могутъ считаться безусловно специфичными только какъ родовыя реакціи. Такъ напримѣръ, сыворотка животныхъ иммунизированныхъ брюшно-тифозной палочкой пріобрѣтаетъ способность вызывать агглютинацію не только тифозныхъ бациллъ, но въ нѣкоторыхъ случаяхъ и паратифозныхъ и кишечной палочки и наоборотъ. Практическое значеніе этого явленія, конечно, не велико, такъ какъ установленіемъ предѣла дѣйствія сыворотокъ (при разведеніи ихъ) можно всегда опредѣлить, противъ какого вида бактерій онѣ содержатъ больше всего антитѣлъ, а слѣдовательно, и какимъ видомъ бактерій вызвано ихъ образованіе.

Въ высшей степени интересно, что сыворотка кроликовъ иммунизированныхъ нуклеопротеидомъ, полученнымъ изъ разводокъ брюшно-тифозной палочки, въ нѣкоторыхъ нашихъ опытахъ обладала способностью вызывать агглютинацію не только тифозныхъ бактерій, но и бактеріи паратифа β. Это обстоятельство даетъ основаніе думать, что полученный нами нуклеопротеидъ обладаетъ какъ видовыми, такъ и родовыми особенностями тифознаго антигена, хотя первыя, какъ и слѣдовало ожидать, значительно преобладаютъ надъ вторыми. Въ нашихъ опытахъ наибольшее разведеніе, при которомъ сыворотка кроликовъ агглютинировала бактерій паратифа β было только 1 : 100, тогда какъ тифозныя палочки агглютинировались той же сывороткой при разведеніи 1 : 5000.

Интересныя указанія мы получаемъ и при разсмотрѣніи результатовъ реакціи преципитаціи. Вполнѣ естественно, что сыворотка кроликовъ, иммунизированныхъ къ нуклеопротеиду, пріобрѣла способность вызывать помутнѣніе въ его растворахъ, такъ какъ всегда, при смѣшиваніи иммунной сыворотки высокаго титра съ ея бѣлковымъ антигеномъ, если эти вещества взяты въ соотвѣтствующихъ количествахъ, должно происходить выпаденіе специфическаго осадка. И этотъ фактъ получилъ чрезвычайно важное значеніе, благодаря тому, что на немъ покоится получившій въ настоящее время широкое распространеніе методъ дифференцированія крови человѣка и животныхъ и бѣлковыхъ веществъ различнаго происхожденія. Поэтому для насъ такое свойство сыворотки кроликовъ имѣло значеніе лишь постольку, поскольку оно могло служить указаніемъ, что иммунизація животныхъ производилась въ нашихъ опытахъ правильно и что достигнутая въ нихъ степень развитія специфическихъ антитѣлъ для нашихъ цѣлей можетъ считаться вполнѣ достаточной. Гораздо большее значеніе имѣетъ то, что кровяная сыворотка кроликовъ, иммунизированныхъ тифознымъ нуклеопротеидомъ, обладала способностью вызывать образованіе осадка и въ фильтратахъ бульонныхъ культуръ тифозныхъ бактерій. Цѣлымъ рядомъ изслѣдованій безусловно доказана специфичность реакціи преципитаціи и только этой специфичностью она обязана своимъ чрезвычайно широкимъ практическимъ примѣненіемъ. Такимъ образомъ, появленіе осадка при смѣшиваніи кровяной сыворотки и фильтрата бульонной культуры тифозныхъ бактерій въ нашихъ опытахъ, указываетъ, безъ сомнѣнія, на наличность въ послѣднемъ нуклеопротеида тифозныхъ бациллъ или его дериватовъ, перешедшихъ въ растворъ вслѣдствіе выщелачиванія.

Наши опыты даютъ основанія думать, что этотъ нуклеопротеидъ или ближайшіе продукты его расщепленія и представляютъ специфическій преципитиногенъ тифозныхъ бациллъ, который способомъ проф. Н. П. Кравкова извлекается изъ бактерій въ наиболѣе чистомъ видѣ. Несомнѣнно, что въ старыхъ бульонныхъ культурахъ содержатся только стѣды его, такъ какъ реакція преципитаціи, которая при пользованіи чистымъ растворомъ нуклеопротеида заканчивается въ 20—30

мин., при употребленіи фильтрата становится очевидной только черезъ 18—24 часа.

Положительный результатъ реакціи связыванія комплемента одинаковый, какъ при пользованіи въ качествѣ антигена нуклеопротеидомъ, такъ и при замѣнѣ его живыми тифозными бактеріями или фильтратами ихъ бульонныхъ культуръ, указываетъ на присутствіе въ полученныхъ нами сывороткахъ специфическаго для тифознаго антигена амбоцептора. Такъ какъ появленіе его въ кровяной сывороткѣ въ нашихъ опытахъ вызывалось впрыскиваніемъ животнымъ раствора нуклеопротеида, то въ положительномъ результатѣ реакціи мы можемъ видѣть несомнѣнное доказательство того, что это вещество и представляетъ споцифическій антигенъ тифозныхъ бактерій.

По существу то же самое значеніе имѣетъ и положительный результатъ «феномена Pfeiffer'a», такъ какъ и раствореніе бактерій происходитъ при посредствѣ специфическаго бактеріолитическаго амбоцептора и имѣющагося также въ нормальной крови комплемента.

Такимъ образомъ, принимая во вниманіе всѣ вышеприведенныя данныя, мы имѣемъ полное право сдѣлать выводъ, что нуклеопротеидъ, полученный нами изъ гѣлъ брюшно-тифозныхъ бактерій, представляетъ специфическій антигенъ тифозныхъ бациллъ.

При обзорѣ болѣзненныхъ явленій, развивающихся у животныхъ при отравленіи ихъ нуклеопротеидомъ мы имѣли уже случай говорить, что наблюдающаяся при этомъ картина во всѣхъ своихъ частностяхъ вполнѣ соотвѣтствуетъ симптомамъ экспериментальнаго брюшного тифа животныхъ, подробно описанномъ многими авторами, спеціально занимавшимися его изученіемъ. Какъ въ томъ, такъ и въ другомъ случаѣ, мы имѣемъ дѣло съ чрезвычайно острой, бурно протекающей и быстро заканчивающейся интоксикаціей животныхъ, имѣющей очень мало общаго съ заболѣваніемъ, которое вызывается брюшно-тифозной палочкой у людей. Точно также и патолого-

анотомическія измѣненія, открывающіяся при микроскопическомъ изслѣдованіи органовъ погибшихъ отъ отравленія нуклеопротеидомъ кроликовъ, совершенно совпадаютъ съ измѣненіями, наблюдающимися при зараженіи животныхъ живыми очень вирулентными розводками брюшно-тифозной палочки. По существу мы имѣемъ здѣсь дѣло съ острыми токсическими измѣненіями, свойственными большинству инфекціонныхъ заболѣваній: рѣзкими дегенеративными процессами въ паренхиматозныхъ органахъ, простирающимися вплоть до образованія некрозовъ въ нѣкоторыхъ изъ нихъ, гиперплязіей селезенки и фолликулярнаго аппарата кишечника. Даже пораженіе послѣдняго, заключающееся въ гипереміи, кровоизліяніяхъ въ его стѣнкѣ, въ рѣзкомъ слущиваніи эпителія и образованіи серознаго эксудата и при жизни выражающееся чрезвычайно сильнымъ поносомъ, не представляетъ ничего специфическаго для брюшно-тифозной палочки. Тѣ же явленія можно вызвать и холерными вибріонами, и синегнойной палочкой (Charrin 170). При разборѣ литературныхъ данныхъ мы видѣли, что тѣ же болѣненныя явленія и такія же измѣненія вызываются у животныхъ и впрыскиваніемъ имъ сапрофитныхъ микробовъ (Beumer и Peiper), что въ свое время долго заставляло многихъ авторовъ совершенно отрицать патогенность брюшно-тифозной палочки для животныхъ, а нѣкоторыхъ и сомнѣваться въ ея специфическомъ значеніи, какъ возбудителя брюшного тифа у людей, пока развитіе ученія объ иммунитетѣ не дало убѣдительныхъ доказательствъ этого и не разрушило основанія для всякихъ, направленныхъ въ эту сторону, сомнѣній.

Особый интересъ и значеніе пріобрѣтаютъ всѣ эти явленія въ связи съ специфическими измѣненіями въ организмѣ, развивающимися при иммунизаціи и обнаруживающимися появленіемъ въ кровяной сывороткѣ особыхъ антитѣлъ. Произведенные нами опыты съ несомнѣнностью доказываютъ, что наблюдавшіяся у нашихъ кроликовъ болѣзненныя явленія и сопровождавшія ихъ патолого-анатомическія измѣненія въ ор-

ганахъ дѣйствительно вызывались специфическимъ ядомъ брюшно-тифозныхъ бациллъ, при продолжительномъ введеніи котораго, въ незначительныхъ количествахъ, не вызывающихъ отравленія животныхъ, въ кровяной сывороткѣ послѣднихъ появляются специфическія для тифозныхъ бациллъ агглютинины, преципитины и бактеріолизины, которыя имѣются и въ крови людей, выздоровѣвшихъ отъ брюшно-тифозной инфекціи.

Всѣ эти соображенія заставляютъ смотрѣть на полученый нами нуклеопротеидъ тифозныхъ бациллъ, какъ на тифозный эндотоксинъ и видѣть въ послѣднемъ главную причину интоксикаціи, какъ при брюшномъ тифѣ у людей, такъ и при экспериментальномъ зараженій брюшно-тифозной палочкой животныхъ. Мы вовсе не хотимъ этимъ сказать, что рѣшительно всѣ болѣзненныя явленія при брюшно-тифозной инфекціи зависятъ отъ распаденія бактерій и перехода въ дѣятельное, если можно такъ выразиться, состояніе ихъ нуклеопротеида. Весьма возможно, что и другія составныя части бактеріальной клѣтки, равнымъ образомъ освобождающіяся при такомъ распаденіи бактерій, не безразличны для организма; точно также жизненный процессъ и продукты обмѣна микробовъ, безъ сомнѣнія, могутъ играть извѣстную роль и придавать тѣ или иныя особенности общей картинѣ болѣзни; но наиболѣе характерныя черты брюшно-тифозной инфекціи даются все-таки эндотоксиномъ.

Здѣсь мы подходимъ къ чрезвычайно важному вопросу о выработкѣ брюшно-тифозной палочкой истиннаго токсина и о выдѣленіи его секреторнымъ путемъ. Многіе авторы, главнымъ образомъ французской школы, все еще думаютъ, что тифозныя бациллы не лишены способности выдѣлять специфическій токсинъ путемъ секреціи и этимъ также объясняютъ споцифическій характеръ ихъ дѣйствія. Однако, до настоящаго времени не удалось получить предполагаемый токсинъ отдѣльно отъ бактерій, несмотря на многочисленныя попытки достигнуть этого и на разнообразіе примѣнявшихся съ этою

цѣлью методовъ. Всѣ сообщенія о положительномъ результатѣ такихъ попытокъ при ихъ тщательной провѣркѣ оказались основанными на ошибочныхъ данныхъ.

Въ настоящее время, при полномъ отсутствіи знанія химической природы токсиновъ, ихъ единственнымъ безусловнымъ, хорошо изученнымъ признакомъ является способность вызывать въ организмѣ образованіе специфическихъ антитоксиновъ, т. е. веществъ, вполнѣ нейтрализующихъ ихъ дѣйствіе. Между тѣмъ такихъ веществъ, не найдено ни въ крови выздоровѣвшихъ отъ брюшного тифа людей, ни въ кровяной сывороткѣ животныхъ, иммунизированныхъ вирулентными разводками брюшно-тифозной палочки. Такимъ образомъ, и съ этой стороны не удалось получить убѣдительныхъ доказательствъ существованія тифознаго токсина. Съ другой стороны, характеръ антитѣлъ, которыя обнаружены въ иммунныхъ тифозныхъ сывороткахъ, даетъ чрезвычайно важныя указанія на участіе эндотоксиновъ въ интоксикаціи организма при зараженіи его брюшно-тифозной палочкой. Школа Pfeiffer'a, на основаніи особенностей иммунитета при брюшномъ тифѣ, совершенно отрицаетъ существованіе тифознаго токсина и всѣ болѣзненныя явленія при этой инфекціи объясняетъ растворенiемъ въ организмѣ брюшно-тифозныхъ бактерій и освобожденіемъ ихъ эндотоксиновъ.

Наши опыты, произведенные съ чистымъ тифознымъ эндотоксиномъ, показываютъ, что его одного вполнѣ достаточно для объясненія происхожденія всѣхъ болѣзненныхъ явленій и потолого-анатомическихъ измѣненій, развивающихся при экспериментальномъ зараженіи животныхъ брюшно-тифозной палочкой. При такихъ условіяхъ признаніе еще за нею способности секреторнаго выдѣленія токсина становится совершенно излишнимъ.

Также и изученіе локализаціи бактерій въ организмѣ при брюшномъ тифѣ даетъ очень важныя указанія на характеръ ихъ яда. При дифтеріи и столбнякѣ, несомнѣнно чисто токси-

ческихъ инфекціяхъ, мы съ самаго начала имѣемъ дѣло съ мѣстнымъ ограниченнымъ пораженіемъ, въ области котораго происходитъ размноженіе микробовъ и выдѣленіе ими токсина, который, всасываясь отсюда въ кровь, вызываетъ симптомы общаго заболѣванія. Въ крови при дифтеріи обычно нѣтъ Löffler'овскихъ палочекъ. Совершенно иную картину мы видимъ при зараженіи микробами, которые вызываютъ болѣзненныя явленія своими эндотоксинами. Кромѣ брюшно-тифозной палочки къ этой группѣ патогенныхъ микроорганизмовъ относятся различные гноеродные микробы (стафилококки, стрептококки), чумная палочка и много др. Ихъ отличительною особенностью является способность быстро проникать въ кровь и вызывать септицемію. Если еще недавно на брюшной тифъ смотрѣли исключительно какъ на пораженіе кишечника, развивающееся съ самаго начала заболѣванія, то новѣйшими изслѣдованіями достаточно твердо установленъ фактъ, что тифъ вначалѣ является септицеміей, и выдѣленіе брюшно-тифозной палочки въ первые дни заболѣванія легче всего удается именно изъ крови; изъ кишечнаго же канала часто ихъ можно выдѣлить только на второй иногда даже на третьей недѣлѣ болѣзни.

Конечно, и при инфекціяхъ, при которыхъ симптомы общаго заболѣванія зависятъ отъ отравленія организма истинными токсинами, возможно проникновеніе въ кровь возбудителей болѣзни. Но при этомъ совершенно измѣняется типичная ея картина. Въ этомъ отношеніи чрезвычайно интересенъ случай дифтерита, описанный Hesse (171), сопровождавшійся распространеніемъ дифтерійной палочки въ кровь: леченіе сывороткой въ этомъ случаѣ не оказало никакого дѣйствія.

Переходя къ вопросу о возможности полученія противъ тифознаго эндотоксина антиэндотоксической сыворотки, мы должны сказать, что произведенныхъ нами въ этомъ направленіи опытовъ недостаточно для категорическихъ выводовъ. Однако и наши опыты заставляютъ сомнѣваться въ успѣхѣ

направленныхъ въ эту сторону попытокъ. Сыворотка нашихъ кроликовъ, обладавшая яснымъ агглютинирующимъ, преципитирующимъ и бактеріолитическимъ дѣйствіемъ и предохранявшая морскихъ свинокъ въ «феноменѣ Pfeiffer'a» отъ смертельнаго зараженія живыми брюшно-тифозными бактеріями, оказалась совершенно недѣйствительной при отравленіи животныхъ даже однократной смертельной дозой нуклеопротеида. Животныя, получившія вмѣстѣ съ нуклеопротеидомъ сыворотку, погибали совершенно одинаково, какъ и контрольныя.

Мы далеки отъ мысли считать свою работу вполнѣ законченной. Рядъ фактовъ, которые получены нами при нашихъ изслѣдованіяхъ допускаетъ и иной путь провѣрки, чѣмъ тотъ, по которому шли мы; если изслѣдованный нами нуклеопротеидъ является настоящимъ тифознымъ эндотоксиномъ, то соотвѣтствующія ему антитѣла могутъ быть найдены и въ крови выздоровѣвшихъ отъ брюшного тифа людей. Съ другой стороны и сыворотка животныхъ иммунизированныхъ брюшно-тифозной палочкой должна давать тѣ же біологическія реакціи (преципитація, связываніе комплемента) съ его растворами. Не менѣе важно и болѣе подробное изслѣдованіе вопроса, поскольку этотъ нуклеопротеидъ можетъ найти примѣненіе для предохранительныхъ прививокъ; то обстоятельство, что онъ является прочнымъ легко дозируемымъ веществомъ, постояннаго состава и вполнѣ опредѣлимой токсичности, даетъ ему въ этомъ отношеніи много преимуществъ передъ обычными, примѣняемыми съ этой цѣлью вакцинами.

Несомнѣнный интересъ представляетъ также изученіе тѣхъ патолого-анатомическихъ измѣненій въ органахъ, которыя развиваются при медленномъ хроническомъ отравленіи животныхъ растворами нуклеопротеида, а также вліянія его на кровь. Возможно, что произведенныя въ этихъ направленіяхъ изслѣдованія прольютъ свѣтъ на нѣкоторые, пока еще спорные, вопросы патологіи брюшного тифа. Нѣкоторые изъ этихъ вопро-

совъ намѣчены уже мной для дальнѣйшей разработки, если только позволитъ къ тому время.

Подводя итогъ результатамъ настоящей работы и принимая во вниманіе также существующія въ литературѣ данныя, мы считаемъ возможнымъ сдѣлать слѣдующіе выводы.

1) Способомъ проф. Н. П. Кравкова изъ бульонныхъ культуръ тифозныхъ бактерій извлекается вещество, которое, какъ по своимъ свойствамъ, такъ и по содержанію азота и фосфора должно быть отнесено къ разряду нуклеопротеидовъ.

2) Нуклеопротеидъ тифозныхъ бактерій обладаетъ рѣзкимъ токсическимъ дѣйствіемъ на животныхъ и при внутривенномъ введеніи кроликамъ убиваетъ послѣднихъ въ количествѣ 0,02 — 0,03 на килогр. ихъ вѣса; при введеніи подъ кожу и въ полость брюшины смертельная доза нуклеопротеида значительно больше.

3) При остромъ отравленіи нуклеопротеидомъ въ органахъ (сердце, печень, почки) животныхъ развиваются рѣзкія дегенеративныя измѣненія; въ печени при этомъ обнаружены всѣ стадіи перерожденія вплоть до образованія некрозовъ; въ селезенкѣ и лимфатическомъ аппаратѣ кишечника наблюдается гиперплязія, а въ послѣднемъ также и отекъ филликуловъ.

4) Патолого-анатомическія измѣненія, развивающіяся въ органахъ животныхъ при остромъ отравленіи ихъ нуклеопротеидомъ тифозныхъ бациллъ, могутъ быть охарактеризованы, какъ острыя токсическія измѣненія, свойственныя вообще острымъ инфекціоннымъ заболѣваніямъ.

5) Какъ болѣзненныя явленія, такъ и патолого-анатомическія измѣненія, развивающіяся при остромъ отравленіи животныхъ нуклеопротеидомъ тифозныхъ бациллъ, вполнѣ соотвѣтствуютъ симптомамъ заболѣванія, наблюдающагося у животныхъ при зараженіи ихъ живыми вирулентными разводками брюшно-тифозной палочки.

6) Въ крови у животныхъ, подвергавшихся повторному впрыскиванію раствора нуклеопротеида тифозныхъ бациллъ, появляются специфическія для брюшно-тифозной палочки антитѣла: агглютинины, преципитины, бактеріолизины и вещества, связывающія комплементъ.

7) Кровяная сыворотка кроликовъ, иммунизированныхъ нуклеопротеидомъ тифозныхъ бациллъ, пріобрѣтаетъ въ нѣкоторыхъ случаяхъ способность вызывать агглютинацію также и бактерій паратифа β.

8) Всѣ эти данныя заставляютъ признать въ добытомъ нами нуклеопротеидѣ тифозныхъ бациллъ специфическій эндотоксинъ, сохраняющій всѣ, какъ видовыя, такъ и родовыя, особенности антигена палочки брюшного тифа.

9) Анализъ дѣйствія на животныхъ тифознаго эндотоксина, свободнаго отъ примѣси внѣклѣточныхъ бактеріальныхъ ядовъ, дѣлаетъ совершенно излишнимъ признаніе за брюшно-тифозной палочкой еще и способности выдѣлять токсинъ секреторнымъ путемъ; принимая во вниманіе отсутствіе въ кровяной сывороткѣ людей, выздоровѣвшихъ отъ брюшного тифа, ровно какъ и въ сывороткахъ животныхъ, иммунизированныхъ вирулентными бактеріями, веществъ дѣйствующихъ антитоксически, можно сдѣлать выводъ, что брюшно-тифозная палочка, совершенно не вырабатываетъ истиннаго токсина.

10) Незначительная токсичность фильтратовъ старыхъ бульонныхъ культуръ брюшно-тифозныхъ бактерій зависитъ не отъ присутствія въ нихъ тифознаго токсина, а отъ перехода въ растворъ бѣлковыхъ веществъ тѣлъ бактерій вслѣдствіе ихъ выщелачиванія; наличность въ такихъ фильтратахъ небольшихъ количествъ тифознаго нуклеопротеида доказывается образованіемъ осадка (реакція преципитаціи) при смѣшиваніи ихъ съ сыворотками кроликовъ, иммунизированныхъ нуклеопротеидомъ.

11) Возможность полученія противотифозной антиэндо-

токсической сыворотки, пригодной для лечебныхъ цѣлей представляется сомнительной.

12) Полученный нами эндотоксинъ повидимому можетъ примѣняться съ успѣхомъ для предохранительныхъ прививокъ противъ брюшного тифа.

Заканчивая свою работу считаю пріятнымъ долгомъ выразить глубокую благодарность проф. Александру Павловичу Фавицкому за предложенную тему, за руководство моимъ клиническимъ и научнымъ образованіемъ и за живой интересъ къ моимъ работамъ.

Проф. Александра Ивановича Моисеева искренно благодарю за цѣнные совѣты и указанія при просмотрѣ моихъ препаратовъ.

Искренно благодарю за многія цѣнныя указанія проф. Николая Павловича Кравкова.

Приватъ-доценту Академіи Петру Ивановичу Философову приношу сердечную благодарность за постоянную готовность помочь словомъ и дѣломъ въ затруднительныхъ случаяхъ.

Ассистента клиники Николая Павловича Аоонскаго искренно благодарю за содѣйствіе моимъ клиническимъ и лабораторнымъ занятіямъ.

Литература.

1. Behring. Untersuch. ü. d. Zustandekommen d. Diphtherie-Immunität bei Tieren. Deutsch. medicin. Wochenschr. 1890, № 49.
2. Roux и Yersin. Contrib. à l'étude de la diphth. Annal. de l'Inst. Pasteur, т. II, 1888, стр. 629 и т. III, 1889, стр 273.
3. Ehrlich, P. Ueber Antigene und Antikörper (въ Handb. d. Techn. u. Meth. d. Immunitätsforschung).
4. Wolff-Eisner, A. Untersuch. ü. einige Immunitätsfragen. Berl. klin. Wochenschr. 1904, № 42—44.
5. Кравковъ, Н. П. О химическ. составѣ оболочекъ бактерій и о нуклеиновыхъ веществахъ ихъ тѣла. Врачъ, 1901, № 36.
6. Онъ же. О холерномъ токсинѣ. Русскій Врачъ, 1901, № 16.
7. Гамалѣя, Н. Ф. Recherches expérimentales sur le poison du cholera. Arch. de méd. expérim. 1892, т. IV.
8. Klein. Reports of the Medical Officer of the Privy Council and Local Governm. Board. 1875 (прив. по № 15).
9. Bahrdt. Experim. Untersuch. ü. die Uebertragbarkeit des Typhus abdominalis auf Tiere. Arch. d. Heilkunde 1875, т. XVII, стр. 156.
10. Walder. Die Typhusepidemie von Kloten. Диссерт. Zürich 1879 (прив. по № 15).
11. Мочутковскій. Experim. Stud. ü. d. Impfbarkeit typhöser Fieber. Gentralbl. f. d. med. Wissensch. 1876, стр. 173.
12. Klebs, E. Der Bacillus d. Abdominaltyphus und der typhöse Process. Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. т. XIII, 1881, стр. 381.

13. Eberth, C. Die Organismen in den Organen bei Typhus abdomin. Virchow's Arch. т. 81, 1881, стр. 381 и Virchow's Arch. т. 83, 1881 стр. 486.

14. Koch, R. Zur Untersuch. v. pathog. Organismen. Mitteilung. aus dem Kaiserlich. Gesundheitsamte т. I, 1881, стр. 1.

15. Gaffky. Zur Aetiologie des Abdominaltyphus. Mitteil. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte т. II, 1884, стр. 372.

16. E. Fraenkel и Simmonds. Die ätiologische Bedeutung des Typhusbacillus. Hamburg 1886 и Ctbl. f. klin. Med. 1886, стр. 675.

17. A. Fraenkel. Zur Lehre v. d. pathog. Eigenschaften des Typhusbacillus. Centralbl. f. klin. Med. 1886, стр. 169.

18. Tayon. Sur les inoculations du microbe de la fiévre typhoide. Progrès méd. 1885, № 34 и Compt. rend. 1886.

19. Neuhauss, R. Weitere Untersuch. ü. d. Bac. d. Abdominaltyphus. Berlin. klin. Wochenschr. 1886, стр. 389.

20. Seitz, C. Bakteriolog. Stud. z. Typhus-Aetiologie. München 1886.

21. Trambusti и Maffucci (прив. по Centralbl. f. klin. Med. 1887, № 24).

22. Lepidi-Chioti и de Blasi (прив. по Baumgarten's Jahresberichte т. III, 1887, стр. 139).

23. Michael. Typhusbacillen im Trinkwasser. Fortschr. d. Medic. 1886, № 11.

24. Blackstein (прив. по Baumgarten's Jahresberichte т. VII, 1891, стр. 250).

25. Belfanti. L'infezione tifosa. Rivista gen. de clin. med. 1890, стр. 486.

26. A. Di-Vestea. Ricersche e sperimenti sul bacillo de tifo abdominale. 1885 (прив. по Baumg. Jahresb. m. II, 1886, стр. 163).

27. Beumer и Peiper. Bacteriolog. Stud. ü. d. ätiolog. Bedeut. d. Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hyg. т. I, 1886, стр. 489 и Centralbl. f. klin. Med. 1886, стр. 633.

28. Высоковичъ. Ueber d. Schicksale d. ins Blut injicirten Mikroorganismen etc. Zeitschr. f. Hyg. т. I, стр. 3, 1886.

29. Сиротининъ, В. Н. Die Uebertragung von Typhusbacillen auf Versuchsthiere. Zeitschr. f. Hyg. т. I, стр. 465.

30. Fraenkel, E. и Simmonds. Weitere Untersuch. ü. d. Aetiol. d. Abdominaltyphus. Zeitschr. f. Hyg. т. II, 1887, стр. 138.

31. Beumer и Peiper. Bacteriolog. Stud. ü. d. ätiolog. Bedeut. d. Typhusbacillus. Zeitschr. f. Hyg. т. II, 1887, стр. 110 и 382.

32. Baumgarten. Ueber Infektionsversuche mit Typhusbacillen. Centralbl. f. klin. Med. 1887, стр. 57.

33. Wolffowitz. Ueber Infektionsversuche mit Typhusbacillen. Ziegler's Beiträge 1888, т. II, стр. 223.

34. Ali-Cohen. De Typhus-Bacil. 1888 (прив. по № 40).

35. Dunbar. Untersuch. ü. d. Typhusbacillus etc. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1892, т. XII, стр. 485.

36. Bitter, H. Ueber Festigung von Versuchsthieren gegen die Toxine der Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hyg. 1892, т. XII, стр. 298.

37. Angelo Pavone (прив. по Centralbl. f. die gesam. Med. 1888, стр. 804.

38. A. Fraenkel. Ueber die pathogenen Eigenschaften des Typhusbacillus. Verhandlung. d. VII. Congr. f. inn. Med. 1887, стр. 179.

39. K. Kilcher. Śborn. lekarski, 1887.

40. Petruschky. Ueber die Art. d. pathog. Wirkung d. Typhusbac. etc. Zeitschr. f. Hyg. т. XII, 1892, стр. 261.

41. Lépine и Lyonnet. Études sur quelques effets de la toxine typhique chez la chien. Revue de médecine 1897, т. XVII, стр. 905.

42. Chantemesse A. и Widal F. Recherches sur le bacille typhique etc. Arch. de Physiolog. norm. et pathologique 1887, т. IX, стр. 257.

43. Cygnaeus, W. Stud. ü. d. Typhusbacillus. Ziegler's Beiträge 1890, т, VII, стр. 375.

44. Sanarelli. Études sur la fiévre typhoide expérimentale. Annal. de l'Inst. Pasteur. 1892, т. VI, стр. 721.

45. Chantemesse et Widal. Étude expériment. sur l'exaltation, l'immunisation et la therapeutique de l'infection typhique Ann. de l'Inst. Pasteur, 1892, т. VI, стр. 755.

46. Sanarelli. Études sur la fiévre typhoide expérimentale. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894, т. VIII, стр. 193.

46a. Friedreich. Ein neuer Fall von Leukämie. Virchow's Arch. 1857, т. XII, стр. 53.

46б. Wagner. Beitr. z. patholog. Anatom. der Leber bei Abdominaltyphus. Arch. d. Heilkunde 1860, т. I, стр. 322 и 1861, т. II, стр. 103.

47. Remlinger, P. Fièvre typhoide éxperimentale. Annal. de l'Inst. Pasteur 1897, т. XI, стр. 829.

48. Chantemesse и Ramond. Fièvre typhoide expérimentale. Le Bullet. médic. 1897, стр. 666.

48a. Grunbaum. Brit. med. Journ. 1904, стр. 817 (прив. по Centralbl. f. Bacteriol. 1905).

59. Мечниковъ, И. И. и Безрѣдка, А. Recherches sur la fièvre typhoide expérimentale. Ann. de l'Inst. Pasteur 1911, т. XXV, стр. 193.

50. Scordo. Infection der Ziege mit dem Eberth'schen Bacillus. Centralbl. f. Bacteriol. I Abt. Orig. т. LVII, 1911, стр. 290.

51. E. Semmer. Typhus bei Hunden, Pferden und Ratten. Deutsch. Zeitschr. f. Tiermed. т. XII, 66.

52. Brieger, L. Ueber Ptomaine. Berl. klin. Wochenschr. 1886, стр. 281.

53. Buchner. Ueber die eitererregenden Stoffe in der Bakterienzelle. Ctbl. f. Bakt. 1890, т. VIII.

54. Koch, R. Fortsetzung d. Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose. Ctbl. f. Bakt., т. X.

55. Maffucci. Ueber die Wirk. d. ster. Cultur. d. Tuberkelbacillus. Centralbl. f. allg. Pathol. 1890.

56. Strauss и Гамалѣя. Contribution a l'étude du poison tuberculeux. Arch. de méd. expérim. 1891.

57. Prudden, Mitchel и Hodenphyl. New-Jork medical Journal 1891 (прив. по Gtbl. f. Bakt. 1893).

58. Фавицкій, А. П. О вліяніи продуктовъ выдѣленія нѣкоторыхъ болѣзнетворныхъ бактерій, а также и ихъ микопротеина на животный организмъ. Врачъ, 1892, №№ 11, 13, 15, 16 и 20.

59. Cantani, A. Giftikeit der Cholerabacillen. Deutsch. med. Wochenschr 1886, стр. 789.

60. R. Pfeiffer. Untersuch. u. d. Choleragift. Zeitschr. f. Hygiene, 1892, т. XI, стр. 393.

61. Pfeiffer u. Wassermann. Untersuch. u. d. Wesen der Choleammunität. Zeitschr. f. Hyg. 1893, т. XIV, стр. 46.

62. Pfeiffer. Stud. z. Choleraätiologie. Zeitschr f. Hyg. 1894, т. XVI, стр. 268.

63. Онъ же. Ueber d. specif. Immunitätsreaction der Typhusbacillen. Deutsch. med. Wochenschr. 1894, стр. 898.

64. Pfeiffer и Kolle. Ueber die specif. Immunitätsreaction der Typhusbac. Zeitschr. f. Hyg. 1896, т. XXI, стр. 203.

65. Радзіевскій, А. Untersuch. z. Theorie der bakteriellen Infection. Zeitschr. f. Hyg. 1901, т. XXVII, стр. 1.

66. Wolff-Eisner. Beitr. z. Kenntn. d. morphologischen Vorgänge bei d. Infektion u. Immunität. Berlin. klin. Wochenschr. 1903, № 17—20.

66a. Beumer и Peiper. Ueber die immunisirende und heilende Wirkung antitoxischen Hammelserums gegen das Typhusgift. Zeitschr. f. klin. Medicin. 1895, т. XXVII, стр. 328.

67. Chantemesse и Widal. De l'immunité contre le virus de la fiévre typhoide etc. Annal. de l'Inst. Pasteur 1888, т. II, стр. 54.

68. Bruchettini. Riforma med. 1892 (прив. Centralbl. f. Bakt).

69. Stern, R. Ueber Immunität gegen Abdominaltyphus. Deutsch. med. Wochenschr. 1892, стр. 827.

70. Онъ же. Ueber die Wirkung des menschlich. Blutserums auf die experiment. Typhusinfection. Zeitschr. f. Hyg. 1894, т. XIV, ст. 458.

71. Поповъ, Н. А. О передачѣ холернаго иммунитета молокомъ вакцинированной коровы Дисс. 1893.

72. Klemperer и Levy. Ueber Typhus—Heilserum. Berlin. klin. Wochenschr. 1895, № 28.

73. Börger. Z. Behandlung des Typhus abdomin. mit antitoxischem Heilserum. Deutsch. med. Wochenschr. 1896, стр. 138.

74. Traube и Gscheiden. Fäulnisse und der Widerstand der lebender Organismen gegen dieselben. Berlin. klin. Wochenschr. 1874, стр. 467.

75. Watson Cheyne. On the relation of organisms to antiseptic dressings. Transact. of the pathol. Society of London 1879 т. XXX (прив. по № 76).

76. Fodor. Ueber Bakterien im Blute des gesunden Tieres. Deutsch. medicin. Wochenschr. 1885, 1886 u 1887.

77. Nuttal. Experimente ü. d. bacterienfeindlichen Einflüsse des tierischen Körpers. Zeitschr. f. Hyg. 1888, т. VI, стр. 353.

78. Nissen. Z. Kenntn. d. bacterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes. Zeitschr. f. Hyg. 1889, т. VI.

79. Buchner. Ueber die bakterienvernichtende Wirkung des zellenfreien Blutserums. Ctbl. f. Bakteriol. 1889, т. V и VI (№ 1—21).

80. Pfeiffer. Weitere Untersuchungen ü. d. Wesen der Choleraimmunität und über specifisch baktericide Processe. Zeitschr. f. Hyg. 1894, т. XXVIII, стр. 1 (см. также № 60 -64). Исаевъ и Kolle. Experim. Untersuch. mit Choleravibrionen an Kaninchen. Тамъ же стр. 17. Pfeiffer и Исаевъ Ueber d. specif. Bedeut. d. Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg. 1894, т. XVII, стр. 355. Pfeiffer. D. Differentialdiagnose der Vibrionen d. Cholera asiatica. Zeitschr. f. Hyg. 1895, т. XIX, стр. 77.

81. И. Мечниковъ. Recherches sur le cholèra et les vibrions. Annal. de l'Inst. Pasteur, 1893, т. VII, стр. 403.

82. Wassermann. Untersuch ü. Immunität gegen Cholera asiatica. Zeitschr. f. Hyg. 1893, т. XIV, стр. 35.

83. Sobernheim. Experm. Untersuch. ü. Choleragift und Choleraschutz. Тамъ же, т. XIV, стр. 485 и т. XX, стр. 438.

84. Kolle. Beitr. z. d. experim. Cholerastud. an Meerschweinchen. Тамъ же 1894, т. XIV стр. 329.

85. Dunbar. Zur Differentialdiagnose zwischen den Choleravibrionen etc. Zeitschr. f. Hyg. 1896, т. XXI, стр. 295.

86. Мечниковъ, И. И. Etudes sur l'immunité. Annal. de l'Inst. Pasteur 1895, т. IX, стр. 433.

87. Bordet, J. Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinès. Ann. de l'Inst. Pasteur 1895, т. IX, стр. 462.

88. Charrin u Roger. Note sur le developpement des microbes pathogénes etc. Crend. de la Biol. 1889, стр. 667.

89. Мечниковъ. Ètudes sur l'immunité. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1891, т. V, стр. 465.

90. Исаевъ Б. Contribution a l'etude de i'immunité acquise contre le pneumocoque. Ann. de l'Inst. Past. 1893, т. VII, стр. 260.

91. Bordet (см. 87).

92. Gruber. Verhandlung. d. XIV. Congr. f. inn. Medicin 1896, стр. 213.
Gruber u Durham. München. medicin. Wochenschr. 1896.

93. Vidal. Sèro-diagnostic de la fièvre typhoide. Bull. et mém. de la soc. Méd. des Hôpitaux 1896.

94. R. Kraus. eber Uspecifisch. Reakt. in keimfreien Filtraten etc. Wien klin. Wochenschr. 1897, № 32.

95. Исаевъ. Untersuch. ü. d. künstliche Jmmunität gegen Cholera. Zeitschr. f. Hyg. 1894, т. XVI, стр. 287.

96. Pfeiffer. Weitere Mitteil. ü. d. specif. Antikörper d. Cholera. Ztschr. f. Hyg. 1895, т. XX, стр. 198.

97. Bordet. Sur agglutination et la dissolution des globules rouges etc. Annal. de l'Inst. Pasteur 1898, т. XII, стр. 688.

98. Чистовичъ Ф. Études sur l'imunisation contre le sérum d'anguilles. Ann. de l'Inst. Past. т. XIII, стр. 406.

99. Bordet. Agglutination et dissolution de globules rouges par le sérum. Тамь же, стр. 273.

100. Uhlenhuth. Eine Methode zur Unterscheidung der verschiedenen Blutarten etc. Deutsch. medicin. Wochenschr. 1901.

101. Wolff-Eisner. Beitr. z. Kennt. d. morphologischen Vorgänge bei d. Infekton u. Immunität. Berl. klin. Wochenschr. 1903.

102. Klemperer. Untersuch. ü. Infection u. Immunität bei der asiat. Cholera. Zeitschr. f. klin. Med. 1894, т. XXV, стр. 449.

103. Ransom. Choleragift und Choleraantitoxin. Deut. med. Wochenschr. 1895, стр. 457.

104. Kraus. Toxine des Chleravibrio und anderer Vibrionen (Handb. d. Techn. u. Meth. d. Immunitätsforschung).

105. Мечниковъ, Roux и Taurelli-Salimbeni. Toxine et antitoxine cholérique. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896, X, стр. 257.

106. Brau и Denier. Recherches sur la toxine et l'antitoxine cholériques. Ann. de l'Inst. Past. 1906, стр. 578.

107. Kraus. Ueber Gifte des Choleravibrio und verwandter Vibrionen. Wien. kiin. Wochenschr. 1906, № 22.

108. Pfeiffer и Friedberger. Zur Frage der Endotoxine und der Antiendotoxine bei Cholera und Typhus. Ctbl. f. Bakteriol. I Abt. Orig. т. XLVII, 1908.

109. Brieger, Wossermann и Kitasato. Ueber Immunität und Giftfestigung. Zeitschr. f. Hyg. 1892, т. II, стр. 137.

110. Löffler и Abel. Ctrbl. f. Bakteriol. 1896, стр. 51.

111. Chantemesse. Toxine typhoide soluble et sérum antitoxique de la fièvre typhoide. Le progrés médical 1988, стр. 245 и Wien. medicin. Blätter 1898, № 18 и 19.

112. Bassenge и Mayer. Toxingewinnung aus gefrorenen Typhusbacillen. Ctbl. f. Bacter. 1904, т. XXXV, стр. 332.

113. Rodet, Lagriffoul, Aly-Wahby. La toxine soluble du bacille d'Eberth. Centralbl. f. Bakter. 1904, т. XXXVI, стр. 593.

114. Kraus и Stenitzer. Wien. klin. Wochenschr. 1907 и 1908.

115. Aronson. Untersuch. ü. Typhus und Typhusserum. Berlin. klin. Wochenschr. 1907, № 18.

116. Смирновъ, Г. П. и Петрова, М. К. О тифозномъ токсинѣ. Труды II Съѣзда Росс. Терап. 1911, стр. 31.

117. M. Ненцкій. Z. Geschichte der basischen Fäulnissprodukte. Journ. f. prakt. Chemie т. XXVI, стр. 47 и т. XX, стр. 443. Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. 1884, т. XVII, стр. 2605.

118. Brieger и C. Fränkel. Untersuch. ü. Bakteriengifte. Berlin. klin. Wochenschr. 1890, стр. 241.

119. Salkowski. Ueber das Peptotoxin. Virshow's Arch. 1891.

120. Lustig и Galeotti. Versuche mit Pestschutzimpfung bei Thieren. Deutsch. med. Wochenschr. 1897, № 15 и 19 и Sperimentale 1889.

Galeotti. Beitrag zur Kenntniss der bakteriellen Nucleoproteide. Zeitschr. f. physiolog. Chem. XXV, стр. 48.

121. Tavel, Krumbein и Glücksmann. Ueber Pestschutzmaassregeln. Zeitschr. f. Hyg. т. XL, 1902.

122. Tiberti. Ueber d. imunisirende Wirk. d. aus d. Milzbrandbac. extrahirten Nucleoproteids. Ctbl. f. Bakterfologie, 1904.

123. Schmitz, K. Untersuch. ü. d. nach d. Lustig'schen Methode bereitete Choleravaccin. Ztschr. f. Hyg. т. LII, 1906, стр. 1.

124. Rondoni, P. Lo Speriment. 1911, т. 64, стр. 701.

125. M. Hahn. Immunisirungs-und Heilversuche mit den plasmat. Zellsäften von Bakterien. München. medicin. Wochenschr. 1897, стр. 1344.

126. Buchner, H. Gewinnung von plasmatischen Zellsäften niederer Pilze. München. med. W. 1897, 1343.

127. Macfadyen и Rowland. Centralbl. f. Bacteriol. т. XXX, 1901, 753 и т. XXXIV, 1903, стр. 618.

128. Macfadyen. Ueber d. Eigenschaften eines von Ziegen gewonnenen Antityphusserums. Centralbl. f. Bakteriol. XLI, 1906 стр. 266.

129. Pfeiffer и Bessau. Z. Frage d. Anti-Endotoxine bei Typhus abdominalis. Centralbl. f. Bakt. 1910 т. LVI, стр. 344.

130. Bassenge и Mayer. Z. Toxingewinnung aus gefror. Typhusbacillen (см. № 112).

131. Brieger, L. Ueber d. Darstellung einer spezif. wirkenden Substanz aus Typhusbakterien. Deutsch. medicin. Wochenschr. 1902, стр. 477.

132. Schütze. Ueber die spezifische Wirkung einer aus Typhusbakterien gewonnenen Substanz im thierischen Organismus. Deutsch. medicin. Wochenschr. 1902, стр. 478.

133. Brieger и Mayer. Weitere Versuche z. Darstellung spezif. Substanzen aus Bakterien. Deutsch. medicin. Wochenschr. 1903, стр. 309.

134. Mayer. Deutsche medicin. Wochenschr. 1904, стр. 56.

135. Balthazard. Toxine et Antitoxine typhiques. Paris 1903 (дисс.).

136. Brieger и Mayer. Z. Gewinnung spezif. Substanzen aus Typhusbacillen. Deutsch. med. W. 1904, стр. 980.

137. Neisser и Chiga. Ueber freie Receptoren v. Typhus und Dysenteriebazillen. D. med. Wochenschr. 1903, стр. 61.

138. Chiga. Ueber active [Immunisirung Menschen gegen d. Typhusbacillus. Berlin. klin. Wochenschr. 1904, стр. 79.

139. Conradi. Ueber lösliche b. asept. Autolyse erhalt. Giftst. von Ruhr u. Typhusbakt. Deut. med. Wschr. 1903, № 26.

140. Friedberger и Moreschi. Centralbl. f. Bakteriol. 1905, т. XXXIX, стр. 453.

141. Gottstein. Ueber d. giftige und imunisierende Wirkung pepsinverdauter Typhusbacillen. Deutsch. Arch f. klin. Medicin 1908, т. 94, стр. 255.

142. M. Matthes. Weitere Untersuch. ü. d. Wik. v. Verdauungsprodukten aus Typhusbacillen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1909, т. 95, стр. 360 и 366.

143. Bergel и Mayer. Ueber eine neue Methode z. Herstellung von Bakterien Substanzen welche zu Immunisierungszvecke geeignet sind. Medic. Klinik 1906, 412.

144. Lépine и Lyonnet. Sur un mode de preparation de la toxine typhique. Lyon. méd. 1898, 343.

145. Garbat и Mayer. Ueber Typhus Heilserum. Zeitschr. f. experim. Pathol. и Therapie 1910, т. VIII, 1.

146. Bürgers. Ueber das Choleragift. Centralbl. f. Bakter. 1911, т. LX, стр. 17.

147. Гунеггеръ, Р. И. Отчетъ о леченіи холерныхъ больныхъ сывороткой проф. Kraus'a. Русск. Врачъ, 1909, стр. 1589.

148. Альбанусъ, Г. А., Кернигъ, В. М., Креверъ Л. Р., Цейдлеръ 2-ой, Г. Ф. и Ханутина М. Д. Русск. Вр. 1909, № 36.

149. Kraus и Stenitzer. Deutsch. medicin. Wochenschr. 1911 стр. 577.

150. Forssmanu. Deutsch. medicin. Wochenschr. 1911, стр. 1936.

151. Mayer u Bergell. Ueber Typhusimmunisierung. Berlin. klin. Wochenschr. 1907, № 18.

152. Шуруповъ, И. З. Русскій Врачъ 1908, № 40 и 1909 № 18 и 19. Ctbl. f. Bakt. т. XLIX, 1909, стр. 623.

153. Раскина, М. Gibt es ein antiendotoxisches Choleraserum? Cetrlbl. f. Bakt. т. LII, стр. 539.

154. Бердниковъ, А. И. Къ вопросу о сывороточн. леченіи азіатской холеры. Арх. біол. наукъ 1909, т. XIV, стр. 369.

155. Штюллернъ, Р. Р. Русскій Врачъ 1909, № 1, 17 и 18.

156. Клибанская, З. І. Русскій Врачъ 1910, № 1.

157. Безрѣдка. De l'ani-endotoxine typhique et des antiendotoxines, en génèral. Ann. de l'Inst. Pasteur, т. XX, 1906, стр. 149 (см. также стр. 304; т. XVI, 918 и т. XIX, стр. 477).

158. Nicolle. Recherches sur la substanse agglutinèe. Ann. de l'Inst. Past. 1898, т. XII, стр. 161.

159. Pick. Darstellung der Antigene mit chemisch. u. physikal. Methoden (Kraus u. Levad. Handbuch, т. I, стр. 331.

160. Levaditi u Mutermilch. Compt. rend. Soc. de Biol. 1908, т. LIV и LV.

161. Winterberg. Untersuch. ü. d. Typhus-Agglutinin und die agglutinirbare Substanz der Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hyg. 1899, т. XXXII, стр. 375.

162. Prausnitz. Z. Frage nach der Nātur des Choleraantigens. Centralbl. f. Bakter. т. LIX, 1911, стр. 434.

163. Hanot. Progr. méd. 1893, стр. 367 и 496 (Soc. de biol. de Paris).

164. Walter Reed. The American journal of the medical sciences 1895 (прив. по Centralbl. f. allg. Pathol. и pathol. Anatomie, 1896, т. VII стр. 249.

165. Нефедьевъ, Н. Объ измѣненіяхъ въ органахъ у животныхъ при отравленіи брюшно-тифозными токсинами. СПБ. дисс. 1898.

166. Boeri. Riforma medica 1906, № 12 (Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1907, т. XVIII, стр. 845).

167. Markuse, B. Ueber Leberlymphome bei Infectionskrankheiten. Virchow's Arch. 1900, т. 160, стр. 186.

168. Eisler. Ueber Bakterienpräcipitine (Handbuch d. Techn. u Meth. d. Immunitätsforschr.).

169. Bordet u Gengou. Sur l'existence des substances sensibilisatrices dans la plupart des sèrums antimicrobiens. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1901, т. XV, стр. 289.

170. Charrin. La maladie pyocyanique (прив. по № 135).

171. Hesse. Deutsche medicin. Vochenschr. 1909, стр. 1394.

172. Ивановъ, К. С. Ueber die Zusammensetzung der Eiweissstoffe und Zellmembranen bei Bakterien und Pilzen. Beiträge zur chemisch. Physiologie u. Pathologie 1902, т. I, стр. 524.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА
1-го Харьк. Мед. Института

ПОЛОЖЕНІЯ.

1. Сахаръ въ небольшихъ, но тѣмъ не менѣе доступныхъ для измѣренія количествахъ, является нормальной составной частью всякой мочи.

2. Посѣвъ крови брюшно-тифознаго больного на желчь, съ послѣдующей перевивкой на обычныя питательныя среды, представляетъ наиболѣе простой и удобный методъ выдѣленія чистой культуры брюшно-тифозной палочки.

3. Положительный результатъ реакціи связыванія комплемента имѣетъ значеніе лишь въ томъ случаѣ, когда ея производству предшествуетъ самое тщательное испытаніе вліянія на комплементъ и на гемолитическую систему всѣхъ ингредіентовъ этой реакціи.

4. Попытки сывороточнаго леченія брюшного тифа и азіатской холеры не имѣютъ надежды на успѣхъ, такъ какъ иммунныя сыворотки, примѣняемыя при этихъ заболѣваніяхъ, не содержатъ веществъ дѣйствующихъ антитоксически и не могутъ поэтому устранять явленій интоксикаціи.

5. Предохранительныя противохолерныя прививки являются однимъ изъ важнѣйшихъ средствъ для борьбы съ эпидеміей холеры.

6. Болѣзненность остистыхъ отростковъ грудныхъ позвонковъ имѣетъ важное распознавательное значеніе при круглой язвѣ желудка и можетъ служить также для опредѣленія положенія послѣдней.

CURRICULUM VITAE.

Михаилъ Ивановичъ Баранчикъ, сынъ крестьянина, православнаго вѣроисповѣданія, родился въ 1882 году. Среднее образованіе получилъ въ Слуцкой гимназіи, по окончаніи которой въ 1902 году поступилъ въ Императорскую Военно-Медицинскую Академію. Студентомъ занимался въ лабораторіи патологической анатоміи проф. А. И. Моисѣева и за сочиненіе на тему «О первичныхъ опухоляхъ селезенки» въ 1908 году Конференціей Академіи удостоенъ преміи проф. Ильинскаго. Въ 1909 году окончилъ академическій курсъ со званіемъ лекаря съ отличіемъ (cum eximia laude) и по конкурсу былъ оставленъ при академіи на три года для усовершенствованія. Спеціальностью своею избралъ внутреннія болѣзни и до настоящаго времени несетъ ординаторскія обязанности въ пропедевтической клиникѣ проф. А. П. Фавицкаго. Экзамены на степень доктора медицины сдалъ въ 1910—1911 учебномъ году при Академіи.

Имѣетъ слѣдующія печатныя работы:

1. «О первичныхъ опухоляхъ селезенки». Извѣстія Императорской Военно-Медицинской Академіи 1909 г. № 1.

2. «Физіологическая гликозурія и вліяніе на нее углеводистаго голоданія». Русскій Врачъ 1911, № 1.

3. „Случай „status anginosus“ и тромбоза подключичной артеріи на почвѣ сифилитическаго артеріосклероза“. Русскій Врачъ 1911, № 45.

4. „О нуклеопротеидѣ тифозныхъ бациллъ“.

Послѣднюю работу представляетъ въ качествѣ диссертаціи на степень доктора медицины.

НБ ХНМУ