И. Мечниковъ.

ИММУНИТЕТЪ.

(Переводъ съ нѣмецкаго Н. Алексѣева).

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.
Типографія П. П. Сойкина, Стремянная, № 12.
1898.

Иммунитетъ.

ВВЕДЕНІЕ.

Благодаря неожиданному развитію въ послѣднія десятилѣтія науки о микроскопическомъ животномъ мірѣ, микробіологія занимаетъ въ гигіенѣ обширное мѣсто.

Наши свѣдѣнія относительно природы возбудителей инфекціи и инфекціонныхъ болѣзней быстро разрослись не только вширь, но и вглубь—въ сторону изученія условій жизни микробовъ. Это повело къ систематическому научному изученію отношеній, обусловливающихъ защиту высшихъ организмовъ отъ низшихъ, дѣлающихъ ихъ иммунными къ вреднымъ вліяніямъ паразитовъ. Ученіе объ иммунитетѣ, правда, еще молодое, но со дня на день разростающееся, благодаря новымъ работамъ,—часто съ новыми точками зрѣнія, еще далеко не исчерпано, какъ и все строящееся на научной основѣ, но уже дало много хорошо провѣренныхъ выводовъ, которые гигіена съ пользою примѣняетъ для своихъ цѣлей. Потому разработка и обсужденіе „иммунитета" принадлежитъ къ обширной области гигіены.

Хотя эмпирическая медицина уже давно собрала значительное число существенныхъ фактовъ относительно естественнаго и пріобрѣтеннаго иммунитета при инфекціонныхъ и интоксикаціонныхъ болѣзняхъ, но научная разработка вопроса могла начаться лишь съ того періода, когда научились лучше познавать этіологію большинства болѣзней. Вопросъ объ иммунитетѣ столь тѣсно связанъ съ ученіемъ объ инфекціонныхъ болѣзняхъ, что краткій обзоръ послѣдняго, какъ введеніе въ изученіе иммунитета, кажется неизбѣжнымъ.

Инфекціонныя болѣзни имѣютъ въ основѣ вторженіе паразитическихъ организмовъ, которые болѣе или менѣе повреждаютъ тѣло

*

своихъ хозяевъ. Выступающія при этомъ явленія крайне разнообразны, что зависитъ отъ природы какъ самихъ паразитовъ, такъ и организмовъ, дающихъ имъ пріютъ. Есть паразиты, въ нѣсколько часовъ убивающіе своего хозяина, что составляетъ правило для бактерій куриной холеры у птицъ и у кроликовъ. Съ другой стороны есть много возбудителей инфекціи, какъ, напр., трихины или бациллы проказы, которые могутъ десятилѣтія жить въ человѣческомъ организмѣ, безъ существеннаго вреда для общаго состоянія. Въ крови нѣкоторыхъ млекопитающихъ, многихъ птицъ и холоднокровныхъ позвоночныхъ находятъ большое число „паразитовъ крови" (Haematozoa), присутствіе которыхъ не даетъ о себѣ знать никакими замѣтными болѣзненными явленіями.

Между самыми убійственными паразитами и самыми безвредными сотрапезниками или симбіонтами въ современномъ мірѣ организмовъ представлены всѣ переходныя ступени.

Столь же важныя различія существуютъ и относительно *распространенія паразитовъ въ животномъ тѣлѣ.* Нѣкоторые могутъ произвести свое болѣзнетворное дѣйствіе лишь со стороны кишечника, напр., холерная запятая, которая, будучи введена въ подкожную клѣтчатку человѣка, вызываетъ только незначительныя, быстро исчезающія разстройства, со стороны же кишечника, напротивъ, очень часто производитъ смертельную общую интоксикацію. Совершенно иначе дѣло обстоитъ съ вегетативной формой сибироязвенной бациллы, которая можетъ быть проглочена безъ дурныхъ послѣдствій, со стороны же подкожной клѣтчатки, напротивъ, вызываетъ злокачественную, часто ведущую къ смерти, сибирскую язву.

На ряду съ микропаразитами, которые поселяются на короткое время на одномъ пунктѣ хозяина, чтобы отсюда произвести все болѣзнетворное дѣйствіе (какъ, напр., бацилла столбняка), существуютъ другіе микробы, которые сначала распространяются по всему тѣлу (спириллы возвратнаго тифа и др.) и только тогда вызываютъ болѣзненныя явленія.

Многія изъ этихъ различій могутъ быть сведены къ различной природѣ патогенныхъ паразитовъ.

Между послѣдними, какъ извѣстно, самую крупную роль играютъ представители группы бактерій, которые производятъ важнѣйшія инфекціонныя болѣзни, каковы туберкулезъ, дифтерія, холера, бубонная чума, сапъ, рожа и т. д. Рядомъ съ ними должно назвать низшихъ Protozoa, къ которымъ принадлежатъ возбудители маляріи у человѣка и животныхъ, далѣе Streptothiceae и нѣкоторыя плѣсени, которыхъ должно причислить къ крупнѣйшимъ чужеяднымъ. Изъ животныхъ паразитовъ слѣдуетъ упомянуть нѣ-

которыхъ глистъ, какъ, напр., трихинъ, какъ возбудителей инфекціонныхъ болѣзней.

Способъ дѣйствія этихъ различныхъ паразитовъ весьма разнообразенъ, такъ что трудно набросать краткую и въ то же время имѣющую общее значеніе картину его. Слѣдуетъ подчеркнуть, что очень многіе паразиты, именно многія бактеріи, проявляютъ свое патогенное дѣйствіе посредствомъ образованія особыхъ ядовитыхъ веществъ, такъ называемыхъ *токсиновъ*. Эти, химически еще неопредѣленныя тѣла, легче всего можно себѣ представить при такихъ инфекціяхъ, какъ дифтерія и столбнякъ— болѣзняхъ, гдѣ патогенные микробы локализируются въ одномъ пунктѣ и отсюда проявляютъ свое вредное дѣйствіе. Послѣднее носитъ печать настоящаго отравленія и можетъ быть сравниваемо со многими интоксикаціями, производимыми растительными ядами (рицинъ, абринъ, робинъ), или животными (ядъ змѣи, скорпіона).

Ядовитое дѣйствіе играетъ положительно весьма большую роль при инфекціонныхъ болѣзняхъ; но и здѣсь существуетъ много важныхъ различій. На ряду съ микробами, остающимися въ тѣлѣ животнаго лишь на мгновеніе и въ короткое время производящими сильное ядовитое дѣйствіе, существуютъ такіе микропаразиты, токсическое вліяніе которыхъ отходитъ совершенно на задній планъ, такъ что только своимъ непрерывнымъ, тянущимся десятилѣтія, паразитарнымъ существованіемъ они наносятъ большой вредъ своему хозяину. Въ примѣръ здѣсь можно привести бациллу проказы, отчасти также возбудителей бугорчатки.

Легко понять, что при такомъ разнообразіи инфекціонныхъ или съ другой стороны интоксикаціонныхъ явленій вопросъ объ иммунитетѣ является весьма сложнымъ. Различаютъ *иммунитетъ къ ядамъ* и иммунитетъ къ самимъ *возбудителямъ инфекціи*. Уже давно знали, что существуютъ животныя (напр., ежъ), обнаруживающія удивительную невоспріимчивость къ змѣиному яду и различнымъ алкалоидамъ.

Со времени открытія бактеріальныхъ токсиновъ обнаружилось, что нѣкоторые виды животныхъ обладаютъ по отношенію къ нимъ замѣчательнымъ иммунитетомъ. Такъ, нѣкоторыя птицы и пресмыкающіяся крайне воспріимчивы къ токсину столбняка, а мыши и крысы отличаются естественной невоспріимчивостью къ токсину дифтеріи.

Съ другой стороны есть случаи, гдѣ наблюдается сильно выраженная воспріимчивость къ токсинамъ одновременно съ упорной невоспріимчивостью къ живымъ возбудителямъ инфекціи.

Извѣстно, какъ часто при бактеріологическихъ опытахъ погибаютъ животныя отъ интоксикаціи бактеріальными продуктами,

и какъ разъ въ то время, когда сами бактеріи вполнѣ преодолѣны животнымъ организмомъ.

Оба рода иммунитета—къ ядамъ и къ живымъ возбудителямъ инфекціи—могутъ существовать, какъ чисто естественныя качества *(такъ называемый естественный иммунитетъ)*. Но они могутъ быть и пріобрѣтены *(такъ называемый пріобрѣтенный иммунитетъ)*, благодаря перенесенію болѣзней, естественной передачѣ *естественно пріобрѣтеннаго* такимъ путемъ *иммунитета* отъ матери плоду, или благодаря искусственнымъ пріемамъ (такъ называемый *искусственно пріобрѣтенный иммунитетъ)*. Многіе способы искусственнаго огражденія отъ инфекціонныхъ болѣзней или отравленій изобрѣтены очень давно. Такъ, уже въ древности была извѣстна привычка къ различнымъ ядовитымъ веществамъ (митридатизмъ). Варіолизація отъ оспы найдена въ отдаленныя времена, и уже сто лѣтъ прошло со времени открытія *Дженнеромъ* предохранительнаго прививанія коровьей оспы.

Но самые значительные успѣхи въ этомъ направленіи достигнуты лишь съ того времени, какъ стала извѣстна роль микробовъ при инфекціонныхъ болѣзняхъ, открытая *Davaine*'омъ и затѣмъ установленная въ особенности составляющими эпоху изслѣдованіями *Р. Коха*. Здѣсь особенно выдается открытіе *Пастеромъ* и его сотрудниками предохранительнаго прививанія съ помощью ослабленныхъ бактерій. На основаніи этихъ открытій, Пастеръ могъ изобрѣсть способъ профилактическаго прививанія отъ бѣшенства который, какъ и предшествовавшія вакцинаціи животныхъ отъ куриной холеры, сибирской язвы и свиной рожи, относится къ категоріи такъ называемаго *активнаго иммунитета (Ehrlich)*. Примыкая къ этимъ открытіямъ, нѣкоторые изслѣдователи *(Salmon* и *Smith, Beumer* и *Peiper, Charrin, Roux* и *Chamberland)* показали, что освобожденныя отъ бактерій культурныя жидкости также могутъ оказывать весьма сильное предохранительное дѣйствіе.

Позже къ этимъ методамъ прибавились еще другіе, истолковываемые, какъ *пассивное предохранительное прививаніе (Ehrlich)*: оно производится съ помощью соковъ и частей органовъ, взятыхъ отъ животныхъ, которымъ были привиты бактеріи или ихъ продукты.

И „активное", и „пассивное" предохранительное прививаніе могутъ произвести иммунитетъ какъ къ бактеріямъ, такъ и къ ядамъ. Послѣ нѣкоторыхъ предварительныхъ опытовъ *Richet* и *Héricourt*'а [1]) съ предохранительнымъ дѣйствіемъ крови, Берингъ и Китазато [2]) сдѣлали свое составляющее эпоху открытіе антитоксическаго свойства крови животныхъ, иммунизированныхъ къ столбняку и дифтеріи. Позднѣе было представлено еще доказательство, что такъ называемое *пассивное прививаніе* посредствомъ

крови удается и въ тѣхъ случаяхъ, когда нѣтъ никакого образованія антитоксиновъ.

Изъ этого краткаго обзора легко видѣть, какъ разнообразны и сложны инфекціонные процессы и направленныя противъ нихъ реакціи иммунитета. Поэтому понятно, что изученіе послѣднихъ такъ трудно и до сихъ поръ такъ неполно.

При трудности задачи представить современное состояніе вопроса объ иммунитетѣ, всего удобнѣе будетъ по возможности расчленить и упростить его. Сравнительный методъ, всюду оказавшійся столь полезнымъ, и здѣсь не откажетъ въ своихъ услугахъ. Поэтому я начну съ анализа явленій иммунитета у простѣйшихъ организмовъ.

ОТДѢЛЪ ПЕРВЫЙ.

ГЛАВА I.

Иммунитетъ у низшихъ организмовъ.

Хотя многія низшія одноклѣточныя растенія и животныя подвержены разнообразнымъ инфекціоннымъ заболѣваніямъ, но о происходящихъ при этомъ явленіяхъ иммунитета извѣстно еще мало. Въ общемъ можно сказать, что чѣмъ сильнѣе вторгшіеся паразиты повреждаются или даже перевариваются внутриклѣточными процессами своихъ одноклѣточныхъ хозяевъ, тѣмъ лучше послѣдніе противятся инфекціи. Относительно этихъ явленій до сихъ поръ добыто еще слишкомъ мало точныхъ свѣдѣній, чтобы можно было вывести изъ нихъ общія заключенія объ иммунитетѣ въ мірѣ высшихъ животныхъ и человѣка. Напротивъ, иммунитетъ одноклѣточныхъ существъ къ ядовитымъ веществамъ изученъ гораздо лучше, и добытые при этомъ выводы могутъ навѣрное имѣть общее значеніе. Лучше всего извѣстны въ этомъ отношеніи явленія иммунитета у бактерій и дрожжевыхъ грибковъ.

Многочисленныя изслѣдованія относительно дезинфекціи показываютъ, что бактеріи весьма чувствительны ко многимъ ядовитымъ веществамъ, и что эта чувствительность обнаруживаетъ большія различія. Напримѣръ, коккобациллъ куриной холеры убивается уже дозой сулемы 1 : 25000, въ то время какъ *фридлендеровскій* пневмобациллъ естественно иммуненъ къ такой дозѣ. Онъ убивается только дозой сулемы 1 : 15000. По Trambusti [3]) послѣдняго микроба можно постепенно пріучить до того, что онъ продолжаетъ жить и при дозѣ сулемы 1 : 2000.

Эта привычка или приспособленіе бактерій къ ядовитымъ веществамъ явленіе совершенно общее, и хорошо понимается, какъ *пріобрѣтенный иммунитетъ*. Въ виду важности предмета, необходимо привести здѣсь еще нѣсколько дальнѣйшихъ примѣровъ.

Косяковъ [4]), подъ руководствомъ *Duclaux*, поставилъ рядъ интересныхъ опытовъ надъ дѣйствіемъ различныхъ антисептическихъ средствъ, какъ бура, борная кислота и сулема, на нѣкоторыхъ бациллъ (сибиреязвенный, B. subtilis, Tyrothrix scaber и tenuis). При этомъ онъ одновременно обнаружилъ и различную чувствительность этихъ бактерій, и способность ихъ приспособляться къ ядовитымъ веществамъ. Такъ, напр., обыкновенный сибиреязвенный бациллъ не развивается, когда питательная среда содержитъ болѣе 0,005 борной кислоты, тогда какъ защищенный постепеннымъ пріученіемъ развивается и при 0,007 борной кислоты. Подобное же *Косяковъ* получилъ и для сопротивляемости другихъ бациллъ, помимо вышеупомянутыхъ, названнымъ ядовитымъ веществамъ, такъ что могъ придти къ слѣдующему заключенію: „низшіе организмы, подвергаясь дѣйствію антисептическихъ веществъ въ постепенно повышающихся дозахъ, пріобрѣтаютъ способность жить и развиваться въ такихъ растворахъ, въ какихъ непривыкшіе организмы задерживаются въ своемъ развитіи.

Собранъ уже длинный рядъ наблюденій надъ ядовитымъ дѣйствіемъ различныхъ соковъ животнаго тѣла на бактерій. Такъ напр., Humor aqueus многихъ позвоночныхъ убиваетъ нѣкоторыхъ бактерій. Если помѣстить нѣсколько бациллъ сибирской язвы въ каплѣ водянистой влаги кролика, большинство изъ нихъ или всѣ бактеріи погибаютъ, какъ впервые показалъ *Nuttall* [5]). Если же посѣять въ той же жидкости споры сибиреязвеннаго бацилла, то онѣ тотчасъ начинаютъ проростать и даютъ пышную культуру бациллъ. Здѣсь вмѣстѣ съ тѣмъ обнаруживается приспособленіе вновь развивающихся бациллъ къ такой средѣ, которая была сильно убійственна для бациллъ, выросшихъ на другой почвѣ Это приспособленіе при посредствѣ споръ совершается уже въ первомъ поколѣніи. Если же желаютъ акклиматизировать вегетативныя палочковыя формы, то требуется гораздо болѣе длинный промежутокъ времени.

Humor aqueus кролика убиваетъ съ большой быстротой множество тифозныхъ бациллъ, выращенныхъ въ бульонѣ. *Хавкинъ* [6]) въ моей лабораторіи длиннымъ рядомъ переселеній изъ одной среды въ другую до того пріучилъ этого бацилла къ водянистой влагѣ, что онъ подъ конецъ лучше развивался въ ней, чѣмъ въ первоначальной культурной средѣ. Подобные примѣры такъ часты и общи, что излишне долѣе останавливаться на этомъ пунктѣ.

Привыканіе бактерій къ вреднымъ условіямъ доказано и по отношенію къ нѣкоторымъ физическимъ факторамъ. Такъ, наблюдалось, что, благодаря постепенному приспособленію, многія бактеріи роскошно растутъ и приступаютъ къ образованію пигментовъ при такихъ температурахъ, которыя первоначально были очень вредны для нихъ [7]).

На эту большую способность приспособленія никоимъ образомъ нельзя смотрѣть какъ на исключительную принадлежность бактерій. Она является, какъ правило, и у многихъ другихъ одноклѣточныхъ организмовъ. Какъ особенно интересный примѣръ здѣсь можно привести дрожжевыхъ грибковъ, способность приспособленія которыхъ къ ядовитымъ веществамъ повела даже къ важнымъ практическимъ примѣненіямъ. По изслѣдованіямъ Effront'a [8]), совершенно подтвердившимся, дрожжевыхъ грибковъ можно пріучить къ такимъ количествамъ плавиковой кислоты, которыя сначала совершенно останавливали ихъ развитіе. Подъ вліяніемъ этого антисептическаго вещества, приспособившіеся дрожжевые грибки побуждаются къ болѣе сильной бродильной дѣятельности, такъ что количество получаемаго алкоголя значительно повышается. „Дрожжевые грибки привыкаютъ, такъ сказать, къ этой дозѣ антисептическаго вещества (300 mg. на 100 к. с. пивного сусла) и *пріобрѣтаютъ извѣстный иммунитетъ къ нему, которымъ раньше не пользовались*“ (Moniteur Scientifique, 1894, p. 745). Эта искусственно пріобрѣтенная привычка отличается прочностью и унаслѣдуется слѣдующими поколѣніями, разводимыми въ обычномъ, лишенномъ плавиковой кислоты, пивномъ суслѣ. Привыкшіе къ этому антисептическому веществу дрожжевые грибки размножаются менѣе сильно, чѣмъ нормальные; несмотря на то, ихъ бродильная способность повышается совершенно необычайно. Это возбуждающее дѣйствіе плавиковой кислоты не можетъ быть приписано кислой реакціи послѣдней. Другія кислоты, не дѣйствующія антисептически, напр. виннокаменная, такого вліянія не оказываютъ. Скорѣе его можно приписать антисептическому свойству фтористыхъ соединеній.

Весьма замѣчательно, что грибки, приспособившіеся къ плавиковой кислотѣ и подъ вліяніемъ ея производящіе гораздо болѣе алкоголя, къ другимъ кислотамъ гораздо чувствительнѣе нормальныхъ.

Бактеріи и грибки, несомнѣнно, растенія. Но и одноклѣточныя животныя выказываютъ рѣзкую способность приспособляться, какъ это экспериментально установлено *Хавкинымъ* [9]) для нѣкоторыхъ инфузорій. Такъ, хиломонаду *Chilomonas paramoecium*, для которой очень вредны щелочи, можно постепенно пріучить къ такимъ дозамъ углекислаго кали, которыя вначалѣ были абсолютно убій-

ственны для этого вида. Всѣ до сихъ поръ приведенные нами примѣры искусственнаго иммунитета, т. е. привыканія къ вреднымъ веществамъ, относятся къ одноклѣточнымъ растеніямъ и животнымъ, снабженнымъ особой оболочкой. Но особый интересъ представляютъ низшіе организмы многоклѣточные и при томъ состоящіе изъ голой протоплазмы: я подразумѣваю пласмодій миксомицетовъ, столь важный во многихъ отношеніяхъ для общихъ біологическихъ вопросовъ.

Этотъ пласмодій очень чувствителенъ къ различнымъ внѣшнимъ вліяніямъ, отъ которыхъ охраняетъ себя отступательными движеніями (бѣгство). Будучи помѣщенъ вблизи вредныхъ для него соляныхъ, кислотныхъ или сахарныхъ растворовъ, онъ удаляется отъ нихъ съ помощью активныхъ движеній, обнаруживая такъ наз. *отрицательный хемотаксисъ*. Впервые и всего подробнѣе эти явленія изслѣдованы *Stahl*'емъ [10]), у котораго мы заимствуемъ слѣдующіе факты: „Внезапная замѣна воды въ сосудѣ 1 или 2% растворомъ виноградного сахара вызываетъ, смотря по быстротѣ дѣйствія, умираніе или только отступленіе слизистыхъ грибовъ отъ уровня жидкости. Даже $^1/_2$ или $^1/_4$% растворъ первоначально избѣгается и можетъ при ускоренномъ дѣйствіи убить пласмодіи. Обыкновенно пласмодіи переселяются въ болѣе удаленныя отъ раствора части субстрата, чтобы чрезъ нѣкоторое время, часто лишь спустя нѣсколько дней, вновь опуститься внизъ".

Такимъ образомъ слизистые грибы медленно приспособляются вѣроятно, по мѣрѣ того, какъ сами становятся бѣднѣе водою, къ болѣе концентрированной жидкости. Повтореніе тѣхъ же явленій я могъ видѣть даже при гораздо болѣе сильной концентраціи (2%). Пласмодій, за нѣсколько дней приспособлявшійся къ раствору виноградного сахара и пустившій въ жидкость многочисленные отростки, былъ сильно поврежденъ внезапной замѣной сахарнаго раствора водой. Неумерщвленныя части отступили далеко отъ уровня воды, чтобы снова коснуться ея лишь черезъ 2 дня. При поочередной перемѣнѣ жидкости наблюдалось сначала отталкиваніе, затѣмъ притяженіе пласмодіевъ. Но всегда проходитъ нѣкоторое время, пока пласмодіи привыкнутъ къ измѣнившейся концентраціи. Тѣ же результаты получаются при замѣнѣ 2% раствора вмѣсто воды—$^1/_2$ или 1% растворомъ.

Въ виду высокаго принципіальнаго значенія этихъ явленій иммунитета у пласмодіевъ, я произвелъ собственныя наблюденія надъ ними. Мнѣ безъ труда удалось пріучить пласмодіевъ Physarum къ такимъ концентраціямъ мышьяковой кислоты, которыя вначалѣ рѣшительно избѣгались ими. О приспособленіи здѣсь свидѣтельствуютъ движенія пласмодіевъ и констатируемое пре-

вращеніе отрицательнаго хемотаксиса (отталкиваніе) въ положительный (погруженіе протоплазменныхъ отростковъ).

Какія измѣненія претерпѣваетъ при этомъ привыканіи пласмодій, судить о томъ при теперешнемъ состояніи нашихъ знаній такъ же трудно, какъ объ аналогичныхъ явленіяхъ приспособленія бактерій, споровыхъ грибовъ и инфузорій. *Stahl* полагаетъ, что приспособленіе миксомицетовъ „обусловлено внутреннимъ свойствомъ пласмодіевъ (вѣроятно, большимъ или меньшимъ содержаніемъ воды)". Онъ напираетъ на то, что „здѣсь мы имѣемъ дѣло не съ простыми, легко объяснимыми явленіями, но съ чрезвычайно сложными *явленіями раздражимости*".

Во всякомъ случаѣ мы видимъ, что явленія искусственнаго иммунитета низшихъ существъ (одноклѣточныхъ организмовъ и пласмодіевъ) основаны на число внутреннихъ, внутриклѣточныхъ процессахъ, которые должно понимать какъ реакцію организма— реакцію, болѣе глубокая природа которой отъ насъ пока скрыта. Но ихъ никакъ нельзя сводить къ физическимъ и химическимъ измѣненіямъ жидкихъ субстратовъ (растворы сахара, или же мышьяковой кислоты у пласмодіевъ, плавиковой кислоты у дрожжевыхъ грибковъ и пр.).

Мы приходимъ такимъ образомъ къ заключенію, что *явленія иммунитета въ изобиліи встрѣчаются уже у низшихъ существъ и въ сущности представляютъ интимные внутриклѣточные процессы.* Этотъ, добытый сравнительнымъ методомъ, выводъ можетъ быть положенъ въ основу объясненія гораздо болѣе сложныхъ явленій иммунитета у высшихъ животныхъ и человѣка.

ОТДѢЛЪ ВТОРОЙ.

Естественный иммунитетъ.

ГЛАВА II.

Иммунитетъ къ возбудителямъ инфекціи.

Естественный иммунитетъ человѣка и высшихъ животныхъ къ живымъ возбудителямъ болѣзней и ядовитымъ веществамъ— обыденное явленіе. Извѣстно, что есть много инфекціонныхъ болѣзней, напр. чума рогатаго скота или лошадиный сапъ, къ которымъ человѣкъ совершенно невоспріимчивъ отъ природы, какъ съ другой стороны, есть исключительно человѣческія болѣзни

(напр. проказа, скарлатина и др.), которымъ не подвергается никакой другой животный видъ. На ряду съ этими существуютъ, какъ извѣстно, и такія, которыя общи человѣку и многимъ животнымъ, но къ которымъ нѣкоторые виды обнаруживаютъ замѣчательную невоспріимчивость. Такъ, напр., собаки весьма иммунны къ сибиреязвенной бациллѣ, весьма патогенной для человѣка и большинства другихъ позвоночныхъ. Вопросъ, на чемъ основанъ естественный иммунитетъ, долженъ былъ быть поставленъ съ самаго начала точнаго изслѣдованія инфекціонныхъ болѣзней. Скорѣе всего онъ зависитъ просто отъ невозможности для соотвѣтствующихъ возбудителей инфекціи жить и развиваться въ иммунномъ организмѣ. Но возможно также, что иммунитетъ къ микробамъ основанъ на естественной нечувствительности организма къ токсинамъ соотвѣтствующихъ возбудителей инфекціи. Такъ, мыши и крысы весьма невоспріимчивы къ дифтеріи, съ чѣмъ рука объ руку идетъ ихъ естественная невоспріимчивость къ *токсину* дифтеріи [1]). Можно привести еще нѣсколько такихъ примѣровъ, но они далеко не составляютъ общаго правила.

Въ общемъ мы скорѣе видимъ, что естественная невоспріимчивость къ бактеріальнымъ токсинамъ встрѣчается гораздо рѣже естественнаго иммунитета къ инфекціямъ. Даже поразительно, какъ сильно дѣйствуютъ многіе токсины обыкновеннѣйшихъ сапрофитовъ ближайшей обстановки человѣка и животныхъ на ихъ организмъ. Для иллюстраціи этого правила приведу въ примѣръ бацилла синяго гноя. Эта бактерія принадлежитъ къ самымъ частымъ сапрофитамъ человѣческой обстановки. По *Schimmelbusch*'у [2]) она встрѣчается у 50% людей въ подмышечной впадинѣ или же въ паховой области. Часто этого бацилла, B. pyocyaneus находили въ кишечномъ каналѣ здоровыхъ людей. Его развитіе въ перевязкахъ общеизвѣстно. Несмотря на такія интимныя отношенія, эта бактерія лишь очень рѣдко вызываетъ серьезныя патологическія явленія у людей [3]). По резюмирующему выраженію *Schimmelbusch*'а „у B. pyocyaneus отсутствуютъ свойства инвазивнаго патогеннаго организма (ib. стр. 320)". Однако этотъ естественный иммунитетъ основанъ вовсе не на невоспріимчивости къ токсину B. pyocyaneus. Продукты этой бактеріи рѣшительно ядовиты для человѣка. *Schäfer* впрыснулъ себѣ въ предплечье 0,5 к. с. стерилизованной бульонной культуры, послѣ чего развилась средней силы лихорадка и рожеподобное опуханіе (*Schimmelbusch*, ibid. 319). Bouchard и Charrin [4]) впрыскивали профильтрованныя культуры B. pyocyanei различнымъ больнымъ, которые большей частью реагировали на это болѣе или менѣе высокой лихорадкой и другими симптомами интоксикаціи. Особенно сильна была реакція такихъ впрыскиваній у чахоточныхъ, которые представляли частью рѣзкія явленія отравленія.

Продукты B. pyocyanei примѣнялись этими авторами въ качествѣ кровеостанавливающаго средства, но тяжесть выступающихъ при этомъ явленій побудила ихъ отказаться отъ него.

Должно принять поэтому, что иммунитетъ человѣка къ B. pyocyaneus основанъ не на невоспріимчивости его къ токсину, но на неспособности соотвѣтствующаго микроба поселяться въ человѣческомъ организмѣ и вырабатывать тамъ свои токсины.

Другой сапрофитъ, *Micrococcus prodigiosus*, принадлежащій также къ самымъ частымъ обитателямъ человѣческой обстановки, вовсе не въ состояніи вызвать у человѣка инфекціонную болѣзнь однако его продукты весьма токсичны для людей, какъ испытали тѣ, которые примѣняли стерилизованныя культуры M. prodigiosi для борьбы съ злокачественными опухолями.

Иллюстрированное этими примѣрами правило можно приложить и къ бактеріямъ съ самымъ сильнымъ токсическимъ дѣйствіемъ. Какъ показалъ *Vaillard* [5]) съ своими сотрудниками *Vincent*'омъ и *Rouget*, млекопитающія иммунны къ столбнячному бациллу. На прививку большихъ количествъ чистыхъ столбнячныхъ споръ, освобожденныхъ отъ токсиновъ, кролики и морскія свинки реагируютъ образованіемъ скопленій гноя, но не впадаютъ въ столбнякъ. Иммунныя къ самому возбудителю столбняка, названныя млекопитающія, именно морская свинка, крайне чувствительны къ столбнячному токсину. Минимальныхъ количествъ послѣдняго уже достаточно, чтобы вызвать смертельный столбнякъ. Поэтому, если требуется вызвать эту болѣзнь съ помощью столбнячныхъ споръ безъ впрыскиванія готовыхъ токсиновъ, то должно сначала уничтожить различными средствами (съ помощью другихъ микробовъ, молочной кислоты и т. д.) естественный иммунитетъ, что достигается безъ затрудненій.

Повседневный бактеріологическій опытъ подтверждаетъ общее заключеніе, что иммунитетъ къ живымъ возбудителямъ инфекціи встрѣчается вообще гораздо чаще невоспріимчивости къ бактеріальнымъ ядовитымъ веществамъ. Но и въ тѣхъ случаяхъ гдѣ существуетъ естественный иммунитетъ къ ядамъ, однако нѣтъ достаточной сопротивляемости живымъ бактеріямъ, можетъ съ теченіемъ времени явиться сильная чувствительность къ соотвѣтствующимъ токсинамъ. Лучшимъ примѣромъ можно считать бугорчатку. Человѣкъ и морская свинка, два вида, воспріимчивыхъ къ человѣческому туберкулезу, въ здоровомъ состояніи нечувствительны къ туберкулину. Туберкулезъ же въ этомъ случаѣ пріобрѣтается, несмотря на невоспріимчивость къ яду. Но послѣдняя скоро замѣщается сильной воспріимчивостью и притомъ въ такой степени, что можетъ служить лучшимъ средствомъ распознаванія туберкулеза.

Изъ всѣхъ этихъ объясненій видно, какъ важна въ вопросѣ объ иммунитетѣ сопротивляемость производителямъ токсиновъ, т. е. живымъ возбудителямъ инфекціи. Поэтому первый вопросъ, которымъ мы должны заняться, это—какими средствами естественно-иммунный организмъ избавляется отъ вторгающихся въ него микробовъ, и какъ онъ останавливаетъ ихъ болѣзнетворную дѣятельность.

ГЛАВА III.

Микробицидные и останавливающіе развитіе бактерій соки организма.

Самое простое объясненіе естественнаго иммунитета къ возбудителямъ инфекціи есть допущеніе, что составъ соковъ тѣла, именно кровяной плазмы и лимфы, непригоденъ для жизни микропаразитовъ. Если принять въ соображеніе, что есть очень распространенные низшіе организмы, которые совершенно останавливаются въ своемъ развитіи извѣстными минеральными веществами, какъ напр., Aspergillus niger, который по *Raulin*'у [6]) перестаетъ расти отъ самыхъ минимальныхъ количествъ $\left(\frac{1}{1.600,000}\right)$ азотнокислаго серебра, то легко понять, что мысль о существованіи въ иммунномъ организмѣ естественно микробицидныхъ соковъ должна была показаться особенно правдопоообной.

Съ самаго начала микробіологическаго направленія въ медицинѣ было обращено вниманіе на бактерицидныя свойства крови, но только около 11 лѣтъ тому назадъ систематически взялись за этотъ вопросъ. При этомъ собрано множество фактовъ, частью крайне цѣнныхъ, которые должны быть извѣстны каждому, желающему составить собственное мнѣніе объ естественномъ иммунитетѣ.

Послѣ старыхъ изслѣдованій *Traube* и *Gscheidlen*'а [7]) надъ исчезновеніемъ нѣкоторыхъ сапрофитныхъ бактерій въ живой крови, *Fodor* [8]) повторилъ эти опыты надъ бациллами сибирской язвы, впрыскивая ихъ въ кровеносную систему кролика. Исчезновеніе этихъ микробовъ изъ крови онъ объяснялъ свойствомъ кровяной плазмы уничтожать бактерій—заключеніе, которое онъ пытался подкрѣпить опытами съ экстраваскулярной кровью. Побуждаемый этими находками, *Nuttall* [10]) предпринялъ подъ руководствомъ *Flügge* рядъ цѣлесообразно исполненныхъ опытовъ, которые опредѣленно показали, что дефибринированная кровь многихъ позвоночныхъ оказываетъ убійственное дѣйствіе на сибиреязвенныхъ бациллъ. *Nuttall* замѣтилъ еще, что нагрѣваніе крови до 55° уничтожаетъ это бактерицидное свойство, и констатировалъ далѣе, что подобное же дѣйствіе принадлежитъ водянистой влагѣ Humor aqueus кролика и нѣкоторымъ другимъ жидкостямъ тѣла.

Flügge [11]) воспользовался этими фактами для теоріи естественнаго иммунитета, которую онъ построилъ въ гуморальномъ духѣ, на основаніи бактерициднаго дѣйствія кровяной плазмы. Столь простой взглядъ на иммунитетъ, основанный на химическомъ свойствѣ крови, или же соковъ тѣла вообще, казался столь подходящимъ и правдоподобнымъ, что скоро вызвалъ къ жизни цѣлый рядъ детальныхъ изслѣдованій. Изъ бреславльской лабораторіи Flügge и многихъ другихъ лабораторій Германіи и Франціи вышли многочисленныя работы, имѣвшія цѣлью, при параллельномъ ходѣ мыслей, свести явленія иммунитета къ бактерицидному свойству соковъ тѣла. Особенный толчекъ дало еще сдѣланное совершенно независимо Behring'омъ [12]) открытіе сильнаго бактерициднаго дѣйствія крови бѣлыхъ крысъ на сибиреязвенныхъ бациллъ. Этимъ въ высокой степени антисептическимъ дѣйствіемъ воспользовались для объясненія предполагаеаго естественнаго иммунитета крысъ.

Послѣ того, какъ вышеназванные изслѣдователи установили существеннѣйшіе факты относительно микробициднаго дѣйствія, *Buchner* [13]) со своими учениками предпринялъ длинный рядъ изслѣдованій этого предмета. Вмѣсто дефибринированной крови онъ пользовался, главнымъ образомъ, искусственно приготовленной кровяной сывороткой, изслѣдовалъ ея бактеріеубивающія свойства при возможно разнообразныхъ условіяхъ и добытую сумму свѣдѣній объединилъ въ ученіи о микробицидномъ дѣйствіи соковъ тѣла, какъ основномъ положеніи гуморальной теоріи естественнаго иммунитета.

Въ то время, какъ нѣкоторые изъ его предшественниковъ, напр. Behring, убійственное дѣйствіе на бактерій сибирской язвы крови крысы приписывали органическому основанію, *Buchner* принялъ, что дѣйствующее начало бактерицидныхъ соковъ представляютъ пока не изслѣдованныя ближе по своему химическому составу альбуминоидныя вещества, названныя имъ „алексинами". Чтобы проявить вполнѣ свое дѣйствіе, алексины нуждаются въ различныхъ соляхъ, среди которыхъ главнѣйшія услуги оказываетъ сѣрнокислый аммоній. Разъ содержащая алексины сыворотка лишается посредствомъ діализа своихъ солей, то ея бактерицидное дѣйствіе исчезаетъ; отъ прибавленія же солей оно появляется вновь.

Низкія температуры не оказываютъ никакого вреднаго вліянія на алексины, нагрѣваніе же до 55—60° разрушаетъ эти тѣла. Алкоголь осаждаетъ ихъ изъ растворовъ. Лишенная, такимъ образомъ, своихъ защитительныхъ веществъ, сыворотка утрачиваетъ свое бактерицидное дѣйствіе; но оно присуще раствору осадка въ водѣ, содержащей соли.

По *Buchner*'у, алексины дѣйствуютъ въ кровяной сыворотк внѣ организма совершенно аналогично тому, какъ въ кровяной плазмѣ внутри тѣла животнаго. Только въ тѣхъ случаяхъ, когд бактеріи скопляются въ узкихъ капилляхъ и соприкасаютс лишь съ незначительными количествами крови, онѣ могутъ спа стись отъ дѣйствія алексиновъ. Подобное явленіе можно вызвать и искусственно, если не прямо вводить бактерій въ содержащу алексины сыворотку, а завернуть въ вату и вмѣстѣ съ ней по мѣстить въ пробирку съ сывороткой. Алексины проникаютъ чрез вату лишь медленно, и бактеріи выигрываютъ время, чтобы при способиться до извѣстной степени къ бактерицидному дѣйствію.

Buchner еще поставилъ много опытовъ надъ разрушающим дѣйствіемъ кровяной сыворотки на красныя кровяныя тѣльца напирая въ особенности на значительную аналогію между такъ наз глобулицидным и бактерицидным дѣйствіями.

Когда, послѣ установленія первыхъ фактовъ относительн антибактерійныхъ свойствъ соковъ тѣла, пожелали изслѣдоват отношеніе этого фактора къ иммунитету, то натолкнулись тотчас на серьезныя противорѣчія. Оказалось совершенно неожиданно что животное, кровь котораго обладаетъ сильнымъ бактерицид нымъ дѣйствіемъ на сибиреязвенныхъ бациллъ, это какъ раз кроликъ, т. е. одинъ изъ самыхъ воспріимчивыхъ къ сибирско язвѣ видовъ млекопитающихъ. Въ то время какъ за посѣвом сибиреязвенныхъ палочекъ въ жидкости глазной камеры или в крови кролика слѣдовало весьма сильное бактерицидное дѣйстві этихъ соковъ, прививка бациллъ того же происхожденія въ тѣл кролика всегда вызавала смертельную сибирскую язву. *Lubarsch* [1] весьма подробно занялся этими фактами, и точное численно сравненіе скоро показало ему, что бактерицидное дѣйствіе вн организма несравненно сильнѣе, чѣмъ внутри тѣла кролика. Пы тались по возможности лишить силы это возраженіе, но ряд дальнѣйшихъ фактовъ принесъ полнѣйшее подтвержденіе заклю ченій *Lubarsch*'а.

Среди примѣровъ естественнаго бактерициднаго дѣйстві соковъ тѣла первое мѣсто занимаетъ, несомнѣнно, способност крови крысы убивать бациллъ сибирской язвы. Поэтому *Behring* [1] совѣтовалъ всѣмъ, кто хочетъ составить себѣ сужденіе по этому вопросу, обратить особенное вниманіе на этотъ спеціальный слу чай. Теперь онъ достаточно изслѣдованъ, и по единогласным данным многихъ изслѣдователей, какъ *Hankin* [16]), *Roux* и *Меч никовъ* [17]), оказалось, что бактерицидное дѣйствіе крови крысы н имѣетъ ничего общаго съ гипотетически принятымъ иммуните томъ этого животнаго къ сибирской язвѣ.

Бѣлыя крысы, навѣрное менѣе воспріимчивыя къ сибирской

язвѣ, чѣмъ мыши и морскія свинки, но несмотря на то ничуть не иммунны. Онѣ подвергаются смертельной сибирской язвѣ не только вслѣдъ за подкожнымъ впрыскиваніемъ вполнѣ ядовитаго вируса, но и послѣ введенія второй и даже самой слабой, первой вакцины. При такой воспріимчивости крайне поразительно, что кровь крысы и даже перитонеальная лимфа этого животнаго оказываетъ весьма сильное бактерицидное дѣйствіе на сибиреязвенныхъ бациллъ. Это дѣйствіе имѣетъ мѣсто не только внѣ организма, но, какъ впервые установлено *Behring*'омъ, даже въ чужомъ животномъ тѣлѣ, какъ показали *Ogata* и *Jasuhara* а также [18]) *Behring* [19]). Именно, если впрыснуть мышамъ сибиреязвенныхъ бациллъ вмѣстѣ съ кровью крысы, то онъ не заболѣваютъ вовсе сибирской язвой; сами же крысы, дающія такую бактерицидную и защитительную кровь, умираютъ отъ рѣзко выраженной сибирской язвы, будучи заражены сибиреязвенными бациллами. *Савченко*, недавно снова взявшійся за эту тему въ моей лабораторіи, могъ наблюдать, что крысы не подвергаются сибирской язвѣ, если при впрыскиваніи бациллъ на мѣстѣ введенія вируса происходитъ кровотеченіе. Если же вводить послѣдній чрезъ тонкую канюлю, то крысы умираютъ отъ нормальной сибирской язвы.

Значеніе этихъ открытій еще усиливается при сравненіи съ другими фактами относительно убійственнаго дѣйствія крови на бактерій сибирской язвы. Среди млекопитающихъ, взрослая собака должна считаться активно-иммунной къ сибирской язвѣ. Объясняйся иммунитетъ бактерицидной способностью крови, мы должны были бы найти какъ разъ у собаки весьма сильно убійственную для бактерій сибирской язвы кровь. Въ дѣйствительности имѣетъ мѣсто совершенно противное. Сибиреязвенные бациллы вполнѣ хорошо развиваются въ собачьей крови [20]), которая вовсе не обладаетъ значительной убивающей способностью. Наблюденія, толковавшіяся въ противоположномъ смыслѣ, оказались невѣрными [21]). Отсутствіе у собачьей крови сибиреязвенно-убійственнаго дѣйствія очень замѣчательно не только въ сравненіи съ противоположнымъ дѣйствіемъ крови крысы, но и въ виду того обстоятельства, что кровь весьма воспріимчивыхъ кроликовъ оказываетъ довольно сильное бактерицидное дѣйствіе на сибиреязвенныхъ бациллъ.

Такіе случаи, какъ съ сывороткой крысы, оказались рѣдкими исключеніями. Примѣръ же собачьей крови, которая допускаетъ роскошный ростъ сибиреязвенныхъ бациллъ (къ которымъ само животное иммунно), является, напротивъ, общимъ правиломъ.

Для доказательства бактерициднаго дѣйствія чистыхъ соковъ тѣла нѣкоторые изслѣдователи прививали животнымъ организмамъ бактерій, именно бациллъ сибирской язвы, въ закрытыхъ,

но проницаемыхъ для жидкости конвертикахъ. Такъ, *Fahrenholtz* [22]) и *Petruschky* [23]) утверждали, что сибиреязвенныя палочки, введенныя въ тѣло отъ природы иммунныхъ животныхъ, напр. лягушки, завернутыми въ бумагу или кусочекъ кожи, погибаютъ и не даютъ культуръ. *Pekelharing* [24]) пошелъ еще дальше и утверждалъ, что при такихъ условіяхъ даже споры сибирской язвы убиваются свободными отъ клѣтокъ соками.

Между тѣмъ эти показанія оказались ошибочными. Я [25]) неоднократно получалъ при вышеуказанныхъ условіяхъ пышныя культуры сибирской язвы у естественно иммунныхъ животныхъ. *Трапезниковъ* [26]) опровергъ въ моей лабораторіи показанія *Pekelharing*'а, то же было сдѣлано и *Sanarelli* [28]), который заключалъ споры сибирской язвы въ мѣшечки изъ коллодія и вводилъ послѣдніе подъ кожу кроликамъ. Споры проростали въ свободной отъ клѣтокъ лимфѣ и давали пышныя и сильно вирулентныя культуры.

Roux ввелъ этотъ методъ коллодіальныхъ мѣшечковъ вообще для полученія у естественно иммунныхъ животныхъ богатыхъ культуръ самыхъ различныхъ бактерій и значительнаго повышенія ихъ вирулентности. Этотъ методъ зарекомендовалъ себя очень хорошо и потому пріобрѣлъ прочныя права гражданства въ институтѣ Пастера.

При такихъ обстоятельствахъ, конечно, невозможно считать бактерицидное дѣйствіе крови причиной естественнаго иммунитета. Такое заключеніе позволяетъ намъ лишь слегка остановиться на вопросѣ объ антибактерійныхъ свойствахъ другихъ соковъ тѣла. Такое дѣйствіе находили у Humor aqueus [28]) различныхъ животныхъ видовъ, у перикардіальной жидкости *(Nuttall)*, плеврическаго эксудата, перитонитическаго транссудата, жидкости hydrocele и у серознаго содержимаго ожоговыхъ пузырей у человѣка [29]) Подобное же бактерицидное дѣйствіе *Wurtz* и *Lermoyez* [30]) приписывали яичному бѣлку и носовой слизи, но эти данныя не подтвердились. *Sanarelli* [31]) утверждалъ бактерицидное дѣйствіе человѣческой слюны, которое, однако, по послѣднимъ изслѣдованіямъ *Huguenschidt*'а [32]) врядъ-ли существуетъ.

Хотя ученіе о микробицидномъ дѣйствіи сосковъ тѣла, какъ общей причинѣ иммунитета, вначалѣ было принято, особенно въ Германіи, съ распростертыми объятіями, но вскорѣ подъ напоромъ фактовъ оно должно было быть оставлено. Объ этомъ свидѣтельствуютъ появившіеся резюмирующіе рефераты по этому вопросу. Въ 1894 г. *Stern* выразился такъ:

„Соотношеніе между бактерицидным дѣйствіемъ крови и иммунитетомъ оказывается вовсе не постоянно при всѣхъ инфекціяхъ; все же въ отдѣльныхъ случаяхъ оно выражено такъ ясно, что связь

между обоими въ высшей степени вѣроятна". Это сужденіе принадлежитъ изслѣдователю, который раньше относился очень благосклонно къ ученію объ антибактерійныхъ свойствахъ соковъ тѣла и много занимался изслѣдованіями въ этой области. Въ 1895 г. другой авторъ, также много отдававшійся вопросу объ иммунитетѣ съ гуморальной точки зрѣнія, *G. Frank* [34]), далъ обзоръ современнаго положенія вопроса. Вотъ его заключеніе:

„Оказывается со всею очевидностью, что только въ немногихъ исключительныхъ случаяхъ иммунитетъ животнаго—врожденный или пріобрѣтенный—совпадаетъ съ бактерицидным свойствомъ его кровяной сыворотки. Единственнымъ животнымъ, абсолютно воспріимчивымъ къ сибирской язвѣ, и въ крови котораго отсутствуетъ всякое бактерицидное дѣйствіе, въ настоящее время можно считать только мышь".—„Бактерицидное дѣйствіе кровяной сыворотки есть фактъ, и, несомнѣнно, огромнаго біологическаго значенія; но его навѣрное нельзя считать общей причиной иммунитета, будь то врожденный или пріобрѣтенный".

Behring, который былъ однимъ изъ главныхъ представителей ученія о бактерицидныхъ сокахъ тѣла, какъ причинѣ иммунитета, и которому наука обязана интереснѣйшими открытіями въ этой области (противосибиреязвенное дѣйствіе крови крысы, также сильное дѣйствіе крови, защищенной отъ Vibrio Metschnikowii морской свинки) совершенно оставилъ эту теорію [35]). Онъ считаетъ ее превзойденной, принимая эту точку зрѣнія за большой шагъ впередъ въ ученіи объ иммунитетѣ. Въ только что появившемся общемъ обзорѣ вопроса объ иммунитетѣ, *Behring* [36]) даже ни слова не упоминаетъ объ ученіи о бактерицидномъ дѣйствіи соковъ тѣла.

Въ послѣднее время *Kruse* [37]) пытается вновь укрѣпить теорію бактерициднаго дѣйствія, какъ основы иммунитета. Но и онъ долженъ согласиться, что *„свойство кровяной сыворотки, какъ питательной почвы, не во всѣхъ случаяхъ даетъ вѣрное указаніе на иммунитетъ"* (стр. 399). Въ своихъ положительныхъ утвержденіяхъ *Kruse* ссылается на произведенную въ его лабораторіи *Bonadice* работу „объ отношеніи кровяной сыворотки животныхъ къ естественному иммунитету" [38]), но такъ какъ въ этой работѣ трактуется лишь одинъ случай естественнаго иммунитета, именно резистентность собаки къ сибиреязвенному бациллу, и такъ какъ разъ здѣсь *Bonadice*, примыкая къ своимъ предшественникамъ, не могъ констатировать никакого бактерициднаго дѣйствія крови, то невозможно считать эту работу прочнымъ обоснованіемъ теоріи бактерициднаго дѣйствія соковъ. Тѣмъ болѣе, что въ опыты *Bonadice* вкрались серьезныя ошибки. Такъ, онъ считаетъ свои культуры сибирской язвы аспорогенными, хотя онѣ, несмотря на нагрѣваніе

въ продолженіе $^1/_4$ часа до 80°, убивали кроликовъ и морскихъ свинокъ типической сибирской язвой!

Вышеприведенныя данныя, опирающіяся на опыты съ естественно иммунными животными, которымъ вводили соотвѣтственныхъ бактерій, даютъ доказательство того, что *чисто гуморальная теорія бактерициднаго дѣйствія соковъ тѣла не можетъ быть удержена въ качествѣ объясненія естественнаго иммунитета при инфекціонныхъ болѣзняхъ.*

ГЛАВА IV.

Микробицидныя отдѣленія животныхъ клѣтокъ, какъ причина иммунитета.

Невозможность объяснить естественный иммунитетъ къ живымъ возбудителямъ инфекціи принятіемъ готовыхъ, растворенныхъ въ плазмѣ микробицидныхъ веществъ (алексиновъ) побудила нѣкоторыхъ приверженцевъ этого чисто гуморальнаго воззрѣнія замѣнить его другимъ, болѣе согласующимся съ фактами.

Разсуждая о бактерицидномъ дѣйствіи крови, я [39]) уже нѣсколько лѣтъ назадъ выразилъ предположеніе, что по крайней мѣрѣ часть этого дѣйствія должно относить къ веществамъ, образующимся, при приготовленіи кровяной сыворотки, изъ бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ. Позже это положеніе было принято нѣкоторыми англійскими изслѣдователями, именно *Hankin*'омъ [40]), *Kanthack*'омъ и *Hardy* [41]) и возведено въ ученіе, по которому бактеріеубивающіе алексины должно понимать, какъ выдѣленіе эозинофильныхъ лейкоцитовъ. По этой теоріи, патогенные микробы въ иммунныхъ животныхъ уничтожаются жидкими составными частями соковъ тѣла, которыя всегда вырабатываются опредѣленнымъ видомъ лейкоцитовъ: эозинофильныя ядра, по этому воззрѣнію, представляютъ запасъ алексиновъ, постепенно выдѣляемыхъ въ кровяную плазму.

Это ученіе натолкнулось тотчасъ на непреодолимыя затрудненія. Какъ было показано въ моей лабораторіи *Mesnil*'емъ [42]), есть среди низшихъ позвоночныхъ, именно костистыхъ рыбъ, виды (напр., окунь) которые вообще не имѣютъ эозинофильныхъ лейкоцитовъ и которые, несмотря на то, невоспріимчивы къ сибирской язвѣ. Этотъ примѣръ естественнаго иммунитета нельзя было никоимъ образомъ отнести ни къ дѣятельности эозинофильныхъ клѣтокъ, ни къ бактерицидному дѣйствію кровяной плазмы вообще. Съ другой стороны, можно было представить доказательство того, что на эозинофильныя ядра должно смотрѣть вовсе не какъ на подлежащіе выдѣленію продукты секреціи, а какъ на превращенные остатки пищевыхъ веществъ лейкоцитовъ.

Но если этимъ было доказано, что бактерицидные алексины нельзя понимать какъ эозинофильныя выдѣленія, то могъ еще возникнуть вопросъ, не представляютъ-ли они выдѣленіе другихъ лейкоцитовъ или фагкоцитовъ вообще? За послѣдній вопросъ недавно взялись многіе изслѣдователи, и лувенской (Бельгія) и мюнхенской школами данъ отвѣтъ въ положительномъ смыслѣ. *Denys* [43]) и его ученикъ *Havet* [44]) въ нѣсколькихъ серіяхъ опытовъ пытались опредѣлить точное соотношеніе между числомъ лейкоцитовъ и бактерициднымъ дѣйствіемъ крови или же эксудатовъ. Они показали, что въ стадіи гиполейкоцитоза бактеріеубивающая сила кровяной сыворотки падаетъ, между тѣмъ какъ при гиперлейкоцитозѣ это дѣйствіе замѣтно повышается.

Съ своей стороны *Buchner* [45]) и его ученики поставили аналогичные опыты и пришли къ совершенно сходнымъ заключеніямъ. Такъ первый констатировалъ, что богатый лейкоцитами плевральный эксудатъ гораздо убійственнѣе для Bacillus coli, чѣмъ кровяная сыворотка того же животнаго (кроликъ). *Hahn* [46]) подробно разслѣдовалъ этотъ вопросъ и получилъ рядъ говорящихъ въ томъ же смыслѣ результатовъ. Такъ, онъ показалъ, что „прибавленіе къ сывороткѣ лейкоцитной жидкости повышаетъ ея бактерицидную силу“ (стр. 129), и что „лейкоцитной жидкости одной, безъ примѣси сыворотки, присуща сильная бактерицидная способность“ (стр. 131),

Равнымъ образомъ, *Bordet* [47]) нѣсколькими серіями поставленныхъ въ моей лабораторіи опытовъ показалъ, что лейкоциты сообщаютъ бактерицидныя вещества сывороткѣ. Такимъ образомъ *фактъ существованія извѣстной гармоніи между бактеріеубивающимъ дѣйствіемъ крови и количествомъ лейкоцитовъ должно признать реальнымъ.* Но чтобы всякое бактерицидное дѣйствіе соковъ тѣла сводилось къ такимъ лейкоцитарнымъ веществамъ,—этого допустить нельзя, потому что водянистая влага, Humor aqueus, о микробицидномъ свойствѣ, которой не разъ упоминалось, вовсе или почти не содержитъ лейкоцитовъ.

Спрашивается теперь, какъ же организмъ пользуется при иммунитетѣ возникшими въ лейкоцитахъ алексинами? По *Buchner*'у, взглядъ котораго принятъ уже многими изслѣдователями, алексины—это продуктъ секреціи живыхъ лейкоцитовъ. Эти клѣтки по представленію *Buchner*'а, массами устремляются въ мѣста внѣдренія микробовъ и выдѣляютъ тамъ свои бактерицидные алексины, которые совершенно убиваютъ, или, по крайней мѣрѣ, сильно повреждаютъ находящихся въ плазмѣ микробовъ. Въ своемъ докладѣ на международномъ конгрессѣ въ Будапештѣ въ 1894 г. *Buchner* [48]) выставилъ положеніе, что „*лейкоциты* играютъ важную

роль *при естественной оборонѣ* организма"... „благодаря выдѣляемымъ ими *растворимымъ* веществамъ".

Hahn [50]) въ лабораторіи *Buchner*'а пожелалъ подтвердить этотъ взглядъ опытами, которые показали, что несвернувшаяся, но свободная отъ клѣтокъ гистогенная плазма дѣйствуетъ такъ же бактерицидно, какъ и кровяная сыворотка. *Hahn* думаетъ, что въ гистогенной крови „лейкоциты находятся еще въ неповрежденномъ состояніи", и что поэтому алексины плазмы образуются не благодаря распаду лейкоцитовъ, но отдѣлительной дѣятельности этихъ клѣтокъ. Но это допущеніе встрѣчаетъ важное возраженіе въ сообщенномъ *Hahn*'омъ фактѣ, что его свободная отъ клѣтокъ гистогенная плазма была получена центрифугированіемъ крови и „оставленіемъ на нѣсколько часовъ въ ледяномъ шкафу". При такихъ условіяхъ ни какъ нельзя принимать „неповрежденности" лейкоцитовъ. Впрочемъ, въ новѣйшей работѣ самъ *Hahn* [51]) выражается о настоящемъ вопросѣ гораздо осторожнѣе. Такъ, онъ говоритъ „мои опыты съ Lilienfeld'овской гистогенной кровью, въ которой, конечно, содержатся лейкоциты, говорятъ за то, что они въ состояніи повреждать бактерій продуктомъ секреціи, не разрѣшая вопроса вполнѣ".

Для рѣшенія этого важнаго вопроса должно прежде всего изслѣдовать, дѣйствительно ли бактеріи погибаютъ въ естественно иммунномъ организмѣ въ сокахъ тѣла, вдалекѣ или вблизи отъ лейкоцитовъ, или же гибнутъ гдѣ нибудь въ другомъ мѣстѣ. Относительно этого можно легко поставить прямые опыты (о которыхъ мы сообщимъ въ слѣдующей главѣ), доказывающіе, что теорія выдѣленія лейкоцитами алексиновъ не можетъ быть принята. Здѣсь я только хочу подчеркнуть то, что это ученіе объ умерщвленіи бактерій растворенными въ плазмѣ выдѣленными алексинами никакъ нельзя причислить къ гуморальнымъ теоріямъ, потому что главный пунктъ его составляетъ допущеніе, что лейкоциты, руководимые своею чувствительностью, устремляются въ пункты вторженія, чтобы выполнить тамъ другую чисто физіологическую, активную функцію—выдѣленіе алексиновъ.

ГЛАВА V.

О внутриклѣточномъ умерщвленіи микробовъ и его значеніи для естественнаго иммунитета.

Попадая въ неповрежденныя полости тѣла человѣка и животныхъ, патогенные микробы могутъ быть легко изгнаны наружу вмѣстѣ съ секретами и экскретами, каковы слюна, моча, калъ, вла-

галищная слизь и т. д. Но они могутъ быть также умерщвлены на мѣстѣ, именно кислымъ желудочнымъ сокомъ и кислымъ влагалищнымъ секретомъ, что бываетъ весьма часто.

Если же *микроорганизмы проникаютъ въ замкнутыя полости и внутрь тканей*, то они, въ естественно иммунномъ организмѣ, обыкновенно послѣ болѣе короткаго или болѣе долгаго пребыванія умерщвляются, безъ выведенія наружу. Вегетативныя стадіи вообще въ короткое время погибаютъ и только въ нѣкоторыхъ случаяхъ остаются въ живыхъ въ иммунномъ организмѣ болѣе долгое время, до нѣсколькихъ лѣтъ. Напротивъ, резистентныя стадіи, именно споры, будучи остановлены въ своемъ развитіи, существуютъ обыкновенно въ тѣлѣ очень долго, не изгоняясь наружу. Процессы, разыгрывающіеся при этомъ въ тѣлѣ животнаго, можно прослѣдить до мелочей, изслѣдуя съ надлежащими предосторожностями бактеріесодержащіе эксудаты и ткани.

Послѣ введенія микробовъ въ естественно иммунный организмъ замѣчаютъ порою, что часть ихъ скоро погибаетъ, какъ то часто бываетъ послѣ переноса бактерій въ новую среду. Но значительная часть остается въ живыхъ. Теперь эти микробы различными амебоидными клѣтками захватываются внутрь ихъ клѣточнаго содержимаго. Этотъ процессъ въ настоящее время, по предложенію автораэтого очерка, всюду называютъ *фагоцитозомъ*, а клѣтки, пожирающія инородныя тѣла,—фагоцитами.

Среди фагоцитовъ есть какъ подвижные, такъ и неподвижные тканевые элементы. Какъ на *подвижныхъ фагоцитовъ* слѣдуетъ указать на одно-и многоядерныхъ лейкоцитовъ (за исключеніемъ маленькихъ лимфоцитовъ и тучныхъ клѣтокъ *Ehrlich*'а) и такъ называемыя бродячія клѣтки тканей. Роль *неподвижныхъ фагоцитовъ* играютъ преимущественно многія эндотеліальныя клѣтки (изъ нихъ именно такъ называемыя звѣздчатыя клѣтки *Kupffer*'а), клѣтки селезеночной мякоти и костнаго мозга, нѣкоторыя соединительнотканныя клѣтки и въ нѣкоторыхъ случаяхъ также нервныя (клѣтки ганглій при проказѣ) и мышечныя. Иногда нѣсколько одноядерныхъ фагоцитовъ сливаются въ болѣе или менѣе большіе пласмодіи, которые также выполняютъ фагоцитарную функцію и извѣстны подъ именемъ гигантскихъ клѣтокъ. Среди послѣднихъ есть и образованныя ростомъ протоплазмы, сопровождаемымъ размноженіемъ ядеръ [1]).

Очутясь вблизи фагоцитовъ естественно иммуннаго организма, микробы, напр. бактеріи, впрыснутые прямо въ кровеносную систему, захватываются подвижными и неподвижными фаго-

---

[1]) Полиморфноядерные лейкоциты и бродячія клѣтки называются *микрофагами*, большіе одноядерные лейкоциты и всѣ неподвижные фагоциты *макрофагами*.

цитами. Послѣдніе пожираютъ микробовъ съ помощью своихъ протоплазменныхъ отростковъ. Если же микроорганизмы попадаютъ въ такія мѣста, гдѣ фагоцитовъ немного или вовсе нѣтъ, напр. въ подкожную клѣтчатку, роговицу или переднюю глазную камеру, то слѣдуетъ переселеніе подвижныхъ фагоцитовъ (лейкоцитовъ) въ такіе угрожаемые пункты, и это переселеніе у позвоночныхъ совершается съ помощью болѣе или менѣе сильной воспалительной эмиграціи. Слѣдовательно, *мѣстное внѣдреніе микробовъ вызываетъ мѣстную реакцію, обнаруживающуюся въ воспалительномъ процессѣ.* При этомъ происходитъ по большей части весьма сильное выселеніе лейкоцитовъ, въ то время, какъ другія воспалительныя явленія (гиперемія, транссудація и т. д.) отступаютъ болѣе на задній планъ.

Очень длиннымъ рядомъ изслѣдованій установлено, что *фагоцитозъ необычайно распространенъ при естественномъ иммунитетѣ.* Это правило настолько постоянно, что по объему фагоцитоза часто можно предсказать, одержитъ ли животное побѣду надъ микробами или уступитъ имъ. Даже авторы, относившіеся къ фагоцитарной теоріи весьма враждебно, приходятъ къ слѣдующимъ заключеніямъ: „*Процессъ фагоцитоза,*—говоритъ *Kruse* [52]) въ своей обработкѣ „Микроорганизмовъ", *Flügge, чрезвычайно широко распространенъ и является по общему правилу тамъ, гдѣ инфекція принимаетъ благопріятный для организма оборотъ, т. е. въ относительно невоспріимчивомъ животномъ и при относительно слабомъ вирусѣ, отсутствуя обыкновенно или отходя на задній планъ при быстромо побѣдоносномъ ходѣ инфекціи*". Такъ, у иммунной къ сибирской язвѣ собаки, кровяная сыворотка которой не обнаруживаетъ ровно никакого бактерициднаго дѣйствія (какъ упомянуто въ гл. III) сибиреязвенныя бациллы весьма ревностно пожираются лейкоцитами. Фактъ этотъ былъ впервые констатированъ *Hess*'омъ [53]) и затѣмъ подтвержденъ многими изслѣдователями. *Denys* и *Havet* [54]) наблюдали въ экстраваскулярной собачьей крови весьма энергическій фагоцитозъ сибиреязвенныхъ бациллъ. Его можно весьма легко наблюдать въ подкожномъ эксудатѣ, образующемся послѣ прививки сибирской язвы.

При интравенозномъ впрыскиваніи вирулентныхъ сибиреязвенныхъ бациллъ естественно иммуннымъ животнымъ (лягушкѣ [55]) или при впрыскиваніи ослабленныхъ палочекъ (кролику [56]), эти бактеріи массами захватываются различными фагоцитами.

При впрыскиваніи нѣкоторыхъ бациллъ въ брюшную полость естественно иммуннымъ животнымъ случается иногда, что часть ихъ погибаетъ экстрацеллюлярно, какъ впервые было констатировано *R. Pfeiffer*'омъ [57]) для очень ослабленныхъ холерныхъ запятыхъ, введенныхъ въ перитонеальную полость морскимъ свин-

камъ. При испытаніи же естественнаго иммунитета этихъ животныхъ къ холернымъ запятымъ обычной вирулентности находятъ, согласно общему правилу, весьма сильный фагоцитозъ [58]). Тоже было недавно подтверждено *R. Pfeiffer*'омъ и *Kolle* [59]) для естественнаго иммунитета морскихъ свинокъ къ введеннымъ въ полость брюшины тифознымъ бацилламъ. „При этомъ уничтоженіи бактерій въ брюшинѣ нормальныхъ животныхъ,—говорятъ эти изслѣдователи,—несомнѣнно участвуютъ сообщающіеся массами лейкоциты; но наблюдается также гибель части бактерій прямо въ жидкости эксудата". Это показаніе получаетъ особенную важность, исходя отъ школы, всегда отличавшейся очень горячей оппозиціей фагоцитарному ученію.

Всѣ вышеприведенные примѣры относятся къ захвату или же умерщвленію вегетативныхъ бактеріальныхъ формъ. *Но и споры не избѣгаютъ фагоцитарной реакціи.* По единодушнымъ показаніямъ многихъ изслѣдователей относительно споръ сибиреязвенныхъ палочекъ [60]), бацилла злокачественнаго отека [61]), хмѣлевого броженія [62]) и столбнячнаго бац. [63]), многія изъ этихъ стойкихъ формъ, не развившись, захватываются фагоцитами. Нѣкоторыя споры умерщвляются этими клѣтками, многія же, напротивъ, остаются внутри фагоцитовъ въ живыхъ, но останавливаются въ своемъ развитіи. Только въ случаѣ смерти или ослабленія этихъ клѣтокъ споры одерживаютъ перевѣсъ и развиваются въ бациллъ.

Нѣтъ надобности увеличивать далѣе число примѣровъ дѣятельности фагоцитовъ у естественно-иммунныхъ животныхъ. Приведенныхъ фактовъ и заключеній достаточно, чтобы доказать ихъ великое значеніе и оправдать болѣе детальное разсмотрѣніе процесса фагоцитоза.

Главный моментъ фагоцитарной реакціи состоитъ въ умерщвленіи захваченныхъ микробовъ, въ химическомъ процессѣ. Фагоциты обладаютъ готовыми микробицидными веществами или образуютъ ихъ по мѣрѣ надобности, лишь послѣ поглощенія микробовъ. При гибели фагоцитовъ, происходящей въ значительныхъ размѣрахъ при кровопусканіи или впрыскиваніи въ серозныя полости часть этихъ бактерицидныхъ веществъ выдѣляется, и они то и составляютъ большую часть алексиновъ сыворотокъ. При такомъ допущеніи находятъ свое объясненіе многіе факты, иначе кажущіеся совершенно парадоксальными. Такъ, я [65]) часто наблюдалъ, что сибиреязвенныя бациллы всѣ умираютъ въ эксудатѣ морскихъ свинокъ внѣ организма, тогда какъ сами животныя, дающія такіе эксудаты, погибаютъ отъ сибирской язвы. Мой ассистентъ *Bordet* совершенно точно констатировалъ такое же явленіе при зараженіи стрептококками. Умерщвленіе бактеріи

здѣсь, очевидно, производится веществами, происходящими изъ умершихъ внѣ организма лейкоцитовъ эксудатовъ.

Задержка развитія споръ внутри фагоцитовъ есть также химическій процессъ, котораго пока нельзя опредѣлить точнѣе. Существуютъ фагоциты съ кислой [1]) реакціей клѣточнаго содержимаго, и другіе съ рѣзко щелочной [2]). По *A. Kossel*'ю [65]) нуклеиновыя кислоты переходятъ изъ клѣточнаго ядра въ клѣточное вещество, чтобы въ послѣднемъ выказать свою бактерицидную силу. Въ общемъ уже теперь можно принимать, что химическіе процессы въ фагоцитахъ весьма разнообразны.

Но прежде чѣмъ фагоциты окажутся въ состояніи проявить свое микробицидное или останавливающее развитіе микробовъ дѣйствіе, происходитъ еще цѣлый рядъ подготовительныхъ процессовъ, которые могутъ быть сведены къ чувствительности фагоцитовъ. Чтобы захватить микробовъ, неподвижные фагоциты должны выпустить свои протоплазменные отростки и окружить ими приблизившихся паразитовъ; подвижные фагоциты должны, сверхъ того, сами приблизиться къ микробамъ. Съ самаго начала изслѣдованія фагоцитоза, эти явленія считались выраженіемъ чувствительности; но нѣсколькими годами позже было построено болѣе систематически ученіе о проявленіяхъ чувствительности фагоцитовъ вообще и „хемотаксисѣ" въ особенности.

Leber, [67]) *Massart* и *Ch. Bordet* [68]) прямыми опытами показали, что лейкоциты обладаютъ способностью ощущать химическій составъ своей обстановки, благодаря чему они къ однимъ веществамъ приближаются *(положительный хемотаксисъ)*, отъ другихъ, напротивъ, держатся вдалекѣ *(отрицательный хемотаксисъ)*. Это ученіе не разъ подвергалось нападкамъ, но не справедливо, такъ что теперь положительная и отрицательная чувствительность фагоцитовъ признана всѣми [69]).

Можно выставить въ видѣ общаго правила, что *фагоциты естественно иммунныхъ животныхъ обнаруживаютъ положительный хемотаксисъ къ микробамъ*, къ которымъ они иммунны. Въ силу такой необходимости лейкоциты, приближаются къ этимъ микробамъ и захватываютъ ихъ въ свое клѣточное тѣло. Раньше часто задавались вопросомъ, въ живомъ ли соотвѣтственно вирулентномъ состояніи захватываются эти микробы. Теперь это не подлежитъ никакому сомнѣнію. Различными безспорными опытами доказано, какъ общее правило, что фагоциты захватываютъ микробовъ живыми и вирулентными. Эксудаты, не содержащіе свободныхъ, а лишь проглоченныхъ фагоцитами сибиреязвенныхъ бациллъ, произво-

---

[1]) Напр., лейкоциты легочной слизи по *Cuénot*. Arch. Biql. 1812. 12 p.

[2]) Напр., фагоциты грызуна Meriones Shawii, умерщвляющіе туберкулезныхъ бациллъ.

дятъ у воспріимчивыхъ животныхъ смертельную сибирскую язву. Прямыя наблюденія показываютъ также, что если держать содержащихъ бактерій фагоцитовъ внѣ тѣла, то клѣтки при неблагопріятныхъ условіяхъ умираютъ, а содержащіяся въ нихъ бактеріи даютъ новыя поколѣнія [70]).

Впрочемъ, одного захвата микробовъ внутрь фагоцитовъ еще недостаточно для уничтоженіи ихъ патогеннаго дѣйствія. Для этого нужно еще умерщвленіе захваченныхъ паразитовъ или, по крайней мѣрѣ, стѣсненіе ихъ вредной дѣятельности. Бываютъ случаи, когда патогенные микробы до того приспособляются къ клѣточному содержимому фагоцитовъ, что продолжаютъ въ немъ жить и размножаться. Это бываетъ также, когда фагоциты ослаблены какимъ-либо поврежденіемъ. Тогда естественный иммунитетъ можетъ уничтожиться, и ранѣе иммунное животное стать воспріимчивымъ. Въ примѣръ можно привести курицу, которая иммунна къ сибирской язвѣ, но подъ вліяніемъ холода, какъ открыли *Pasteur* и *Joubert* [70]), утрачиваетъ свой иммунитетъ. По изслѣдованіямъ *Wagner*'а [72]),при этомъ фагоциты повреждаются и потому не въ силахъ помѣшать зараженію сибиреязвенными бациллами.

Изложенная въ этой главѣ роль фагоцитовъ достаточно объясняетъ вышеуказанный (гл. III) общій фактъ, что защищенные отъ фагоцитовъ, благодаря введенію въ коллодіальныхъ мѣшечкахъ, микробы вполнѣ хорошо растутъ въ сокахъ тѣла естественно-иммунныхъ животныхъ и при этомъ становятся весьма вирулентными. Посредствомъ этого, введеннаго во всеобщее употребленіе *Roux*, способа патогенные микробы по цѣлымъ недѣлямъ и мѣсяцамъ могутъ сохраняться въ естественно—иммунномъ организмѣ.

Обзоръ собранныхъ въ послѣднихъ трехъ главахъ результатовъ изслѣдованій вполнѣ достаточно *доказываетъ совершенно выдающееся значеніе фагоцитоза въ происхожденіи естественнаго иммунитета къ живымъ возбудителямъ инфекціи.*

ГЛАВА VI.

О естественномъ иммунитетѣ къ ядамъ.

Какъ мы уже упоминали въ предыдущихъ главахъ, естественный иммунитетъ къ бактеріальнымъ и аналогичнымъ ядамъ встрѣчается гораздо рѣже иммунитета къ образователямъ ядовъ, т. е. живымъ возбудителямъ инфекціи. Способность нѣкоторыхъ организмовъ защищаться отъ нихъ естественными оборонительными силами поэтому особенно замѣчательна. Однако, и у такихъ

существъ, которыя пользуются естественнымъ иммунитетомъ къ ядамъ, умерщвленіе образователей ядовъ имѣетъ большое значеніе; потому что иммунитетъ къ ядамъ—всегда ограниченный, и безпрепятственное размноженіе микробовъ въ иммунномъ къ ядамъ организмѣ можетъ вызвать смерть отъ истощенія и механическихъ моментовъ (закупориваніе важныхъ сосудовъ и др.).

Эти положенія можно лучше всего иллюстрировать слѣдующимъ неоднократно повтореннымъ мною съ одинаковымъ успѣхомъ опытомъ. Среди животныхъ, отъ природы иммунныхъ и притомъ въ высокой степени, къ бактеріальнымъ ядамъ, должно указать на различныхъ безпозвоночныхъ, именно суставчатоногихъ Такъ, личинки жука-носорога естественно иммунны къ большимъ дозамъ дифтерійнаго, холернаго и столбнячнаго ядовъ. Лягушки, напротивъ, весьма воспріимчивы къ двумъ послѣднимъ ядамъ Если впрыснуть личинкѣ жука-носорога и маленькой зеленой лягушкѣ (Rana esculenta) того же вѣса поровну (0,5 к. с.) растворенного холернаго яда [73]), то первыя постоянно остаются здоровы, тогда какъ послѣднія въ часъ погибаютъ отъ отравленія. Если-же, напротивъ, впрыснуть двумъ названнымъ видамъ животныхъ вмѣсто готоваго яда живыхъ холерныхъ запятыхъ ($^1/_{12}$ агарной культуры), то личинки погибаютъ отъ общаго зараженія холерными запятыми, а лягушки остаются совершенно здоровы. Причина такого различнаго отношенія лежитъ въ томъ, что лейкоциты лягушекъ ревностно пожираютъ холерныхъ запятыхъ и мѣшаютъ имъ производить ядъ, а лейкоциты личинки жука оставляютъ бактерій нетронутыми, такъ что онѣ безпрепятственно наполняютъ весь организмъ личинки и чрезъ то его губятъ.

Въ качествѣ примѣра иммунитета къ ядамъ уже давно извѣстенъ иммунитетъ къ змѣиному яду. Многія змѣи и нѣкоторыя млекопитающія, какъ ежъ, свинья и ихневмонъ [74]), весьма резистентны къ змѣиному яду. *Скорпіоны* [75]) иммунны къ своему собственному яду. Со времени открытія бактеріальныхъ ядовъ найдено также много примѣровъ естественнаго иммунитета. Кромѣ уже упомянутаго выше иммунитета крысъ къ дифтерійному яду, здѣсь можно еще указать на относительную невоспріимчивость мышей къ этому яду. *Крокодилы*, вообще весьма иммунные ко многимъ патогеннымъ бактеріямъ и многимъ бактеріальнымъ ядамъ, къ дифтерійному яду, напротивъ, воспріимчивы.

Самый сильный бактеріальный ядъ—столбнячный токсинъ—оказываетъ лишь незначительное вліяніе на многіе виды птицъ, напр. курицу [76]). Пресмыкающіяся совершенно иммунны къ нему. Крокодилы и черепахи безъ вреда переносятъ весьма значительныя количества его. Суставчатоногія, какъ пауки, скорпіоны и насѣкомыя, также весьма невоспріимчивы.

Если уже не легко изслѣдовать причину естественнаго иммунитета къ живымъ возбудителямъ инфекціи, то гораздо еще труднѣе рѣшить эту задачу относительно иммунитета къ ядамъ. До сихъ поръ не существуетъ никакого другого доказательства существованія бактеріальнаго яда, кромѣ опытовъ надъ животными.

Послѣ удивительнаго открытія *Behring*'омъ антитоксиновъ, были склонны принимать, что и естественный иммунитетъ къ ядамъ основанъ на присутствіи въ крови антитоксиновъ. Между тѣмъ изслѣдованіе *Vaillard*'омъ [77]) естественнаго иммунитета курицы къ столбнячному токсину установило, что это не такъ, и что кровь этого животнаго не обладаетъ никакимъ прирожденнымъ антитоксическимъ свойствомъ. Тоже было позднѣе доказано и для крови крысы по отношенію къ дифтерійному токсину [78]).

Поэтому нельзя приписывать естественнаго иммунитета антитоксичности крови. *Behring* [79]) выражаетъ эту истину въ положеніи: „Мы не находимъ антитоксиновъ въ крови иммунныхъ отъ природы индивидовъ". Правда, существуютъ нѣкоторыя показанія объ антитоксическомъ дѣйствіи крови змѣи, а также ихневмоно и ежа на змѣиный ядъ. По моимъ изслѣдованіямъ, кровь скорпіона весьма рѣзко антитоксична по отношенію къ скорпіонному яду. Однако, эти случаи не даютъ общаго объясненія.

У многихъ естественно иммунныхъ къ ядамъ животныхъ, напр. у черепахъ и личинокъ жука-носорога, кровь остается въ продолженіе многихъ мѣсяцевъ, послѣ введенія столбнячнаго токсина, весьма ядовитой, т. е. всегда вызываетъ столбнякъ, и, несмотря на то, эти животныя остаются вовсе невоспріимчивыми. Вмѣстѣ съ тѣмъ нельзя говорить ни объ образованіи токсиновъ, ни о скоромъ разрушеніи или удаленіи ядовъ, какъ о причинѣ иммунитета къ ядамъ. Послѣдній опредѣляютъ какъ *врожденную невоспріимчивость живыхъ элементовъ къ соотвѣтствующимъ ядамъ* и такъ какъ здѣсь дѣло идетъ о свойствѣ клѣточныхъ элементовъ, то *Behring* назвалъ этотъ родъ иммунитета *„гистогеннымъ"*.

При изслѣдованіи распространенія бактеріальныхъ токсиновъ въ организмѣ часто поражаются тѣмъ, что у естественно-иммунныхъ животныхъ эти яды не скопляются въ органахъ, въ которые они попадаютъ у воспріимчивыхъ животныхъ и въ которыхъ они вызываютъ свои интоксикаціонныя явленія. Такъ, у естественно-иммунныхъ къ столбнячному яду безпозвоночныхъ, у которыхъ этотъ ядъ такъ долго остается въ тѣлѣ, не находятъ никакихъ слѣдовъ его въ нервной системѣ, тогда какъ у воспріимчивыхъ млекопитающихъ онъ скопляется именно въ этомъ органѣ.

Въ высшей степени вѣроятно, что и этотъ естественный иммунитетъ къ ядамъ, какъ иммунитетъ къ живымъ возбудителямъ инфекціи, сводится въ послѣдней инстанціи къ чув-

ствительности клѣтокъ тѣла. Пока этотъ трудный предметъ еще слишкомъ мало изслѣдованъ, чтобы можно было произнести о немъ рѣшительное сужденіе.

ОТДѢЛЪ ТРЕТІЙ.

I.

Пріобрѣтенный иммунитетъ.

ГЛАВА VII.

О предохранительной прививкѣ гетерогенныхъ (т. е. не бактеріальныхъ) веществъ.

Научное изслѣдованіе пріобрѣтеннаго иммунитета начинается съ открытія *Пастеромъ* [1]) возможности, введеніемъ въ тѣло ослабленныхъ бактерій, доставить защиту отъ вполнѣ вирулентныхъ микробовъ. Открытіе это было впервые сдѣлано въ 1880 г. для бацилла куриной холеры. Оно открыло совершенно новую область, въ которой появилось на свѣтъ весьма много важныхъ работъ и изслѣдованій. Но такъ какъ искусственно пріобрѣтенный иммунитетъ—вопросъ очень сложный, то, мы думаемъ, въ интересахъ дѣла лучше будетъ, если, вмѣсто того, чтобы держаться историческаго хода развитія, мы займемся сначала гораздо болѣе простыми явленіями иммунитета, получаемаго съ помощью введенія въ тѣло веществъ не-бактеріальнаго происхожденія.

Первое относящееся сюда открытіе принадлежитъ также *Пастеру* [2]). Онъ уже въ 1877 г. замѣтилъ, что послѣ прививки воспріимчивымъ животнымъ сибиреязвенныхъ бациллъ вмѣстѣ съ другими бактеріями, сибирская язва не развивается. *Пастеръ* тотчасъ понялъ огромное значеніе этого факта и обѣщалъ ему „величайшую будущность въ терапіи“. Позднѣе цѣлый рядъ ученыхъ съ *Emmerich*'омъ [3]) во главѣ, изслѣдовалъ задерживающее вліяніе различныхъ бактерій, именно стрептококковъ и бацилла синяго гноя B. pyocyanei, на сибирскую язву, причемъ было отмѣчено много, положительныхъ результатовъ.

Въ болѣе новое время *Klein* [4]) нашелъ, что морскія свинки могутъ быть предохранены отъ холернаго перитонита предварительными впрыскиваніями стерилизованныхъ культуръ самыхъ различныхъ бактерій, что вообще подтвердилось. Также не подле-

житъ никакому сомнѣнію, что продукты многихъ бактерій могутъ оказать предохраняющее дѣйствіе отъ другихъ бактерій.

Уже давно также искали *веществъ не бактеріальнаго происхожденія, которыя могутъ доставить защиту отъ живыхъ бактерій.* Первый шагъ въ этомъ направленіи сдѣлалъ *Wooldridge* [5]), защищавшій животныхъ отъ сибирской язвы съ помощью экстракта яичка и зобной железы. Это открытіе не могло, однако, найти общаго подтвержденія [6]). Существуютъ, правда, нѣкоторыя данныя относительно предохраняющей отъ бактеріальныхъ болѣзней роли различныхъ веществъ растительнаго и животнаго происхожденія, какъ нуклеины грибовъ, папайотинъ, сперминъ и т. д.; но эти факты еще недостаточно установлены.

Гораздо лучше изучено на морской свинкѣ предохраняющее дѣйствіе различныхъ веществъ не бактеріальнаго происхожденія отъ интраперитонеальнаго введенія холерныхъ запятыхъ, тифозныхъ бациллъ и стрептококковъ. Впервые *Исаевъ* [7]) въ работѣ, выполненной въ институтѣ *Р. Коха*, показалъ, что можно предотвратить экспериментальный холерный перитонитъ предварительнымъ впрыскиваніемъ различныхъ веществъ, какъ нормальная сыворотка, туберкулинъ, нуклеиновая кислота, моча, бульонъ и даже физіологическій растворъ поваренной соли. Это открытіе было подтверждено не только для холерной и др. запятыхъ, но и для тифознаго бацилла (*Funk* [8]). Такъ какъ при такой постановкѣ опыта искусственная защита можетъ быть получена благодаря сравнительно весьма простымъ веществамъ, какъ хлористый натрій или бульонъ, то этотъ случай особенно годенъ для объясненія происхожденія искусственнаго иммунитета. По *Исаеву* вслѣдъ за впрыскиваніемъ предохраняющихъ жидкостей наступаетъ тотчасъ сильное уменьшеніе количества лейкоцитовъ въ перитонеальной лимфѣ, которое, однако, скоро смѣняется рѣзкимъ лейкоцитозомъ. Какъ разъ въ этой послѣдней стадіи морская свинка оказывается иммунной къ такимъ количествамъ холерныхъ запятыхъ, которыя всегда убиваютъ незащищенныхъ контрольныхъ животныхъ. При этомъ *Исаевъ* наблюдалъ столь ранній и столь сильный фагоцитозъ, что вынужденъ былъ сдѣлать слѣдующее заключеніе: „Клѣточная реакція, находящая свое выраженіе въ фагоцитозѣ, играетъ главную роль въ процессѣ предохраненія тѣхъ морскихъ свинокъ, которыя были защищены отъ холерной инфекціи инфекціей бульона, раствора поваренной соли и различныхъ другихъ жидкостей“.

J. Bordet [9]) получилъ вѣрную защиту морской свинки отъ весьма усиленнаго *Marmorek*'омъ стрептококка предварительнымъ впрыскиваніемъ обыкновеннаго питательнаго бульона. Ближайшее изученіе происходящихъ при этомъ процессовъ показало, что

дѣло состоитъ дѣйствительно въ чисто фагоцитарной реакціи. У незащищенной морской свинки реакція эта происходитъ въ недостаточной степени, такъ что стрептококки въ полости брюшины скоро берутъ перевѣсъ и вызываютъ смерть животнаго. Отъ предварительнаго же впрыскиванія бульона фагоцитозъ становится такимъ сильнымъ и быстрымъ, что всѣ стрептококки въ короткое время захватываются лейкоцитами и дѣлаются безвредными.

Спрашивается теперь, въ чемъ же состоитъ это столь полезное дѣйствіе предварительныхъ впрыскиваній, и какъ объяснить вліяніе ихъ на лейкоцитовъ?

Если впрыснуть культуры бактерій или другія жидкости въ брюшную полость животныхъ, то замѣчается быстрое уменьшеніе числа лейкоцитовъ въ перитонеальной лимфѣ; менѣе всего это вліяетъ на лимфоцитовъ, тогда какъ болѣе крупные одноядерные и многоядерные лейкоциты поражаются всего сильнѣе: они соединяются въ кучки и частью покидаютъ перитонеальную лимфу; оставшіеся лейкоциты оказываются при этомъ весьма ослабѣвшими въ своей фагоцитарной дѣятельности. Такія измѣненія, названныя мною *фаголизомъ*, наступаютъ даже послѣ введенія такихъ неядовитыхъ веществъ, какъ бульонъ или физіологическій растворъ поваренной соли. Если же впрыснуть бактеріальныя культуры, то фаголитическія явленія еще усиливаются, что дѣлаетъ легко понятнымъ перевѣсъ бактерій.

Лейкоциты—элементы измѣнчивые. Они легко привыкаютъ къ первоначально вреднымъ для нихъ вліяніямъ. Потому мы видимъ, что, спустя нѣсколько часовъ послѣ введенія жидкостей въ брюшную полость, лейкоциты не только оправляются отъ фаголиза, но даже возбуждаются къ повышенной дѣятельности, какъ дрожжевые грибки подъ вліяніемъ плавиковой кислоты. Если бактеріи попадаютъ въ брюшную полость какъ разъ въ этотъ періодъ, то фагоциты могутъ безъ труда осилить ихъ.

Недавно *Durham* [10]) высказался противъ допущенія фаголиза послѣ впрыскиванія жидкостей. Между тѣмъ его легко констатировать. *Pierallini* [11]), поставившій относительно этого въ моей лабораторіи опыты, показалъ, что послѣ внезапнаго введенія туши въ полость тѣла морскихъ свинокъ, только немногіе фагоциты захватываютъ черные зернышки, да и то въ умѣренномъ количествѣ. Если же, напротивъ, такое впрыскиваніе сдѣлать подготовленной физіологическимъ растворомъ поваренной соли морской свинкѣ, то вся масса туши уже въ весьма короткое время захватывается фагоцитами. Значитъ при этомъ происходитъ не только увеличеніе числа лейкоцитовъ, но и повышеніе функціи этихъ фагоцитовъ.

Искусственный иммунитетъ при посредствѣ жидкостей простого состава происходитъ, слѣдовательно, благодаря повышенію фагоцитарной реакціи.

II.

О предохранительной прививкѣ специфическихъ продуктовъ бактерій.

ГЛАВА VIII.

О бактерицидномъ дѣйствіи соковъ тѣла при искусственномъ иммунитетѣ.

Какъ уже сказано выше, эпоха научнаго изслѣдованія пріобрѣтеннаго иммунитета начинается съ открытія предохранительныхъ прививокъ отъ куриной холеры. Вскорѣ затѣмъ *Пастеромъ* и его учениками *Roux*, *Chamberland*'омъ и *Tuiller* были выработаны подобные же *методы для предупрежденія сибирской язвы и свиной рожи* [12]). Во всѣхъ этихъ случаяхъ прививались специфическія бактеріальныя культуры, болѣе или менѣе ослабленныя физическими (повышенная температура) или химическими (антисептическія вещества въ слабыхъ дозахъ) средствами. Сначала животныя получали „первую вакцину", вызывающую лишь незначительныя общія явленія. По истеченіи нѣкотораго времени—около 8—14 дней—имъ вводились культуры второй вакцины, производящей общую реакцію (лихорадка и пр.). Цѣлесообразно выполненное введеніе обѣихъ вакцинъ даетъ животнымъ иммунитетъ на многіе мѣсяцы. Это положеніе, долгое время подвергавшееся нападкамъ и сомнѣніямъ, теперь общепринято и непреложно установлено.

Послѣ того какъ было установлено, что можно получить защиту отъ различныхъ бактерій при посредствѣ ослабленныхъ культуръ, былъ сдѣланъ дальнѣйшій значительный шагъ впередъ. Именно, было показано, что *для предохранительныхъ прививокъ можно употреблять не только живыхъ бактерій, но и стерилизованныя или освобожденныя отъ бактеріальныхъ тѣлъ фильтрованіемъ чрезъ глиняный фильтръ культуры.* Это было впервые доказано *Salmon*'омъ и *Smith*'омъ [13]) въ С. Америкѣ, затѣмъ *Charrin*'омъ [14]) для бацилла синяго гноя и *Roux* и *Chamberland*'омъ [15]) для бациллъ злокачественнаго отека, и съ тѣхъ поръ эти методы прочно укоренились повсюду. Пытались, далѣе, изолировать изъ культурныхъ жидкостей предохранительныя вещества, но на этомъ пути, можно отмѣтить лишь небольшіе успѣхи. Теперь общепризнано-что сами токсины, неизмѣненные или предварительно подвер-

гнутые дѣйствію жара или химическихъ веществъ (іодъ, хлоръ и т. д.), оказываютъ предохраняющее дѣйствіе.

На основаніи своего открытія предохранительныхъ прививокъ ослабленныхъ бактеріальныхъ культуръ, *Пастеръ* [16]) придумалъ способъ доставить вѣрную защиту людямъ и животнымъ, укушеннымъ бѣшенными животными. Несмотря на неизвѣстность живого возбудителя водобоязни, эта задача блестяще выполнена имъ съ помощью болѣе или менѣе высушеннаго спинного мозга умершихъ отъ экспериментальнаго бѣшенства кроликовъ. Этотъ методъ весьма хорошо зарекомендовалъ себя повсюду и ежедневно примѣняется на всемъ земномъ шарѣ.

Ненаступленіе болѣзни, благодаря предохранительнымъ прививкамъ, *Пастеръ* думалъ объяснить допущеніемъ, что ослабленныя бактеріи вакцинъ истощаютъ животный организмъ для дальнѣйшаго роста вирулентныхъ микробовъ. Онъ опирался при этомъ на аналогію съ культурами бактерій и дрожжевыхъ грибковъ въ питательныхъ жидкостяхъ, дѣлающими почву негодной для дальнѣйшаго роста тѣхъ же организмовъ. *Пастеръ* выразилъ еще предположеніе, что пріобрѣтенный иммунитетъ происходитъ, быть можетъ, и отъ того, что бактеріи предохранительныхъ вакцинъ оставляютъ въ организмѣ какія-нибудь вещества, мѣшающія росту зирулентныхъ микробовъ. Эта послѣдняя гипотеза была далѣе разработана *Chaveau* [17]) и возведена въ *теорію искусственнаго иммунитета отъ оставленія задерживающихъ веществъ.*

Съ этими гипотезами можно связать прямыя изслѣдованія о бактерицидныхъ свойствахъ жидкостей тѣла искусственно иммунизированныхъ животныхъ. Первый поразительный примѣръ такого дѣйствія открытъ *Behring*'омъ и *Nissen*'омъ [18]). Кровяная сыворотка защищенныхъ прививаніемъ отъ *Vibrio Metschnikowii* морскихъ свинокъ отличается сильнымъ убійственнымъ дѣйствіемъ на этихъ бактерій, въ то время, какъ сыворотка не привитыхъ животныхъ вовсе не проявляетъ такого свойства. Слѣдовательно, отъ предохранительнаго прививанія образовалось новое свойство, которое, по мнѣнію названныхъ изслѣдователей, собственно и должно считаться причиной пріобрѣтеннаго иммунитета. Однако, *Behring* и *Nissen* сами увидѣли, что открытіе ихъ никоимъ образомъ не можетъ быть обобщено. Ища подобнаго бактерициднаго дѣйствія въ другихъ случаяхъ пріобрѣтеннаго иммунитета (напр., при сибирской язвѣ или пневмококковой септицеміи), они тотчасъ констатировали, что оно имѣетъ лишь весьма ограниченное распространеніе. Къ этому прибавилось еще показаніе [19]), что въ тѣлѣ защищенныхъ отъ Vibrio Metschnikowii морскихъ свинокъ дѣло обстоитъ совсѣмъ не такъ, какъ въ приготовленной кровяной сывороткѣ. Оказались подобныя же различія, какъ и относительно бак-

терициднаго свойства сыворотки крови крысъ въ организмѣ и внѣ его. Въ то время, какъ въ кровяной сывороткѣ вакцинированныхъ морскихъ свинокъ огромное множество запятыхъ погибаетъ въ самое короткое время, въ тѣлѣ защищеннаго животнаго эти бактеріи остаются въ живыхъ нѣсколько дней.

Многочисленныя изслѣдованія послѣднихъ лѣтъ показали, что сильно выраженное дѣйствіе кровяной сыворотки вакцинированныхъ животныхъ бываетъ еще при холерныхъ и нѣкоторыхъ другихъ запятыхъ, но они показали также, что во многихъ случаяхъ искусственнаго иммунитета соотвѣтствующія бактеріи ростутъ также хорошо въ сывороткѣ защищенныхъ животныхъ, какъ и въ сывороткѣ нормальныхъ контрольныхъ. Такъ, напр., *Roger* [20]) наблюдалъ, что піогенный стрептококкъ роскошно растетъ въ кровяной сывороткѣ иммунизированныхъ животныхъ; затѣмъ то же было доказано мною [21]) для коккобацилла пневмоэнтерита свиней. Совершенно недавно *Wassermann* [22]) констатировалъ этотъ фактъ для бациллы синяго гноя, и *Voges* [23]) для коккобацилла свиной чумы.

При такихъ обстоятельствахъ находка съ вибріонной сывороткой утратила много изъ своего значенія. По изслѣдованіямъ *Bordet* [24]) въ высшей степени вѣроятно, что бактерицидный эффектъ этой сыворотки долженъ быть приписанъ веществамъ, происходящимъ послѣ выпусканія крови изъ поврежденныхъ лейкоцитовъ.

Вмѣстѣ съ этимъ должно быть оставлено формулированное нѣкоторыми изслѣдователями, именно *Bouchard*'омъ [25]), положеніе, что искусственный иммунитетъ основанъ на бактерицидномъ дѣйствіи кровяной сыворотки.

Въ послѣдніе годы эта теорія была замѣнена другой, которая также сводитъ искусственный иммунитетъ къ бактерициднымъ свойствамъ жидкостей тѣла. Но здѣсь дѣло идетъ не о постоянномъ качествѣ кровяной сыворотки защищенныхъ животныхъ, а объ *образованіи вновь бактерицидныхъ продуктовъ секреціи, являющемся всегда какъ реакція противъ введенія бактерій въ вакцинированный организмъ*. Поэтому эта теорія имѣетъ большое сходство съ тою, которая была выставлена для объясненія естественнаго иммунитета *Buchner*'омъ и разобрана нами въ гл. IV Она не строго гуморальная, потому что предполагаетъ, въ качествѣ необходимаго постулята, раздражительность живыхъ клѣтокъ, которыя регулируютъ бактерицидными выдѣленіями.

Теорія, которую я имѣю въ виду, была первоначально выставлена *Emmerich*'омъ и затѣмъ далѣе развита *R. Pfeiffer*'омъ на основаніи его личныхъ интересныхъ открытій относительно экспериментальнаго холернаго перитонита морскихъ свинокъ. Онъ на-

шелъ вмѣстѣ съ *Исаевымъ* [27]), что у животныхъ, очень хорошо защищенныхъ искусственно отъ этой болѣзни, холерныя запятыя, вскорѣ послѣ введенія ихъ въ брюшную полость, превращаются въ маленькіе шарики и въ этомъ состояніи погибаютъ. Умираніе это происходитъ въ перитонеальной лимфѣ внѣ лейкоцитовъ, число которыхъ въ это время необыкновенно мало. Здѣсь мы навѣрное имѣемъ дѣло съ внѣклѣточнымъ уничтоженіемъ бактерій въ животномъ организмѣ, до послѣдняго времени почти совершенно ускользнувшимъ отъ наблюденій. По *Pfeiffer*'у оно есть выраженіе общаго основного закона иммунитета, по которому искусственное иммунизированіе осуществляется при помощи образованія особыхъ специфическихъ бактерицидныхъ ферментовъ въ животномъ тѣлѣ.

Pfeiffer [28]) вмѣстѣ съ *Kolle* наблюдали подобныя явленія при предохранительномъ прививаніи морскихъ свинокъ отъ внутрибрюшиннаго впрыскиванія тифозныхъ бациллъ. Въ послѣднее время изъ Коховскаго института вышло много работъ, имѣвшихъ между прочимъ, цѣлью изслѣдовать, имѣетъ ли *Пфейфферовскій* феноменъ (т. е. внѣклѣточное умерщвленіе бактерій въ плазмѣ эксудата) общее значеніе. Такъ, *Wassermann* [29]) точно изслѣдовалъ процессы, происходящіе при предохранительномъ прививаніи морскихъ свинокъ отъ *Bac. pyocyanei* и нашелъ при этомъ, что въ брюшной полости вакцинированныхъ животныхъ бациллы погибаютъ внѣклѣточно, но не принимаютъ сначала форму шариковъ, какъ холерныя и другія запятыя. Позднѣе *Voges* [30]) подробно анализировалъ пріобрѣтенный иммунитетъ морскихъ свинокъ къ коккобациллѣ свиной чумы и искалъ при этомъ Пфейфферовскій феноменъ. Но въ брюшинѣ *Voges* никогда съ увѣренностью не наблюдалъ ничего подобнаго. „Способъ гибели бактерій, по мнѣнію этого автора, пока ускользаетъ отъ нашего знанія" (стр. 207). Эти наблюденія, поставленныя подъ контролемъ самого *Pfeiffer*'а, обнаружили вмѣстѣ съ тѣмъ, что законъ внѣклѣточнаго уничтоженія бактерій не имѣетъ общаго значенія и для узкой сферы брюшной полости. Ни *Wassermann*, ни *Voges* не изслѣдовали процессовъ, развивающихся въ подкожной клѣтчаткѣ защищенныхъ животныхъ, тѣмъ болѣе интересныхъ, что бациллы и съ этой стороны убійственны для непривитыхъ морскихъ свинокъ. Между тѣмъ на запятыхъ эти явленія изслѣдованы ближе. Такъ, я [31]) еще въ 91 г. опубликовалъ работу объ иммунитетѣ морскихъ свинокъ къ Vibrio Metschnikowii, и тамъ были предоставлены доказательства, что эти бактеріи въ подкожной клѣтчаткѣ и въ передней глазной камерѣ погибаютъ не внѣклѣточно но внутри фагоцитовъ. Позднѣе я [32]) распространилъ этотъ выводъ и на холерную запятую, а *Mesnil* [33]) недавно въ моей ла-

бораторіи посвятивъ этому вопросу очень подробную спеціальную работу. Онъ изслѣдовалъ иммунитетъ морскихъ свинокъ къ *Vibrio Massauah* и нашелъ при этомъ, что въ подкожной клѣтчаткѣ защищенныхъ животныхъ вовсе не происходитъ внѣклѣточнаго образованія шариковъ и что вибріоны умерщвляются не въ плазмѣ эскудата, но внутри лейкоцитовъ. Эти не разъ провѣренные результаты позволяютъ заключить, что *Pfeiffer'овскій феноменъ не представляетъ общаго явленія при пріобрѣтенномъ иммунитетѣ, а происходитъ въ брюшной полости, и то не вездѣ и не всегда.* Если подготовить защищенныхъ отъ холеры морскихъ свинокъ перитонеальными впрыскиваніями бульона и 24 часа спустя впрыснуть имъ въ брюшную полость холерныхъ запятыхъ, то эти бактеріи погибаютъ не внѣклѣточно, но какъ въ подвижной клѣтчаткѣ и передней глазной камерѣ, только внутри лейкоцитовъ *). Впрочемъ, и при обычной постановкѣ опытовъ только часть запятыхъ умерщвляется въ брюшинѣ экстрацеллюлярно. Уже *Gruber* [34]) указывалъ на то, что къ тому времени, какъ перитонеальный эксудатъ, повидимому, уже свободенъ отъ запятыхъ, въ самой брюшинѣ находится масса этихъ микробовъ. „Они,—говоритъ *Gruber*,—большею частью заключены въ фагоцитахъ, и совершенно несомнѣнно, что послѣдніе, хотя бы сначала играли второстепенную роль, при окончательномъ разрушеніи микроорганизмовъ, когда тѣ уже повреждены дѣйствіемъ соковъ, оказываютъ существенное содѣйствіе“.

Изъ всего этого мы видимъ, что Pfeiffer'овское внѣклѣточное умерщвленіе бактерій только частное явленіе, которое поэтому никоимъ образомъ не можетъ претендовать на значеніе основнаго общаго процесса. Происходитъ оно оттого, что при внезапномъ впрыскиваніи въ брюшной полости наступаетъ замѣтный „фаголизъ“, совершенно подобно тому, какъ описано въ главѣ VIII. При фаголизѣ лейкоцитарныя бактерицидныя вещества переходятъ въ окружающую плазму, чтобы тамъ внѣклѣточно проявить свое дѣйствіе. Когда послѣднее достаточно сильно, микробы погибаютъ, въ противномъ случаѣ только болѣе или менѣе повреждаются, умерщвляясь не гдѣ-нибудь, а именно, въ клѣткахъ. Когда, благодаря предварительнымъ впрыскиваніямъ, лей-

---

*) *Pfeiffer* (Deutsche Med. Wochenschr. 96 № 8) отрицаетъ этотъ фактъ *Abel* (Centralbl. f. Bact. 96. Bd. 20, s. 761) у предварительно подготовленныхъ морскихъ свинокъ „видѣлъ типическій распадъ свободныхъ запятыхъ рядомъ съ ихъ пожираніемъ фагоцитами“. Эти различія зависятъ отъ способа подготовки брюшины. Если бульонъ старъ или по другимъ причинамъ недѣйствителенъ, получается только *Pfeiffer*'овскій феноменъ; хорошій бульонъ влечетъ полный фагоцитозъ. Между обѣими крайностями лежатъ всевозможные переходы.

коциты перитонеальной лимфы привыкли къ вреднымъ вліяніямъ и энергія ихъ еще болѣе возбуждена, Pfeiffer'овскій феноменъ отсутствуетъ и умерщвленіе бактерій совершается обычнымъ путемъ.

Бактерицидное свойство кровяной сыворотки иммунныхъ животныхъ, какъ и такое же дѣйствіе перитонеальной плазмы—явленія, хотя и часто происходящія при искусственномъ иммунитетѣ, но за которыми никакъ нельзя признать общаго значенія.

ГЛАВА IX.

Бактеріеослабляющее дѣйствіе соковъ тѣла при искусственномъ иммунитетѣ.

Съ самаго начала своихъ изслѣдованій объ искусственномъ иммунитетѣ я могъ убѣдиться, что соки тѣла и именно кровяная сыворотка вакцинированныхъ животныхъ по общему правилу допускаютъ обильныя культуры бактерій, отъ которыхъ животныя защищены. Но при испытаніи вирулентности такихъ культуръ я уже 10 лѣтъ назадъ наткнулся на поразительный фактъ, что разведенныя въ кровяной сывороткѣ вакцинированныхъ барановъ сибиреязвенныя бациллы почти совершенно не дѣйствовали на кроликовъ и только у мышей вызывали смертельную сибирскую язву. Я счелъ это явленіе за ослабленіе вирулентности въ иммунизированной кровяной сывороткѣ.

Позднѣе французскіе изслѣдователи школы *Bouchard'a, Charrin* [36]) *и Roger* [37]) получили подобное впечатлѣніе отъ культуръ Bac. pyocyanei, пневмококка и стрептококка, и вывели отсюда заключеніе, что если даже бактеріи могутъ рости въ иммунномъ тѣлѣ, то все же онѣ до такой степени ослабляются, что никакой опасности для организма оттого не происходитъ. По ихъ взгляду такія выросшія въ жидкостяхъ тѣла защищенныхъ животныхъ бактеріи представляютъ только физіологически выродившихся, уродливыхъ существъ, которыя не въ состояніи образовать ни пигментовъ (если дѣло идетъ объ образующихъ красящія вещества бактеріяхъ, какъ B. pyocyaneus), ни токсическихъ продуктовъ.

Эти факты и именно сдѣланныя изъ нихъ заключенія находились въ противорѣчіи со свѣдѣніями относительно вирулентности бактерій въ иммунизированномъ организмѣ.

Въ лабораторіи Пастера уже давно сдѣлали наблюденіе, что у защищенныхъ животныхъ вирулентность обыкновенно испытываетъ повышеніе. Для выясненія этихъ отношеній, нужно было испытывать на вирулентность бактерій, разведенныхъ въ кровяной сывороткѣ вакцинированныхъ животныхъ,—однихъ, т. е. безъ жид-

костей, въ которой онѣ выросли. Это въ томъ предположеніи, что ослабленное дѣйствіе цѣлыхъ культуръ должно быть отнесено насчетъ кровяной сыворотки защищенныхъ животныхъ.

Въ первый разъ этотъ опытъ съ отфильтрованными, т. е. освобожденными отъ кровяной сыворотки, культурами былъ поставленъ мною для коккобациллъ свиного пневмоэнтерита, выросшихъ въ кровяной сывороткѣ защищенныхъ кроликовъ. Въ результатѣ оказалось, что такія бактеріи не были ослаблены. Позднѣе *Sanarelli* [39]) и *Исаевъ* [40]) повторили подобные опыты, и съ одинаковыми результатами, надъ выросшими въ кровяной сывороткѣ защищенныхъ животныхъ культурами Vibrio Metschnikowii и пневмококка. Отсюда заключили, что при названныхъ условіяхъ бактеріи не претерпѣваютъ никакого ослабленія, но что патогенное дѣйствіе разведенныхъ въ иммунныхъ сывороткахъ бактерій маскировалось вліяніемъ послѣднихъ.

Противъ этихъ заключеній или, по крайней мѣрѣ, обобщенія ихъ выступилъ *Roger* [41]). При этомъ онъ опирается на свои опыты надъ стрептококкомъ. Этотъ микробъ развился въ кровяной сывороткѣ защищеннаго отъ него щенка такъ же сильно, какъ и въ кровяной сывороткѣ нормальныхъ животныхъ. При этомъ Roger не могъ найти никакого бактерициднаго дѣйствія. Но патогенный эффектъ этихъ культуръ былъ крайне различенъ: стрептококки изъ сыворотки нормальныхъ животныхъ умерщвляли кроликовъ обыкновеннымъ образомъ, тогда какъ взятые изъ сыворотки защищенныхъ животныхъ были въ состояніи вызвать только преходящее мѣстное заболѣваніе. Чтобы устранить возможное при этомъ дѣйствіе впрыснутой вмѣстѣ съ культурами сыворотки, *Roger* поставилъ слѣдующій опытъ. Онъ прививалъ кроликамъ нормальныхъ стрептококковъ и сыворотку защищенныхъ животныхъ. Кролики, получавшіи смѣсь того и другого, оставались въ живыхъ или умирали позднѣе получавшихъ стрептококковъ и сыворотку въ различныхъ пунктахъ тѣла. Въ пользу своего взгляда *Roger* и его сотрудникъ *Charrin* [42]) цитировали еще выводы *Denys*'а и *Leclef*'а [43]), наблюдавшихъ въ сывороткѣ защищенныхъ кроликовъ хотя и не бактерицидное, но замедляющее размноженіе стрептококковъ дѣйствіе. Прямыхъ опытовъ, однако, не поставилъ никто изъ названныхъ изслѣдователей. Впервые *J. Bordet* испыталъ вирулентность стрептококковъ, выросшихъ въ кровяной сывороткѣ защищенныхъ *Marmorek*'омъ отъ стрептококковъ лошадей, освобождая эти культуры отъ сыворотки фильтрованіемъ и затѣмъ промываніемъ. Стрептококки оказались столь же вирулентными, какъ и выросшіе въ сывороткѣ нормальныхъ лошадей.

Вмѣстѣ съ тѣмъ обнаружилось, что *бактеріи въ сывороткѣ защищенныхъ животныхъ вовсе не испытываютъ ослабленія своей*

вирулентности. Мысль, что замедленное размноженіе или ненормальный въ чемъ-нибудь ростъ связанъ съ ослабленіемъ вирулентности, не вѣрна сама по себѣ. Напоминаю только объ указанныхъ въ I гл. опытахъ Effront'a, по которымъ грибки, разведенные въ содержащихъ плавиковую кислоту средахъ, хотя и обнаруживаютъ весьма замедленный ростъ, но, несмотря на то, обладаютъ усиленной бродильной способностью.

ГЛАВА X.

Объ агглютинирующемъ дѣйствіи на бактерій соковъ тѣла искусственно защищенныхъ организмовъ.

Въ своихъ поискахъ за ослабляющимъ дѣйствіемъ жидкостей тѣла вакцинированныхъ, животныхъ *Charrin* и *Roger* [44]) натолкнулись въ 89 г. на такую особенность роста Bac. pyocyanei въ кровяной сывороткѣ защищеннаго отъ этой бактеріи кролика. Въ то время, какъ въ кровяной сывороткѣ нормальныхъ животныхъ бациллы синяго гноя правильно дѣлятся и мутятъ всю питательную жидкость, въ кровяной сывороткѣ защищенныхъ животныхъ эти бактеріи выпадаютъ на дно, гдѣ склеиваются въ комки.

Я [45]) могъ не только это открытіе подтвердить для B. pyocyanei, но и распространить на Vibrio Metschnikowii и пневмококка. Я уже подумывалъ объ общемъ значеніи этого факта, когда, изучая [46]) коккобацилла свиного пневмоэнтерита, констатировалъ, что эти бактеріи растутъ въ кровяной сывороткѣ защищенныхъ кроликовъ совершенно нормально и, не соединяясь въ комки, мутятъ совершенно правильно питательную жидкость. Эта находка тотчасъ показала мнѣ, что невозможно отводить агглютинаціи бактерій значительную роль въ пріобрѣтенномъ иммунитетѣ. Въ этомъ убѣжденіи я былъ укрѣпленъ еще опытами *Исаева* [47]), который показалъ, что выпавшіе на дно и сильно агглютинированные пневмоккоки, выросшіе въ кровяной сывороткѣ защищенныхъ кроликовъ, сохраняютъ вполнѣ свою вирулентность.

Позднѣе *J. Bordet* [48]) нашелъ, что не только выросшіе въ кровяной сывороткѣ защищенныхъ отъ холернаго перитонита животныхъ, но и нормальные холерные вибріоны, перенесенные въ такую сыворотку, вскорѣ соединяются въ комки и выпадаютъ на дно сосуда.

Этотъ фактъ былъ отдѣльно изслѣдованъ въ самое недавнее время *Gruber*'омъ и *Durham*'омъ [49]) и положенъ въ основу теоріи пріобрѣтеннаго иммунитета, которая, правда, ея авторами прилагается лишь къ холернымъ запятымъ, тифознымъ бацилламъ и родственнымъ имъ бактеріямъ. По этой теоріи пріобрѣтенный им-

мунитетъ (какъ активный, такъ и пассивный) основанъ „на присутствіи въ сокахъ тѣла агглютининовъ". Эти вещества обусловливаютъ набуханіе бактеріальной оболочки, почему поврежденные такимъ образомъ микробы гораздо легче нейтрализуются бактерицидными веществами (алексинами) соковъ тѣла.

Вызывающіе образованіе комковъ агглютинины дѣйствуютъ по большей части специфически, т. е. производятъ комки только у бактерій, отъ которыхъ организмъ защищенъ.

Противъ этой теоріи, которую уже въ виду прежнихъ вышеупомянутыхъ изслѣдованій должно было считать недопустимой, высказались *R. Pfeiffer* и *Kolle* [50]) и *J. Bordet* [51]) на основаніи собственныхъ опытовъ.

Два первыхъ изслѣдователя показали, что при холерномъ перитонитѣ агглютинирующее дѣйствіе кровяной сыворотки можетъ совершенно отсутствовать, и что, несмотря на это, морскія свинки могутъ обнаруживать искусственно пріобрѣтенный иммунитетъ. *J. Bordet*, съ своей стороны, приводитъ примѣры, гдѣ иммунитетъ отсутствуетъ, несмотря на агглютинацію, и другіе, гдѣ нѣтъ склеиванія, несмотря на иммунитетъ. Возраженіе, сдѣланное тремя названными авторами противъ принятія разбуханія оболочки отъ агглютининовъ, въ новѣйшее время устранено *Roger*'омъ, разводившимъ въ кровяной сывороткѣ защищенныхъ отъ *Oïdium albicans* кроликовъ скудныя культуры этого грибка. Грибныя клѣтки отличались при этомъ сильно разбухшими, часто многослойными оболочками.

Чѣмъ многочисленнѣе и глубже становились въ послѣднее время изслѣдованія агглютинирующаго дѣйствія соковъ тѣла, тѣмъ болѣе вѣрнымъ оказывалось убѣжденіе въ невозможности построить на этомъ свойствѣ теорію пріобрѣтеннаго иммунитета. Такъ, *Voges* [52]) разводилъ въ кровяной сывороткѣ овецъ, которымъ раньше было введено много бациллъ свиной рожи, равномѣрно мутящія культуры безъ образованія кучекъ. *Савченко* [53]) въ моей лабораторіи подробно изслѣдовалъ опыты надъ искусственно пріобрѣтеннымъ иммунитетомъ крысъ къ сибирской язвѣ и нашелъ при этомъ, что въ подкожномъ эксудатѣ этихъ животныхъ сибиреязвенныя бациллы, въ другихъ мѣстахъ столь легко соединяющіяся въ комки, не выказываютъ вовсе агглютинаціи.

Въ послѣднее время много занимались агглютинаціей тифозныхъ бациллъ кровяной сывороткой, въ особенности послѣ того, какъ *Widal* [54]) открылъ, что этотъ феноменъ легко можно примѣнить для діагноза брюшного тифа. По изслѣдованіямъ этого ученаго, агглютинація заключается гораздо раньше, какъ реакція инфекціи, чѣмъ какъ реакція иммунитета. Она появляется уже въ первые дни болѣзни, чтобы затѣмъ снова исчезнуть.

По новѣйшимъ даннымъ *Breuer*'а [55]) агглутинирующее дѣйствіе сыворотки тифознаго больного уменьшается, начиная отъ вершины болѣзни до выздоровленія. Замѣчательно, что это скучиваніе постоянно существуетъ во время рецидивовъ тифа, а также во время послѣдняго предшествующаго періода апирексіи. Этотъ фактъ, изслѣдованный по моей просьбѣ *Widal*'емъ, ясно говоритъ противъ предположенной *Gruber*'омъ и *Durham*'омъ роли агглютинаціи въ иммунитетѣ. Вмѣстѣ съ другими данными относительно этого вопроса онъ говоритъ за принятіе того, что *агглютинирующее дѣйствіе соковъ тѣла защищенныхъ организмовъ представляетъ только побочное дѣйствіе, а не причину иммунитета.*

ГЛАВА XI.

О противозаразномъ дѣйствіи жидкостей тѣла.

Эта, столь много разрабатывавшаяся въ послѣднее время область открывается опытами *Richet* и *Héricourt*'а въ 88 г. надъ иммунизирующимъ дѣйствіемъ крови. По этимъ опытамъ, кролики, подвергнутые предварительно дѣйствію крови защищенныхъ отъ *Staphylococcus pyosepticus* собакъ, остаются въ живыхъ, тогда какъ неподготовленные контрольные кролики обыкновенно умираютъ. Затѣмъ оба изслѣдователя начали примѣнять это открытіе къ туберкулезу, что 'привело ихъ на очень трудный путь, до сихъ поръ не давшій никакихъ замѣтныхъ результатовъ. Когда *Behring* со своими сотрудниками снова взялся въ 90 г. за изученіе дѣйствія сыворотки, онъ могъ тотчасъ найти антитоксическое дѣйствіе крови. или соотвѣтственно кровяной сыворотки при дифтеріи и столбнякѣ. Послѣ этого составляющаго эпоху открытія стали вообще думать,что всякое защищающее дѣйствіе крови основано на разрушеніи яда. Между тѣмъ скоро можно было показать, что въ природѣ существуютъ еще другія защищающія дѣйствія крови, имѣющія въ основѣ не антитоксинное дѣйствіе. Въ первый разъ это было показано мною [56]) на кроликѣ для коккобацилла свиного пневмоэнтерита. Кровь защищенныхъ отъ этихъ микробовъ кроликовъ хотя не оказывала никакого дѣйствія на ихъ токсины, предохраняла, несмотря на то, нормальныхъ кроликовъ отъ инфекціи. Вмѣстѣ съ тѣмъ было открыто анти-инфекціонное свойство крови, часто называемое также „предупреждающимъ".

Съ первыхъ шаговъ въ этомъ направленіи я могъ констатировать фактъ, что кровь кроликовъ, которымъ сдѣлана предохранительная прививка, хотя оказываетъ защищающее дѣйствіе на нормальныхъ животныхъ, но у самого животнаго, доставившаго ее, не обусловливаетъ никакого иммунитета. На этомъ основаніи и

нѣкоторыхъ другихъ, о которыхъ будетъ сообщено ниже, я объяснялъ анти-инфекціонное дѣйствіе крови, какъ возбуждающее оборонительныя силы организма.

Sanarelli [57]) и *Исаевъ* [58]) въ моей лабораторіи вскорѣ могли отмѣтить подобное анти-инфекціонное дѣйствіе крови и на Vibrio Metschnikowii и пневмококка. *Pfeiffer* и *Wassermann* [59]) распространили это открытіе на холерныхъ и сходныхъ вибріоновъ. Затѣмъ *Pfeiffer* со своими сотрудниками весьма много занимался этимъ вопросомъ и собралъ важные факты относительно дѣйствія крови при холерномъ перитонитѣ и экспериментальномъ заболѣваніи тифозными бациллами.

R. Pfeiffer и его ученики обратили прежде всего вниманіе на разницу между специфическимъ и не специфическимъ дѣйствіемъ кровяной сыворотки.

Примыкая къ нѣкоторымъ болѣе раннимъ даннымъ *Klemperer*'а [62]), изслѣдователи школы *Pfeiffer*'а, именно *Исаевъ* [63]), установили фактъ, что сыворотка нормальныхъ, не подготовленныхъ людей и животныхъ часто оказываетъ замѣчательное анти-инфекціонное дѣйствіе на нормальныхъ животныхъ. Такъ, уже съ помощью 0,1 к. с. кровяной сыворотки здоровыхъ людей онъ достигъ явной защиты морскихъ свинокъ отъ холернаго перитонита. *Pfeiffer* и *Kolle* [64]) констатировали подобное же дѣйствіе 0,5 к. с. нормальной человѣческой кровяной сыворотки противъ экспериментальнаго, вызваннаго тифозными бациллами, перитонита морскихъ свинокъ. Недавно *Voges* [65]) открылъ очень интересные факты въ этой области. Именно, онъ нашелъ, что предварительнаго подкожнаго впрыскиванія 0,1 к. с. кровяной сыворотки нормальныхъ морскихъ свинокъ и кроликовъ достаточно для вѣрнаго предохраненія нормальныхъ морскихъ свинокъ отъ интраперитонеальной инфекціи по крайней мѣрѣ 50-ти кратной смертельной дозы коккобациллъ свиной чумы.

Эти факты доказываютъ, между прочимъ, что анти-инфекціонное дѣйствіе нормальной кровяной сыворотки вовсе не можетъ быть объясняемо въ смыслѣ пассивной передачи иммунитета (пассивный иммунитетъ *Ehrlich*'а). Здѣсь дѣло идетъ о дѣйствіи самыхъ незначительныхъ количествъ сыворотки такихъ животныхъ, которыя сами весьма воспріимчивы къ микробамъ свиной чумы. Подобно тому, какъ бульонъ (см. гл. VII) можетъ имѣть анти-инфекціонное предохраняющее дѣйствіе противъ бактерій, которыя въ немъ очень хорошо растутъ, и кровяная сыворотка воспріимчивыхъ животныхъ, также представляющая хорошую питательную среду для соотвѣтствующихъ микробовъ, можетъ защищать нормальныхъ животныхъ.

Но это дѣйствіе должно понимать не какъ прямо бактери-

цидное, но какъ косвенное, при посредствѣ живыхъ элементовъ организма. Нормальная кровяная сыворотка, слѣдовательно, обладаетъ стимулирующимъ свойствомъ.

По *Pfeiffer*'у должно строго отличать антиинфекціонное дѣйствіе нормальныхъ кровяныхъ сыворотокъ отъ специфическаго. Послѣднее развивается послѣ подготовки животнаго бактеріями и дѣйствуетъ только противъ вида, отъ котораго дающее сыворотку животное защищено. На практикѣ это различіе часто трудно провести, и *Pfeiffer* съ учениками часто жалуются на смѣшеніе специфическаго дѣйствія съ неспецифическимъ. Въ примѣръ могу сослаться на работу *Dunbar*'а [66]). Начавъ работать съ очень дѣйствительной антихолерной козьей сывороткой, онъ нашелъ замѣчательный фактъ, что эта сыворотка въ очень малыхъ дозахъ дѣйствуетъ на свѣтящихся вибріоновъ совершенно такъ же, какъ на настоящую холеру. *Dunbar* могъ объяснить этотъ парадоксальный фактъ только принятіемъ весьма высокаго не специфическаго дѣйствія козьей сыворотки.

При такихъ обстоятельствахъ трудно рѣшиться допустить между специфическимъ и не специфическимъ дѣйствіемъ сыворотокъ что-нибудь большее, нежели количественную разницу.

По *R. Pfeiffer*'у антиинфекціонныя сыворотки сами по себѣ ни антитоксичны, ни бактерицидны. По его предположенію онѣ содержатъ, такъ сказать, скрытыя или потенціальныя, недѣятельныя бактерицидныя анти-тѣла, которыя только въ организмѣ становятся дѣятельными антисептическими. Даже въ тѣхъ случаяхъ когда кровяная сыворотка съ самаго начала весьма бактерицидна, какъ, напр., у очень сильно защищенныхъ отъ холернаго перитонита животныхъ. легко можно доказать, что анти-инфекціонное дѣйствіе основано не на этой бактерицидной силѣ. *Fränkel* и *Soberheim* [67]) впервые показали, что холерная сыворотка, нагрѣтая до 60° и лишенная своего бактерициднаго дѣйствія, тѣмъ не менѣе обладаетъ сильнымъ предохраняющимъ свойствомъ. Этотъ опытъ нѣсколько разъ былъ подтвержденъ другими изслѣдователями, именно *Pfeiffer*'омъ, и объясненъ въ томъ смыслѣ, что главная суть предохраняющаго дѣйствія состоитъ въ актированіи антибактерійныхъ силъ организма или въ превращеніи неактивнаго антитѣла въ активное. Что при этомъ должно принять активную роль клѣточныхъ элементовъ защищаемаго организма, слѣдуетъ уже изъ данныхъ *Pfeiffer*'а [68]), по которымъ высоко иммунизированныя морскія свинки погибаютъ, однако, отъ холернаго перитонита и содержатъ въ брюшинѣ большія количества вибріоновъ, а несмотря на это даютъ весьма предохраняющую кровяную сыворотку. Какіе клѣточные элементы активируетъ эта сыворотка, о томъ *Pfeiffer* не говоритъ ничего болѣе точнаго, но

думаетъ только, что при этомъ должны дѣйствовать эндотеліальныя клѣтки.

Если вводить въ брюшную полость нормальныхъ животныхъ антиинфекціонную сыворотку съ испытуемыми бактеріями, то замѣчаются, въ общемъ, явленія подобныя тѣмъ, которыя *Pfeiffer* наблюдалъ у самихъ иммунизированныхъ животныхъ. Холерные и имъ подобные вибріоны превращаются въ шарики и гибнутъ внѣклѣточно, тифозныя бациллы, по *Pfeiffer*'у и *Kolle* также въ большомъ количествѣ умерщвляются и разрушаются въ плазмѣ перитонеальнаго эскудата. *Dunbar* и *Wassermann* наблюдали подобное же при дѣйствіи сыворотки на B. pyocaneus.

J. Bordet [69]) понимаетъ дѣйствіе антиинфекціонной сыворотки по крайней мѣрѣ при холерномъ перитонитѣ, преимущественно какъ прямое поврежденіе холерныхъ запятыхъ. Онъ опирается при этомъ на свое наблюденіе, что чисто инфекціонная, лишенная нагрѣваніемъ своего бактерициднаго дѣйствія, сыворотка, смѣшанная in vitro съ кровяной сывороткой нормальныхъ, не защищенныхъ животныхъ, вызываетъ весьма явственное умерщвленіе внесенныхъ туда холерныхъ запятыхъ. Здѣсь общій процессъ взаимодѣйствія двухъ безклѣточныхъ соковъ протекаетъ совсѣмъ какъ любая химическая реакція. Нельзя только забывать—и этотъ пунктъ выставленъ самимъ *Bordet*—что въ организмѣ встрѣча внесенной вмѣстѣ съ иммунной кровяной сывороткой предохраняющей (или антиинфекціонной) субстанціи съ собственно бактерицидной происходитъ большею частью не въ плазмѣ, но въ живыхъ лейкоцитахъ. Для проникновенія предохранительной субстанціи въ послѣдніе, она должна быть поглощена клѣточными элементами. Легко понять, поэтому, что нахожденіе въ организмѣ предохраняющей (по *Pfeiffer*'у неактивной бактерицидной), субстанціи еще не обусловливаетъ необходимо иммунитета животнаго, на что не разъ самимъ *Pfeiffer*'омъ обращалось вниманіе.

Холерныя и родственныя имъ запятыя отличаются легкостью, съ какою онѣ подвергались прямому нападенію, т. е., утративъ движенія, превращаются въ шарики и умерщвляются. Многіе другіе патогенные микробы въ этомъ отношеніи гораздо болѣе стойки. Таковы, между прочимъ, стрептококки, много разъ подвергавшіеся изслѣдованію *Denys*'омъ и его сотрудниками *Leclef*'омъ и *Marchand*'омъ. Послѣ первыхъ своихъ наблюденій надъ защитительнымъ дѣйствіемъ кровяной сыворотки иммунизированныхъ отъ стрептококковъ кроликовъ, *Denys* [70]) думалъ о прямомъ, хотя не бактерицидномъ, но все же явно задерживающемъ развитіе, вліянія на стрептококковъ. Но когда позднѣе онъ вмѣстѣ съ *Marchand*'омъ посвятилъ себя изученію кровяной сыворотки иммунизированныхъ лошадей, онъ вскорѣ нашелъ, [71]) что при предохра-

нительной прививкѣ этой жидкости суть дѣла не въ прямомъ дѣйствіи на стрептококковъ, но въ возбуждающемъ вліяніи на лейкоцитовъ.

При этомъ весьма замѣчательно, что изслѣдователи, какъ *Pfeiffer* и *Denys*, исходившіе изъ чисто гуморальной точки зрѣнія, въ концѣ концовъ должны были придти къ целлюлярному воззрѣнію.

Антиинфекціонная или предохраняющая субстанція растворяется въ кровяной плазмѣ и легко переходитъ въ секреты (молоко слезы и т. д.) эксудаты и транссудаты. Такъ какъ въ этомъ отношеніи она совершенно сходна съ агглютинирующей субстанціей, то легко можно было отождествить ихъ. Но фактъ существованія антиинфекціонныхъ сыворотокъ, которыя (какъ напр. сыворотка защищенныхъ отъ свиного пневмоэнтерита кроликовъ) не дѣйствуютъ агглютинирующимъ образомъ, долженъ былъ удержать отъ такого отождествленія. Въ послѣднее время *Pfeiffer* и *Kolle* [72]) признали и за холерной сывороткой независимость антиинфекціонной субстанціи отъ агглютинирующей.

ГЛАВА XII.

О дѣятельности клѣтокъ при искусственномъ иммунитетѣ.

Введеніе бактерій въ тѣло многихъ позвоночныхъ производитъ въ немъ искусственный иммунитетъ и вызываетъ въ то же время модификацію соковъ тѣла, которые оказываютъ агглютинирующее и антиинфекціонное дѣйствія. Болѣе близкій анализъ этихъ вновь пріобрѣтенныхъ гуморальныхъ свойствъ показываетъ, правда, ихъ высокій интересъ и значеніе, но не позволяетъ въ вопросѣ объ искусственномъ иммунитетѣ пренебречь ролью клѣточныхъ элементовъ. Напротивъ, этотъ анализъ показываетъ, какъ всѣ изслѣдователи, даже тѣ, которые первоначально стояли на чисто гуморальной точкѣ зрѣнія, должны были постепенно приблизиться къ целлюлярному воззрѣнію. Теперь всѣ принимаютъ, что при искусственномъ иммунитетѣ къ живымъ возбудителямъ инфекціи, клѣтки тѣла принимаютъ болѣе или менѣе сильное участіе. Несогласны только насчетъ количественнаго значенія этихъ клѣточныхъ воздѣйствій, а также мѣста, гдѣ они происходятъ. Какъ уже было указано, *Pfeiffer* не указываетъ точнѣе клѣтокъ, которыя производятъ неактивныя бактерицидныя вещества, ни тѣхъ, которыя обращаютъ эти неактивныя вещества въ активныя. Однако наука уже обладаетъ цѣлымъ рядомъ хорошо провѣренныхъ фактовъ относительно клѣточныхъ процессовъ при искусственномъ иммунитетѣ къ микробамъ.

Съ самаго начала изученія этого предмета я [73]) могъ констатировать фактъ, что у защищеннаго отъ сибирской язвы кролика лейкоциты ревностно захватываютъ и переваривають введенныхъ въ подкожную клѣтчатку сибиреязвенныхъ бациллъ, въ то время какъ у незащищенныхъ животныхъ бациллы по большей части остаются на свободѣ и безпрепятственно продолжаютъ размножаться. Отсюда легко можно было придти къ взгляду, что при предохранительныхъ прививкахъ фагоциты постепенно привыкаютъ къ захватыванію такихъ веществъ, которыя прежде ими избѣгались. Съ этимъ взглядомъ согласны ботаники, которые нашли подобныя явленія приспособленія у низшихъ растеній. Такъ *de Bary* [74]) впервые указалъ на параллелизмъ между фагоцитозомъ у защищеннаго отъ сибирской язвы кролика и процессами, наблюдавшимися *Stahl*'емъ при привыканіи пласмодіевъ миксомицетовъ къ первоначально не переносимымъ ими веществомъ (ср. гл. I). Съ того времени собрано много свѣдѣній какъ относительно измѣненій фагоцитовъ при предохранительныхъ прививкахъ, такъ и о хемотактическихъ явленіяхъ у лейкоцитовъ.

Наблюденіе, что у защищенныхъ животныхъ фагоцитозъ гораздо болѣе рѣзокъ, чѣмъ у воспріимчивыхъ контрольныхъ животныхъ, сначала было встрѣчено весьма враждебно, но должно было быть признано общимъ закономъ. Теперь считается за правило, что если очень много микробовъ захватывается фагоцитами (въ то время какъ у контрольныхъ животныхъ они по большей части остаются на свободѣ), то на это должно смотрѣть какъ на признакъ благопріятной реакціи организма.

Прежде часто думали, что фагоцитозъ у защищенныхъ животныхъ можетъ наступить лишь по отношенію къ уже умерщвленнымъ или, по крайней мѣрѣ, сильно поврежденнымъ микробамъ. Теперь достаточно извѣстно, что это не такъ. Опытъ, окончательно рѣшившій этотъ вопросъ, былъ поставленъ слѣдующимъ образомъ. Въ подкожную клѣтчатку, переднюю камеру глаза или брюшную полость хорошо защищенныхъ животныхъ вводятъ достаточное количество бактерій, къ которымъ эти животныя сдѣланы иммунными. Затѣмъ ждутъ до тѣхъ поръ, пока въ эксудатъ уже не оказывается свободныхъ бактерій, и берутъ каплю его. Ее защищаютъ отъ высыханія и помѣщаютъ въ благопріятную для бактерій температуру. Чрезъ нѣсколько часовъ захваченныя лейкоцитами бактеріи начинаютъ размножаться въ тѣлѣ фагоцитовъ. Внутри этихъ клѣтокъ образуются небольшія кучки, затѣмъ клѣтки лопаются, причемъ вновь образовавшіяся бактеріи попадаютъ въ плазму эксудата и продолжаютъ въ ней размножаться. Никакой питательной жидкости прибавлять къ каплѣ не нужно, потому что обыкновенно сама плазма эксудата представляетъ достаточно

хорошую тщательную среду. Этотъ опытъ въ первый разъ былъ поставленъ съ эксудатомъ защищенной отъ Vibrio Metschnikowii морской свинки [75]). Позднѣе онъ былъ повторенъ надъ холерными запятыми, коккобациллами свиного пневмоэнтерита, пневмококками, кильскимъ бацилломъ и т. д. съ одинаковымъ успѣхомъ. Изъ этихъ фактовъ выходитъ, что захваченныя фагоцитами бактеріи были живы и способны къ развитію, далѣе, что экстрафагоцитарныя силы организма (плазма эксудата) были не въ состояніи одолѣть всѣхъ бактерій, и, въ-третьихъ, что плазма эксудата защищенныхъ животныхъ можетъ сама служить тщательной средой для соотвѣтствующихъ бактерій. Изъ сообщенныхъ фактовъ не разъ дѣлали заключеніе (*Denys, Hahn*), что фагоциты не въ состояніи умертвить бактерій, потому что внутри ихъ развивались цѣлыя колоніи. Но при этомъ упускали изъ виду, что это происходитъ внѣ организма, при условіяхъ, которыя совершенно повреждаютъ живыхъ фагоцитовъ. Въ живомъ животномъ дѣло обстоитъ иначе, и если изслѣдовать эксудатъ защищенныхъ животныхъ въ разное время, то рано или поздно находятъ періодъ, когда эксудатъ оказывается совершенно стерильнымъ. *Значитъ, именно фагоциты окончательно убиваютъ въ защищенномъ организмѣ вторгшихся микробовъ; если эксудатная плазма дѣйствуетъ бактерицидно, то это убивающее дѣйствіе никогда не простирается на всѣхъ микробовъ.*

Послѣ того, какъ этотъ фактъ былъ окончательно установленъ, выставили на первый планъ предположеніе, что *предъ захватомъ лейкоцитами, бактеріи должны претерпѣть ослабленіе своей вирулентности* или какое либо-иное поврежденіе отъ гуморальныхъ вліяній. Но можно было показать, что при такихъ болѣзняхъ, которыя могутъ быть произведены незначительными количествами бактерій, напр. при сибирской язвѣ и при вызванной у кролика коккобациллами свиного пневмоэнтерита септицеміи, эксудаты, въ которыхъ находились лишь интрацеллюлярные микробы, крайне вирулентны. Недавно эти факты наблюдалъ въ моей лабораторіи *Савченко* [76]) при совершенно особенныхъ условіяхъ. Онъ по особому методу предохранялъ бѣлыхъ крысъ отъ сибирской язвы. Было интересно изслѣдовать, что дѣлается при этомъ съ столь высоко развитымъ у нормальныхъ, не защищенныхъ крысъ бактерицидным дѣйствіемъ. Но пріобрѣтенный иммунитетъ оказался вполнѣ фагоцитарнымъ. У защищенныхъ крысъ введенныя подъ кожу сибиреязвенныя бациллы въ короткое время массами захватываются иммигрирующими лейкоцитами. И эти интрафагоцитарныя сибиреязвенныя палочки оказались крайне патогенными и убійственными для большихъ морскихъ свинокъ и крысъ.

Установленные факты показываютъ вмѣстѣ съ тѣмъ, что

фагоциты защищенныхъ животныхъ захватываютъ живыхъ и вирулентныхъ бактерій. Это заключеніе подкрѣпляется еще цѣлымъ рядомъ случаевъ, когда инфекція наступаетъ только послѣ захвата бактерій фагоцитами. Это наблюдается обыкновенно, если подвергнуть иммунизированныхъ животныхъ вреднымъ вліяніямъ холоду, какъ сдѣлалъ *Sanarelli* [77]) съ защищенной отъ Vibrio Metschnikowii морской свинкой, дѣйствію опія, какъ поступилъ *Кантакузенъ* [78]). Въ послѣднемъ случаѣ (дѣло касалось защищенныхъ отъ холерныхъ запятыхъ морскихъ свинокъ) на разрѣзахъ брыжжейки можно было явственно видѣть развитіе въ очевидно отравленныхъ лейкоцитахъ цѣлыхъ культуръ запятыхъ. Сюда же должно, конечно, отнести и такіе случаи, какъ *Pfeiffer*'а, гдѣ „активно высоко иммунизированныя морскія свинки погибаютъ послѣ инъекціи умѣренныхъ количествъ вируса" и гдѣ въ брюшинѣ оказывается много живыхъ запятыхъ. *Pfeiffer* думаетъ, что иммунитетъ при этомъ былъ уничтоженъ, „потому что клѣточные элементы брюшины отъ отравленія или утомленія потеряли способность производить, подъ вліяніемъ анти-тѣлъ, растворяющія вещества". (Zeitschr. für Hyg. 19. Bd. 82). У *Кантакузена*—въ совершенно аналогичныхъ примѣрахъ—дѣло касалось перитонеальныхъ фагоцитовъ, поврежденныхъ опіемъ, подобно клѣткамъ эксудата вышеупомянутой висячей капли.

Что оклеиваніе бактерій циркулирующими въ сокахъ тѣла защищенныхъ животныхъ агглютининами вовсе не есть необходимое предварительное условіе для захвата фагоцитами,—достаточно показано нами уже въ гл. X. Можно прибавить еще, что бактеріи, особенно легко пожираемыя этими клѣтками, напр. бациллы мышиной септицеміи, свиной рожи, какъ разъ отличаются равномѣрнымъ замутнѣніемъ жидкихъ питательныхъ субстратовъ.

Не было недостатка въ попыткахъ *отвести дѣятельности фагоцитовъ при искусственномъ иммунитетѣ узкія границы.* Въ этомъ отношеніи особенно заслуживаютъ упоминанія изслѣдованія *Pfeiffer*'а относительно умерщвленія бактерій въ перитонеальной плазмѣ. Какъ уже было сказано, этотъ изслѣдователь вмѣстѣ съ *Исаевымъ* [79]) нашелъ, что у очень хорошо защищенныхъ отъ холернаго перитонита морскихъ свинокъ введенныя въ брюшную полость холерныя запятыя скоро превращаются въ маленькіе шарики и погибаютъ массами въ перитонеальной плазмѣ. Тотъ же „*Pfeiffer*'овскій феноменъ" можно вызвать у нормальныхъ морскихъ свинокъ, впрыскивая имъ въ брюшную полость холерныхъ запятыхъ вмѣстѣ съ нѣкоторымъ количествомъ антиинфекціонной сыворотки. При обсужденіи этихъ явленій, мы въ гл. VIII уже выразили мнѣніе, что дѣло идетъ объ умерщвленіи бактерій, обусловленномъ происшедшими при фаголизѣ изъ лейкоцитовъ бактерицид-

ными веществами. Въ пользу этого говоритъ то обстоятельство, что съ прекращеніемъ фаголиза, это внѣклѣточное умерщвленіе также прекращается и при устраненіи фаголиза при посредствѣ предварительнаго впрыскиванія въ брюшную полость бульона вообще не наступаетъ. Даже при перитонеальной инфекціи холерными запятыми (эти нѣжныя бактеріи могутъ легче всѣхъ быть умерщвлены экстрацеллюлярно) легко можно наблюдать фагоцитозъ, какъ, между прочимъ, замѣтилъ уже *Gruber* (ср. выше) При перитонеальной инъекціи тифозныхъ бациллъ вмѣстѣ съ предохранительной сывороткой сами *Pfeiffer* и *Kolle* [80]) видѣли, что „фагоцитозъ несомнѣнно принимаетъ участіе въ уничтоженіи бактерій"; наблюдавшееся ими при этомъ внѣклѣточное умерщвленіе слѣдуетъ приписать происходящимъ при фаголизѣ веществамъ.

Если впрыскивать бактерій, вмѣсто перитонеальной полости, гдѣ всегда есть много лейкоцитовъ, легко подвергающихся фаголизу, въ подкожную клѣтчатку или переднюю камеру глаза, то „Pfeiffer'овскій феноменъ" совершенно отсутствуетъ, и, несмотря на то, иммунитетъ остается въ полномъ объемѣ. *Mensil* [81]) недавно очень старательно изслѣдовалъ этотъ вопросъ по отношенію къ Vibrio Massauah и пришелъ къ совершенно недвусмысленнымъ результатамъ. Онъ пользовался вирусомъ, который уже при подкожномъ примѣненіи вызываетъ смертельную септицемію у морскихъ свинокъ. У защищенныхъ при посредствѣ вибріоновъ или антиинфекціонной сыворотки морскихъ свинокъ введенные въ подкожную клѣтчатку вибріоны умерщвляются исключительно лейкоцитами. Обращенія въ шарики, относительно экстрацеллюлярнаго умерщвленія при этомъ вовсе не наблюдается, что легко понятно, такъ какъ въ подкожной клѣтчаткѣ находятся лишь отдѣльные лейкоциты, которые легко подвергаются отъ внезапнаго нападенія фаголизу. Лейкоциты, попадающіе въ мѣсто вторженія вибріоновъ, постепенно привлекаются хемотактически дѣйствующими веществами и не фаголизируются и въ полости брюшины. Вибріоны при такихъ условіяхъ становятся неподвижны, иногда также соединяются въ маленькіе комки, но это прямое дѣйствіе соковъ лишь совершенно второстепенное явленіе.

Къ подобному выводу склоняется и *Salimbeni*, наблюдавшій процессъ умерщвленія настоящихъ холерныхъ вибріоновъ у иммунизированныхъ лошадей и козъ. Даже у этихъ, отъ природы весьма резистентныхъ къ холернымъ запятымъ животныхъ, эти бактеріи, послѣ нѣсколькихъ предохранительныхъ прививокъ, умерщвляются не въ плазмѣ эксудата, а въ тѣлѣ лейкоцитовъ, и это безъ какого-либо „Pfeiffer'овскаго феномена" внѣ клѣтокъ.

Вмѣстѣ съ этимъ не можетъ оставаться никакого сомнѣнія

насчетъ универсальнаго распространенія фагоцитарныхъ явленій при искусственномъ иммунитетѣ. *Фагоцитозъ у защищенныхъ животныхъ гораздо энергичнѣе, чѣмъ у воспріимчивыхъ*, что позволяетъ уже заключить объ измѣненіи чувствительности фагоцитовъ. Это заключеніе подкрѣпляется прямыми наблюденіями надъ повышеннымъ фагоцитозомъ у животныхъ, вызываемымъ соляными растворами, какъ подробно изложено въ гл. VII. За это говорятъ еще описанныя въ I главѣ явленія привыканія одноклѣточныхъ организмовъ и плазмодіевъ. Если приспособленіе явственно выражено уже на столь низкой ступени жизни, то можно съ полнымъ правомъ принять, что оно возможно и для фагоцитовъ высшихъ животныхъ. Хемотактическія явленія у плазмодіевъ вообще имѣютъ величайшее сходство съ такими же явленіями у лейкоцитовъ; а относительно послѣднихъ *Габричевскій* [82]) показалъ, что у млекопитающихъ они гораздо чувствительнѣе, чѣмъ у амфибій.

При такихъ обстоятельствахъ трудно рѣшиться принять неизмѣнность лейкоцитовъ во время возникновенія пріобрѣтеннаго иммунитета. *Denys* и *Leclef* [83]) желали рѣшить этотъ вопросъ прямыми опытами, изолируя лейкоцитовъ защищенныхъ отъ стрептококка животныхъ изъ плевральнаго эксудата и смѣшивая съ нормальной сывороткой. Они нашли при этомъ, что „лейкоциты вакцинированныхъ животныхъ, введенные въ нормальную сыворотку, сопротивляются размноженію стрептококковъ не болѣе нормальныхъ лейкоцитовъ въ нормальной сывороткѣ“. Но противъ метода изслѣдованія этихъ авторовъ можно возразить, что такіе пріемы, какъ взбиваніе и центрифугированіе плевральнаго эксудата слишкомъ сильно дѣйствуютъ на многихъ лейкоцитовъ, чтобы можно было судить объ ихъ нормальныхъ функціяхъ. Невозможно также по поведенію лейкоцитовъ внѣ организма заключить о томъ, что разыгрывается въ живомъ тѣлѣ. Вообще слѣдуетъ подвергать строгой критикѣ данныя о фагоцитозѣ, столь легко наблюдаемомъ при искусственныхъ условіяхъ.

Въ настоящее время невозможно изолировать лейкоцитовъ отъ окружающихъ ихъ соковъ способомъ, свободнымъ отъ возраженій. У плазмодіевъ же, у которыхъ отдѣленіе можно произвести такъ легко, измѣнчивость живыхъ элементовъ въ смыслѣ привыканія есть фактъ, бросающійся въ глаза.

Нельзя отрицать, что при пріобрѣтенномъ иммунитетѣ, кромѣ фагоцитоза, могутъ играть большую или меньшую роль еще другіе вспомогательные моменты. Со времени первыхъ изслѣдованій относительно этого предмета постоянно указывалось, что лейкоциты пользуются въ своей борьбѣ съ живыми возбудителями болѣзни всѣмъ, что можетъ быть вредно послѣднимъ. Такъ, высокія тем-

пературы могутъ сами по себѣ дѣйствовать ослабляющимъ образомъ на микробовъ, что, естественно, должно облегчать роль фагоцитовъ. Всѣ прямо вредныя для микробовъ вліянія, какъ, напр., бактерицидныя свойства жидкостей тѣла или конкуренція другихъ микробовъ (въ полости рта, влагалищѣ и т. д.) должны быть признаны вспомогательными факторами фагоцитоза. Но нельзя упускать изъ виду, что сами микробы весьма способны къ приспособленію и легко могутъ привыкнуть къ бактерицидным сокамъ тѣла и т. п. Противъ такихъ гибкихъ организмовъ лучше всего могутъ дѣйствовать другія живыя и столь-же способныя къ приспособленію существа, какъ фагоциты.

Хотя въ концѣ концовъ умерщвленіе микробовъ, какъ при пріобрѣтенномъ, такъ и при естественномъ иммунитетѣ представляетъ чисто химическій актъ, но этотъ процессъ зависитъ отъ цѣлаго ряда біологическихъ функцій, какъ чувствительность, подвижность, пожираніе и внутриклѣточная секреція. Все, благопріятствующее этимъ факторамъ, должно облегчать роль фагоцитовъ и, слѣдовательно, повышать иммунитетъ. Какъ показано въ гл. VII, уже столь простыя вещества, какъ физіологическій растворъ соли или обыкновенный питательный бульонъ оказываютъ явно возбуждающее вліяніе на фагоцитовъ. При защитѣ отъ холернаго перитонита при помощи пептоннаго бульона нельзя говорить о прямомъ вредномъ дѣйствіи на запятыхъ, такъ какъ эти бактеріи весьма роскошно растутъ въ немъ. Дѣйствіе совершается окольнымъ путемъ, при посредствѣ фагоцитовъ, которые возбуждаются бульономъ въ своихъ функціяхъ.

Разъ такъ обстоитъ дѣло съ хлористымъ натріемъ и бульономъ, то должно принять нѣчто подобное и для обыкновенной кровяной сыворотки. Уже a priori нѣтъ никакого основанія думать, что дѣйствующая специфически, т. е. предупредительно, сыворотка не оказываетъ никакого возбуждающаго вліянія. Въ случаяхъ, гдѣ прямое дѣйствіе вполнѣ исключено, какъ при предохранительной прививкѣ „специфической“ сыворотки кроликамъ отъ Coccobacillus suinum, стимуляція фагоцитовъ бросается въ глаза. При стрептококкахъ прямое дѣйствіе предохранительной сыворотки или совершенно отсутствуетъ, или, во всякомъ случаѣ, выражено весьма слабо. *Denys* и *Leclef* думали сначала о задержаніи размноженія предупредительной кроличьей сывороткой. Позднѣйшее изслѣдованіе предохранительнаго прививанія отъ стрептококковъ съ помощью предупредительной лошадиной сыворотки убѣдило *Denys*'а и *Marchand*'а [84]) въ томъ, что здѣсь дѣло состоитъ преимущественно въ стимуляціи фагоцитовъ. Въ другихъ случаяхъ, напримѣръ, при холерномъ перитонитѣ, прямое дѣйствіе сыворотки выражено гораздо болѣе, такъ что возбуждающее вліяніе болѣе или

менѣе замаскировано. Но какъ несправедливо было бы отрицать его, ясно уже изъ сообщенныхъ изслѣдованій *Mesnil'я*.

Выше мы говорили о различныхъ факторахъ, болѣе или менѣе облегчающихъ фагоцитозъ. Безъ разсмотрѣнія остались антитоксическія воздѣйствія,—пробѣлъ, который теперь долженъ быть заполненъ. Среди ядовитыхъ дѣйствій должно прежде всего указать на такія, которыя прямо дѣйствуютъ на фагоцитовъ. Какъ есть яды для красныхъ тѣлецъ, такъ есть они и для бѣлыхъ. Такъ *van de Velde* [85]) нашелъ, что піогенные стафилококки своими продуктами прямо повреждаютъ и приводятъ къ смерти лейкоцитовъ Онъ назвалъ этотъ ядъ *лейкоцитиномъ*. Затѣмъ онъ вмѣстѣ съ *Denys'*омъ констатировалъ, что въ кровяной сывороткѣ защищенныхъ отъ стафилококковъ кроликовъ содержится вещество, устраняющее дѣйствіе лейкоцитина и названное ими *антилейкоцитиномъ*. При искусственномъ иммунитетѣ дѣло состоитъ какъ разъ въ образованіи этого антитоксина, который защищаетъ лейкоцитовъ отъ отравленія и чрезъ то позволяетъ имъ захватить и умертвить стафилококковъ. Но самъ *van de Velde* видѣлъ, что лейкоцитинъ есть нѣчто вполнѣ специфическое для стафилококковъ и не производится ни стрептококками, ни B. coli, тифозными, дифтерійными, ни пневмококками. Кромѣ того, онъ констатировалъ также что въ крови кроликовъ, защищенныхъ съ помощью нагрѣтыхъ культуръ стафилококка, не существуетъ никакого антилейкоцитина, а не смотря на то, животныя пріобрѣтаютъ искусственный иммунитетъ.

Еще до открытія *Behring'*омъ и *Kitasato* антитоксиновъ было уже извѣстно, что животныя, защищенныя отъ инфекціи, могутъ обнаруживать такую же чувствительность къ токсинамъ, какъ и воспріимчивыя къ инфекціи контрольныя животныя. Это открытіе вышло изъ школы *Bouchard'*а и было впервые констатировано *Гамалѣей* и *Charrin'*омъ [87]) для Vibrio Metschnikowii и Bacillus pyocyaneus. Позже оно было распространено *Selander'*омъ [88]) на коккобацилла свиной холеры и затѣмъ нѣсколькими изслѣдователями на рядъ другихъ бактерій. Изучая иммунитетъ къ дифтеріи, *Behring* [89]) также нашелъ, что животныя могутъ быть защищены отъ дифтерійныхъ бациллъ, не становясь въ то же время иммунными къ токсину.

Въ болѣе недавнее время много занимался этимъ вопросомъ *R. Pfeiffer* и собралъ большое число фактовъ, доказывающихъ, что защищенныя отъ холерныхъ запятыхъ и тифозныхъ бациллъ животныя удерживаютъ вполнѣ свою воспріимчивость къ соотвѣтствующимъ токсинамъ.

Затѣмъ *Мечниковъ, Roux* и *Salimbeni* [90]) нашли, что морскія свинки, защищенныя при помощи холерныхъ запятыхъ, остаются

чувствительными къ токсину, тогда какъ вакцинированныя съ помощью растворимаго токсина животныя, въ подтвержденіе открытія *Behring*'а и *Ransom*'а [91]), стойки по отношенію къ яду. Затѣмъ *Wassermann* [92]) констатировалъ подобные факты для Bacillus pyocyaneus и склоняется къ заключенію, что „защищенныя при помощи бактерій животныя становятся индифферентными только къ бактеріямъ, а не къ яду, тогда какъ защищенныя при помощи яда одновременно съ защитой отъ яда получаютъ защиту и отъ бактерій".

Изъ всѣхъ вышеприведенныхъ данныхъ слѣдуетъ, что *искусственный иммунитетъ къ живымъ возбудителямъ инфекціи можетъ существовать на ряду съ чувствительностью къ токсинамъ*,—какъ мы должны были указать совершенно подобное и для естественнаго иммунитета.

ГЛАВА XIII.

Объ искусственномъ иммунитетѣ къ токсинамъ.

Возможность пріучить организмъ къ извѣстнымъ ядамъ извѣстна уже съ древнихъ временъ. Въ жаркихъ странахъ, весьма изобилующихъ ядовитыми животными, какъ змѣи и скорпіоны, выработаны методы иммунизированія, доставляющіе, по свидѣтельству путешественниковъ, несомнѣнную защиту отъ укуса этихъ животныхъ. Привычка горныхъ жителей къ мышьяку, какъ и пріобрѣтенная тупость къ алкалоидамъ, именно морфію—факты общеизвѣстные.

Научная разработка пріобрѣтенной стойкости къ ядамъ начинается съ открытія настоящихъ бактеріальныхъ токсиновъ *Roux* и *Yersin*'омъ [93]), которые опредѣлили токсинъ дифтеріи какъ ферментоподобное тѣло.

Вскорѣ затѣмъ *Brieger* и *Fränkel* [94]) и *Knud-Faber* [95]) получили также столбнячный токсинъ, который *Kitasato* [96]) и *Vaillard* изслѣдовали ближе.

Съ помощью этихъ двухъ токсиновъ тотчасъ пытались защищить животныхъ; но оказалось, что эта задача наталкивается на большія затрудненія, потому что животныя погибаютъ отъ хроническаго отравленія. Первые удачные результаты были получены при помощи подготовленія экспериментируемыхъ животныхъ токсинами, подвергнутыми дѣйствію высокой температуры (60°) [*C. Fränkel* [97])] или химическихъ веществъ (треххлористый іодъ) [*Behring* [98])]. Разъ животныя были защищены уже настолько, что легко переносили смертельныя дозы, имъ можно было давать неразложенные токсины, для повышенія ихъ стойкости къ ядамъ.

Лишь позднѣе *Behring*'у съ его сотрудниками, а также *Vail-*

lard'у [96]) удалось, обративъ вниманіе на надлежащую дозировку и достаточный промежутокъ времени между впрыскиваніями, закалять какъ малыхъ, такъ и большихъ животныхъ съ помощью неразложенныхъ токсиновъ. При этомъ *Behring* слѣдовалъ правиламъ, выработаннымъ *Кохомъ* [100]) для впрыскиваній туберкулина.

Послѣ того, какъ были найдены методы дѣлать животныхъ спокойными по отношенію къ бактеріальнымъ токсинамъ, можно было примѣнить ихъ и къ аналогичнымъ ядовитымъ веществамъ растительнаго и животнаго происхожденія. Такъ, *Ehrlich* [101]), давая въ пищу повышающіяся количества рицина, абрина и робина, очень сильно иммунизировалъ къ этимъ ядамъ даже самыхъ воспріимчивыхъ животныхъ. Предохранительныя прививки отъ змѣинаго яда, раньше удававшіяся лишь въ весьма невозможной степени, теперь при помощи новыхъ методовъ могли быть весьма усовершенствованы *Calmette*'омъ [102]), *Physalix*'омъ и *Beptrand*'омъ [103]) и *Fraser*'омъ [104]).

Въ то время какъ первоначально удавалось получить иммунитетъ къ ядамъ только для двухъ бактеріальныхъ болѣзней, въ новѣйшее время, благодаря усовершенствованію методовъ полученія токсиновъ, можно было доставить вѣрную защиту и отъ другихъ бактеріальныхъ ядовъ. Здѣсь особенно заслуживаетъ упоминанія сдѣланное *Ransom*'омъ [105]) подъ руководствомъ *Behring*'а открытіе растворимаго холернаго токсина, вскорѣ подтвержденное въ Пастеровскомъ Институтѣ. Съ помощью его можно безъ труда иммунизировать къ токсину различныхъ животныхъ,—даже весьма воспріимчивыхъ морскихъ свинокъ. Въ послѣднее время по тѣмъ же правиламъ получены растворимые токсины тифознаго бацилла, пневмококка, бацилла бубонной чумы, B. pyocyaneï и др., и соотносительно, достигнута стойкость къ этимъ ядамъ.

Если уже весьма трудно установить механизмъ искусственнаго иммунитета къ живымъ возбудителямъ инфекціи, гдѣ можно видѣть микробовъ и прослѣдить ихъ судьбу, то еще гораздо труднѣе разобрать отношенія при искусственномъ иммунитетѣ къ ядамъ. Поэтому неудивительно, что протоколы относящіеся къ рѣшенію этой проблемы, еще далеко не закончены.

Изслѣдуя пріобрѣтенный иммунитетъ къ ядамъ, *Behring*, сообща съ *Kitasato*, сдѣлалъ чрезвычайно важное открытіе, что кровь или, соотносительно кровяная сыворотка искусственно иммунизированныхъ къ ядамъ животныхъ обладаетъ рѣзкимъ антитоксическимъ свойствомъ и можетъ надежно предохранить другихъ животныхъ отъ соотвѣтствующихъ токсиновъ.

Если впрыснуть смѣсь токсина и кровяной сыворотки искусственно иммунизированныхъ къ яду животныхъ—нормальному, то оно остается здоровымъ, тогда какъ подвергнутыя дѣйствію той

же дозы токсина, но безъ сыворотки, контрольныя животныя обыкновенно погибаютъ отъ типической интоксикаціи. Тотъ же результатъ получается, если вводить токсинъ и кровяную сыворотку не вмѣстѣ, но отдѣльно.

Антитоксическая кровь можетъ, будучи впрыснута раньше токсина, оказать предохраняющее дѣйствіе, а будучи введена въ тѣло позже токсина, проявить болѣе или менѣе сильное цѣлебное дѣйствіе. Это классическій основной опытъ *Behring*'а, подтвержденный безчисленное число разъ и легшій въ основу серотерапіи.

Не трудно было, въ виду этого удивительнаго антитоксическаго свойства крови, увидѣть въ немъ истинную основу пріобрѣтеннаго иммунитета къ ядамъ, какъ и случилось дѣйствительно съ самимъ *Behring*'омъ и затѣмъ также съ *Ehrlich*'омъ. По этому воззрѣнію, искусственно защищенныя животныя стойки къ ядамъ просто потому, что ихъ кровь обладаетъ способностью обезвреживать токсинъ. Иммунитетъ, основанный на появленіи въ вакцинированномъ организмѣ этой антитоксической способности крови, *Ehrlich* называетъ „активнымъ иммунитетомъ", такъ какъ въ немъ принимаютъ участіе функціи живыхъ элементовъ тѣла. Этотъ иммунитетъ достигается введеніемъ въ тѣло поврежденныхъ или цѣльныхъ токсиновъ и отличается своею прочностью. Гораздо менѣе продолжителенъ „пассивный иммунитетъ" *Ehrlich*'а, который получается при посредствѣ введенія готовыхъ токсиновъ вмѣстѣ съ кровью активно-защищенныхъ животнихъ. Здѣсь, по воззрѣнію *Behring*'а и *Ehrlich*'а, дѣло идетъ не объ активномъ участіи организма, но о простой передачѣ чужой стойкости къ яду.

Но при дальнѣйшемъ изслѣдованіи иммунитета къ ядамъ натолкнулись тотчасъ на факты, не позволявшіе смотрѣть на искусственную стойкость къ ядамъ такъ просто, какъ дѣлали сначала. Такъ, прежде всего *Vaillard* [106]) показалъ, что благодаря подкожному введенію столбнячныхъ споръ, вмѣстѣ съ небольшимъ количествомъ молочной кислоты, кролики, правда, иммунизируются, но не пріобрѣтаютъ антитоксическаго свойства крови.

Напротивъ, если защищать кролика нагрѣтыми до 60° или обработанными іодомъ токсинами, то кровь оказывается явственно антитоксичной.

Значитъ, искусственный иммунитетъ можетъ существовать, безъ того, чтобы при этомъ кровь обнаруживала антитоксическое дѣйствіе.

При дальнѣйшемъ разслѣдованіи этого предмета *Roux* и *Vaillard* [107]) нѣсколько разъ наблюдали, что подвергшіеся дѣйствію антитоксической крови животныя и люди часто умираютъ

отъ столбняка, какъ разъ въ то время, когда ихъ собственная кровь производитъ сильное антитоксическое дѣйствіе. Слѣдовательно, организмъ, несмотря на такое свойство крови, можетъ быть ничуть не иммуннымъ.

Затѣмъ *Behring* [108]) съ своими сотрудниками констатировалъ цѣлый рядъ подобныхъ фактовъ, и это привело его къ взгляду, что при искусственномъ иммунитетѣ къ ядамъ должно принимать въ разсчетъ, помимо антитоксическаго свойства крови, еще чувствительность клѣточныхъ элементовъ. Онъ замѣтилъ именно, что въ періодъ предохранительной прививки, животныя часто обнаруживаютъ въ высокой степени повышенную чувствительность къ токсинамъ. „Я имѣю, говоритъ *Behring*, животныхъ, лошадей овецъ и козъ, которыя реагируютъ сильно, на тысячную, даже милліонную часть дозы, которая еще индифферентна для другихъ, не тронутыхъ животныхъ того же вида". „Но всего удивительнѣе то, что такія животныя, которыя подъ вліяніемъ ядовъ сдѣлались столь высоко чувствительными, могутъ въ то же время дать сыворотку, обнаруживающую въ весьма высокой степени антитоксическія свойства" Это дѣлаетъ понятными отмѣченные *Roux* и *Vaillard*'омъ парадоксальные, повидимому, факты.

Вслѣдствіе этого измѣненія чувствительности *Behring* относитъ искусственную стойкость къ ядамъ къ категоріи „гистогеннаго иммунитета", куда, по его мнѣнію, принадлежитъ и естественный иммунитетъ къ ядамъ. (Ср. гл. VI). По дальнѣйшему изложенію *Behring*'а, „иммунитетъ ткани и производство антитоксиновъ столь мало параллельны, что скорѣе, несмотря на значительное накопленіе антитоксина, чувствительность ткани можетъ чрезвычайно повыситься". Эти заключенія относительно иммунитета къ ядамъ стоятъ въ полномъ согласіи съ фактами, констатированными при искусственномъ иммунизированіи къ живымъ бактеріямъ,—фактами, когда сильно защищенныя животныя вслѣдствіе нарушенія функцій живыхъ клѣтокъ погибаютъ отъ инфекціи, и это при высокой степени антиинфекціонной сывороткѣ (ср. гл. XII).

Если теперь, съ одной стороны, у подвергнутыхъ дѣйствію токсиновъ животныхъ такъ часто является повышенная чувствительность, то, съ другой стороны, почти само собою понятно, что у защищенныхъ животныхъ должно наступить измѣненіе въ противоположномъ смыслѣ. Фактически дѣло такъ и понимается *Behring*'омъ.

Установивъ, что „антитоксинъ съ теченіемъ времени исчезаетъ изъ крови иммунизированныхъ съ помощью ядовъ животныхъ безъ прекращенія иммунитета", онъ пришелъ къ заключенію, что у такихъ животныхъ „живые элементы организма, раньше

бывшіе чувствительными къ яду, теперь стали нечувствительны". Это заключеніе согласуется также столь съ измѣненіемъ чувствительности клѣтокъ при искусственномъ иммунитетѣ къ микробамъ, столь явственно и часто выступающемъ.

Въ самое послѣднее время *Behring*, повидимому, оставилъ свой только что приведенный взглядъ. „Гистогеннымъ иммунитетомъ" онъ называетъ теперь только активный иммунитетъ къ ядамъ, тогда какъ пассивный относитъ къ категоріи „гематогеннаго иммунитета". Онъ принимаетъ, правда, еще измѣненіе чувствительности въ смыслѣ повышенія ея, но оспариваетъ возможность притупленія чувствительности къ токсинамъ. Теперь онъ думаетъ, что искусственный иммунитетъ къ ядамъ основанъ исключительно на антитоксическомъ дѣйствіи жидкостей тѣла.

Но рядъ фактовъ, между ними и такіе, которые часто были констатированы самимъ *Behring*'омъ, говорятъ явственно въ пользу пониженія чувствительности къ ядамъ клѣтокъ естественно иммунизированныхъ животныхъ. Защищенные *Vaillard*'омъ отъ столбняка кролики, которые, несмотря на иммунитетъ, не имѣли антитоксической крови, должны быть объясняемы въ этомъ смыслѣ. Кромѣ того, аналогія съ пріобрѣтенной чувствительностью къ ядамъ при неорганическихъ ядахъ и алкалоидахъ, далѣе привыканіе низшихъ организмовъ, именно пласмодіевъ (ср. гл. III) говоритъ въ пользу принятія таковой и при естественномъ иммунитетѣ къ ядамъ высшихъ животныхъ.

Это утвержденіе можно прямо подтвердить фактами.

Недавно *Calmette* и *Deléarde* [110]) поставили опыты надъ стойкостью низшихъ позвоночныхъ къ абрину. При этомъ они могли констатировать, что лягушки, постепенно пріученныя къ этому яду, въ концѣ концовъ переносили смертельныя дозы его. Если противъ приведеннаго опыта *Vaillard*'а и аналогичныхъ наблюденій *Behring*'а еще можно было возразить, что кровь хотя и не содержитъ антитоксина, чтобы быть дѣйствительной въ другомъ животномъ, но все же въ общемъ достаточно антитоксична, чтобы предохранить само дающее кровь животное, то это возраженіе падаетъ предъ опытами *Calmette*'а и *Deléarde*'а. Кровь ихъ иммунизированныхъ животныхъ была не только антитоксична, но и содержала еще количества абрина, достаточныя, чтобы убить въ нѣсколько дней мышей.

Поэтому смѣло можно принять, что *при искусственномъ иммунитетѣ къ ядамъ происходитъ притупленіе чувствительности къ ядамъ, слѣдовательно этотъ родъ иммунитета, сообразно старому взгляду Behring*'а, *должно относить къ категоріи гистогеннаго иммунитета.*

У позвоночныхъ вслѣдъ за впрыскиваніемъ токсиновъ является лихорадочная реакція, что привело многихъ изслѣдователей къ мысли о томъ, что лихорадка находится въ неизбѣжной связи съ образованіемъ антитоксиновъ. Констатированный *Calmette*'омъ и *Delearde*'омъ фактъ, что холоднокровныя позвоночныя не въ состояніи дать антитоксической сыворотки противъ изслѣдованныхъ ими растительныхъ и животныхъ токсиновъ (абрина и змѣинаго яда), легко могутъ быть объяснены въ томъ же смыслѣ.

Однако несомнѣнно, что лихорадка вовсе не составляетъ необходимаго условія для выработки антитоксиновъ. Такъ, я нашелъ [111]), что крокодилъ (Alligator mississippiensis) лучше и скорѣе всѣхъ животныхъ образуетъ антитоксины, хотя онъ не въ состояніи проявить лихорадочной реакціи. Уже чрезъ 24 часа послѣ впрыскиванія столбнячнаго токсина и чрезъ 6 дней послѣ введенія растворимаго холернаго яда, кровь его становится антитоксичной по отношенію къ этимъ ядамъ, къ которымъ крокодилъ вообще крайне нечувствителенъ. Эти опыты указываютъ еще на то, что образованіе антитоксиновъ есть совершенно своеобразная функція, не стоящая въ необходимой связи ни съ лихорадкой, ни съ иммунитетомъ. Молодые крокодилы и черепахи также весьма нечувствительны къ столбнячному токсину, перенося по истинѣ чудовищныя дозы его; но эти животныя образуютъ антитоксины очень медленно (молодые крокодилы) или и совсѣмъ не образуютъ (черепахи).

Своеобразность образованія антитоксиновъ служитъ отчасти причиною того, что такъ трудно составить вѣрное сужденіе по вопросу о происхожденіи этихъ анти-тѣлъ и ихъ значеніи для самого производящаго ихъ организма. Вѣроятно, что они, по крайней мѣрѣ въ большинствѣ случаевъ, представляютъ модификацію токсиновъ, производимыхъ извѣстными клѣточными элементами тѣла и затѣмъ выдѣляемыхъ въ плазму крови. Здѣсь они циркулируютъ въ кровяной плазмѣ и лимфѣ и переходятъ въ экс- и трансудаты, какъ отечная жидкость, молоко, даже Humor aqueus и т. д. Какія клѣтки принимаютъ главное участіе въ образованіи антитоксиновъ, пока еще опредѣлить нельзя. У скорпіона содержащая столбнячный токсинъ кровь въ короткое время освобождается отъ этого яда. Послѣдній задерживается именно въ печени и остается здѣсь цѣлые мѣсяцы, не испытывая замѣтныхъ измѣненій. У другихъ животныхъ соотвѣтствующіе процессы протекаютъ весьма различно, такъ что нельзя набросать общей картины судьбы токсиновъ въ организмѣ. Въ нѣкоторыхъ случаяхъ замѣчается послѣ впрыскиванія токсиновъ [112]) повышенная дѣя-

тельность лейкоцитовъ; въ другихъ, напр. у скорпіона, столбнячный токсинъ совершенно избѣгается фагоцитарными органами.

Кромѣ соковъ тѣла антитоксинъ встрѣчается еще въ нѣкоторыхъ клѣточныхъ элементахъ. Такъ, антитетанинъ доказанъ уже въ самыхъ молодыхъ яичкахъ яичника курицы. Въ желткѣ снесеннаго яйца онъ впервые былъ найденъ *Klemperer*'омъ [113]). Образуется ли это анти-тѣло въ самой яйцевой клѣткѣ, или въ готовомъ видѣ берется изъ кровяной жидкости, прямыми опытами еще не рѣшено.

Если, съ одной стороны, еще недостаточно извѣстно, гдѣ и какъ возникаютъ антитоксины въ организмѣ, то, съ другой стороны, еще не рѣшено, чѣмъ объясняется ихъ дѣйствіе при такъ называемой пассивной иммунизаціи организма. Первоначально *Behring* думалъ, что дѣло состоитъ просто въ нейтрализаціи яда, которую должно понимать какъ чисто химическую реакцію. Этотъ взглядъ казался столь очевиднымъ и понятнымъ самъ собою, что былъ принятъ большинствомъ изслѣдователей, такъ, между прочимъ, *Roux* и *Vaillard*'омъ [114]), которые объясняли въ этомъ смыслѣ цѣлый рядъ собственныхъ опытовъ съ столбнячнымъ токсиномъ. Только мало-по-малу были формулированы нѣкоторыя соображенія противъ него. Прежде всего *Buchner* выразилъ мнѣніе, что антитоксинъ продолжаетъ существовать въ организмѣ рядомъ съ токсиномъ, и что послѣдній не разрушается первымъ. Онъ приготовлялъ смѣси изъ обоихъ тѣлъ, переносившіяся мышами, но у болѣе чувствительныхъ морскихъ свинокъ вызывавшія смертельный столбнякъ. На это *Behring* [116]), взглядъ котораго былъ подкрѣпленъ дальнѣйшими опытами *Knorr*'а [117]), возражалъ, что въ смѣсяхъ *Buchner*'а имѣла мѣсто дѣйствительная нейтрализація яда антитоксиномъ, но что, не смотря на то, оставалась еще неразрушенной часть столбнячнаго токсина, достаточная для того, чтобы отравить морскихъ свинокъ. Онъ обращалъ въ особенности вниманіе на то, что въ такихъ смѣсяхъ находится всегда остатокъ токсиновъ, который еще можетъ подѣйствовать на слишкомъ чувствительныхъ животныхъ.

Roux [118]) при своихъ позднѣйшихъ изслѣдованіяхъ пришелъ къ заключенію, что дѣйствіе антитоксинное понимается легче, какъ косвенное, производимое живыми элементами организма, чѣмъ какъ прямо направленное на разрушеніе токсиновъ. Къ этому выводу его привело наблюденіе, что дѣйствіе антитоксина въ здоровомъ организмѣ и въ ослабленномъ предшествовавшими поврежденіями совершенно различно. За это объясненіе говоритъ, во всякомъ случаѣ, аналогія съ процессами при антиинфекціонномъ дѣйствіи кровяной сыворотки. Какъ изложено въ гл. XI

иногда сильно иммунизированныя животныя умираютъ, не смотря на весьма выраженное превентивное дѣйствіе соковъ ихъ тѣла. При этомъ въ такомъ организмѣ явственно наблюдается размноженіе бактерій. Поэтому животное погибаетъ не отъ недостатка въ анти-тѣлахъ и не вслѣдствіе своей повышенной чувствительности къ токсину, но отъ равнодушія его клѣтокъ къ устраненію живыхъ возбудителей болѣзни. По *Behring*'у, выставленные *Roux* на первый планъ случаи должно объяснять просто и только повышенной чувствительностью клѣтокъ ослабленныхъ организмовъ къ остатку токсиновъ.

Чтобы выяснить нѣсколько эти запутанныя отношенія, *Calmette* [119]), по предложенію *Roux*, сдѣлалъ опыты надъ дѣйствіемъ сыворотки на змѣиный ядъ. Если ввести воспріимчивымъ животнымъ смѣсь этого яда съ антитоксической сывороткой, они остаются въ живыхъ. Если же раньше нагрѣть эту смѣсь до 68°, то животныя погибаютъ отъ отравленія, и именно потому, что токсинъ выдерживаетъ высокую температуру, антитоксинъ же разрушается. Этотъ опытъ недавно былъ повторенъ съ тѣмъ же результатомъ Wassermann'омъ [120]) надъ токсиномъ B. pyocyanei. Если вскипятить раньше дѣйствовавшую смѣсь токсина и антитоксина, то она получаетъ ядовитыя свойства, потому что токсинъ отъ кипяченія не ослабляется существенно, антитоксинъ же совершенно разрушается. Изъ этого *Wassermann* выводитъ заключеніе, что „*при B. pyocyaneus антитоксинъ не дѣйствуетъ прямо на ядъ, а лишь при посредствѣ живого организма изъ антитоксина освобождается активное соединеніе, дѣлающее затѣмъ въ живомъ тѣлѣ ядъ безвреднымъ*“ (стр. 312). Противъ этого объясненія, отлично согласующагося со многими фактами, можно все же сдѣлать возраженіе, что въ опытахъ *Calmett*'а и *Wassermann*'а комбинація токсина и антитоксина снова разлагалась высокими температурами.

Нѣкоторый свѣтъ на этотъ вопросъ можетъ бросить еще разсмотрѣніе естественно анти-токсическаго дѣйствія. Подобно тому, какъ существуютъ виды сыворотокъ, отъ природы оказывающія антиинфекціонное дѣйствіе (см. глава XI), есть сыворотки, которыя дѣйствуютъ антитоксически, хотя дающія ихъ животныя не подвергались ранѣе дѣйствію токсиновъ. Такъ *Pfeiffer* [121]) сообщаетъ о направленномъ противъ холернаго токсина антитоксическомъ дѣйствіи нормальной козьей сыворотки. *Freund, Grosz Selinek* [122]) наблюдали подобное же дѣйствіе нуклеогистонныхъ растворовъ на токсинъ дифтеріи, а *Кондратьевъ* [123]) антитоксическое дѣйствіе селезеночной вытяжки на столбнячный токсинъ. Недавно *Calmette* и *Delearde* [124]) собрали рядъ фактовъ относительно антитоксическаго дѣйствія нормальныхъ сыворотокъ, бульона и т. д., на абринъ и змѣиный ядъ.

Какъ при антиинфекціонномъ, такъ и при антитоксическомъ дѣйствіи нормальныхъ сыворотокъ нѣтъ никакого параллелизма съ какимъ либо иммунитетомъ, дающаго сыворотку животнаго. Какъ лучшій изъ извѣстныхъ мнѣ примѣровъ въ этомъ отношеніи я могу привести антитоксическое дѣйствіе нормальной крови рака противъ отравленія мышей ядомъ скорпіона. Полъ куб. сантиметра такой крови въ смѣси съ быстро убивающей дозой скорпіоннаго яда хорошо переносится мышами. Сами же дающія кровь рѣчные раки весьма чувствительны къ этому яду. Вмѣстѣ съ тѣмъ антитоксическое свойство крови рака должно понимать не какъ прямое разрушеніе скорпіоннаго яда, но какъ косвенное, являющееся при посредствѣ организма мыши, дѣйствіе. Кровь рака, оказывающая вмѣстѣ съ тѣмъ стимулирующее вліяніе, можетъ въ чуждомъ мышиномъ тѣлѣ развернуть вполнѣ свою дѣятельность тогда какъ въ организмѣ рѣчного рака остаться вполнѣ недѣйствительной. Этотъ примѣръ показываетъ только, что существуютъ антитоксины, которые дѣйствуютъ не на яды, а на воспріимчивый организмъ.

Въ такихъ случаяхъ обусловленный введеніемъ крови иммунитетъ къ ядамъ никоимъ образомъ нельзя назвать „пассивнымъ". Аналогія, и также вышеприведенныя основанія говорятъ за то, что и токсины, существующіе въ крови подготовленныхъ животныхъ, дѣйствуютъ на токсины не пассивно, но при активномъ посредствѣ организма. Однако, этотъ крайне трудный и сложный вопросъ еще нельзя считать окончательно рѣшеннымъ. Слѣдуетъ только помнить, что *наряду съ антиинфекціонными сыворотками, которыя оказываютъ лишь косвенное дѣйствіе на живыхъ бактерій, есть и такія, которыя прямо повреждаютъ возбудителей инфекціи.*

Подобная случайность должна казаться особенно правдоподобной тѣмъ изслѣдователямъ, которые проводятъ рѣзкую границу между естественно-антитоксическимъ дѣйствіемъ сыворотки и образующимся лишь послѣ подготовленія при помощи токсиновъ антитоксическимъ свойствомъ. Послѣднее частью называютъ „специфическимъ", въ противоположность первому, которое оказываетъ болѣе слабое, но зато болѣе общее, „не специфическое" дѣйствіе. Однако, въ дѣйствительности нельзя провести столь строгаго различія. Правда, справедливо, что сыворотка подготовленныхъ животныхъ при помощи извѣстныхъ токсиновъ обнаруживаетъ какъ разъ противъ нихъ наибольшую дѣятельность; такъ, полученная послѣ впрыскиванія дифтерійнаго яда сыворотка антитоксична для дифтерійнаго, а не столбнячнаго токсина. Но, съ другой стороны, также прочно установлено, что подготовленное съ помощью одного антитоксина животное можетъ дать сыворотку, дѣйствующую столь же рѣзко антитоксически и на другіе ток-

сины. Объ этомъ *Roux* [125]) сообщилъ на международномъ гигіеническомъ конгрессѣ въ Будапештѣ послѣ опытовъ, сдѣланныхъ подъ его руководствомъ *Calmett*'омъ. Такъ, напр., кровяная сыворотка животныхъ, подвергнутыхъ дѣйствію столбнячнаго яда, антитоксична не только противъ него, но и противъ змѣинаго яда. Кровяная сыворотка кроликовъ, защищенныхъ отъ бѣшенства, дѣйствуетъ не только противъ водобоязни (вопреки утвержденію нѣкоторыхъ изслѣдователей), но и весьма рѣзко антитоксична противъ змѣинаго яда. (Само собою разумѣется, что сыворотка нормальныхъ контрольныхъ животныхъ не оказываетъ никакого антитоксическаго дѣйствія). Однако, змѣиный ядъ дѣйствуетъ на организмъ совсѣмъ иначе, чѣмъ столбнячный токсинъ или ядъ водобоязни. *Calmette* [127]) нашелъ далѣе, что сыворотка иммунизированныхъ къ змѣиному яду животныхъ дѣйствуетъ антитоксически и противъ скорпіоннаго яда. Я могу подтвердить эти данныя на основаніи собственнаго опыта и долженъ указать въ то же время, что змѣиный ядъ, судя по его токсическому дѣйствію, явственно отличается отъ скорпіоннаго. *Ehrlich* [128]) нашелъ аналогичные факты для приготовленныхъ съ помощью растительныхъ токсиновъ родовъ сыворотокъ.

Если антиинфекціонное дѣйствіе кровяныхъ сыворотокъ не оказываетъ никакого строго специфическаго дѣйствія, то это еще въ болѣе высокой степени справедливо для антитоксическаго дѣйствія.

Хотя еще многіе пункты относительно антитоксиновъ нуждаются въ удовлетворительномъ и точномъ объясненіи, но все же совершенно несомнѣнно, что въ практическомъ примѣненіи эти загадочныя тѣла зарекомендовали себя совершенно необычайно хорошо. *Антитоксическія сыворотки оказались не только весьма полезными предохранительными средствами отъ дифтеріи и столбняка, но и надежными въ терапевтическомъ отношеніи лѣкарствами (по крайней мѣрѣ, по отношенію къ дифтеріи, чумѣ и укушенію змѣями).*

ОТДѢЛЪ ТРЕТІЙ.

ГЛАВА XIV.

Объ естественно пріобрѣтенномъ иммунитетѣ.

Что большинство инфекціонныхъ болѣзней оставляетъ послѣ себя болѣе или менѣе короткое время продолжающійся иммуни-

тетъ,—старая истина, опредѣленно извѣстная задолго до начала микробіологическаго періода въ медицинѣ. Знали также, что нѣкоторыя инфекціи, напр., крупозная пневмонія, рожа и холера даютъ рецидивы легче, чѣмъ брюшной тифъ, оспа, корь и т. д. Собрано было также много свѣдѣній объ наслѣдственномъ иммунитетѣ, какъ, напр., иммунитетѣ здоровыхъ дѣтей сифилитической матери. Однако, вполнѣ научная разработка вопроса начинается съ установленія этіологическаго значенія микробовъ при инфекціонныхъ болѣзняхъ.

Здѣсь, прежде всего, должно указать на весьма большую аналогію явленій при естественно пріобрѣтенномъ перенесеніемъ болѣзни иммунитетѣ и при искусственной иммунизаціи.

Какъ у животныхъ, которымъ была сдѣлана предохранительная прививка, такъ и у человѣка и животныхъ образуются во время или послѣ выздоровленія отъ инфекціонныхъ болѣзней аналогичныя измѣненія соковъ тѣла и живыхъ клѣтокъ. *Такъ, у людей, перенесшихъ холеру, брюшной тифъ и дифтерію, было замѣчено частью антиинфекціонное, частью аглютинирующее и антитоксическое дѣйствіе крови.*

Для *холеры* впервые *Lazarus* [129]) далъ доказательство, что въ крови выздоравливающихъ циркулируетъ въ большомъ количествѣ антиинфекціонная субстанція. Позднѣе онъ могъ [130]) подтвердить эту находку на одномъ случаѣ лабораторной холеры. Другіе изслѣдователи, какъ *Wassermann* [131]), *Исаевъ* [132]), *я* [133]) и *Soberheim* [134]) собрали аналогичные факты, причемъ оказалось, что относительно появленія этихъ тѣлъ у выздоравливающихъ отъ холеры замѣчаются весьма большія колебанія. Такъ, напр. *Soberheim* нашелъ, что самая дѣйствительная его сыворотка происходила отъ лица, которое не имѣло холеры, но которое, несмотря на присутствіе въ стулѣ (твердомъ) холерныхъ запятыхъ, было совершенно здорово. На ряду съ этимъ наблюдалось нѣсколько случаевъ, гдѣ, несмотря на настоящее холерное пораженіе, нельзя было констатировать никакого антиинфекціоннаго дѣйствія крови. Къ опубликованнымъ уже примѣрамъ, я могу присоединить еще одинъ. Онъ касается одного изъ нашихъ ассистентовъ, г. S., который въ 1895 г. заболѣлъ, работая съ холерными запятыми, холернымъ поносомъ (безъ другихъ симптомовъ холеры). Его кровяная сыворотка, взятая чрезъ 18 дней послѣ конца болѣзни, оказалась предупреждающей только въ дозѣ въ $^1/_2$ к. с., въ какой уже кровь нормальныхъ людей оказываетъ антиинфекціонное дѣйствіе. Въ то же время кровяная сыворотка нашего выздоравливающаго, впрыснутая въ количествѣ 3 к. с. молодому кролику, оказалась совершенно недѣйствительной противъ экспериментальной кишечной холеры.

По *Pfeiffer*'у и *Исаеву* антиинфекціонное дѣйствіе крови держится около 3 мѣсяцевъ по выздоровленіи отъ холеры, слѣдовательно, угасаетъ къ тому времени, когда иммунитетъ къ холерѣ долженъ быть признанъ еще существующимъ. Аналогичнымъ образомъ *Pfeiffer* [135]) нашелъ, что морскія свинки остаются еще иммунными, когда ихъ кровь уже утратила свое предупреждающее свойство.

Хотя уже нормальная человѣческая кровь обладаетъ явственнымъ антиинфекціоннымъ дѣйствіемъ противъ *тифознаго* бацилла у животныхъ, и еще гораздо сильнѣе оно, по *Pfeiffer*'у и *Kolle* [136]), во время выздоровленія. Здѣсь замѣчаются большія индивидуальныя различія, и оказывается снова, что „остающійся послѣ перенесенія тифа на цѣлые годы, часто даже на всю жизнь, иммунитетъ не зависитъ отъ содержанія въ крови готовыхъ образовавшихся специфическихъ защитительныхъ тѣлъ“ (s. 218).

Stern [137]) уже нѣсколько лѣтъ назадъ замѣтилъ, что тифозные бациллы въ кровяной сывороткѣ здоровыхъ людей содержатся гораздо хуже, чѣмъ въ сывороткѣ выздоравливающихъ, гдѣ онѣ обыкновенно образуютъ пышныя культуры. *Widal* и *Sicard* [138]) недавно подвергли пересмотру эти данныя и нашли при этомъ, что бактерицидное дѣйствіе человѣческой крови на тифозныхъ бациллахъ величина столь измѣнчивая, что изъ нея нельзя вывести никакихъ общихъ заключеній. Что касается ея склеивающаго дѣйствія, то эти изслѣдователи установили, что „это свойство, образующееся еще во время инфекціи, часто исчезаетъ со времени выздоровленія, слѣдовательно, къ тому времени, когда иммунитетъ выраженъ всего сильнѣе“.

При *дифтеріи* развитіе антитоксическаго свойства крови выздоравливающихъ, какъ выяснено изслѣдованіями *Escherich*'а и *Klemencewicz*'а [139]), *Abel*'я [140]), *Wassermann*'а [141]), *Орловскаго* [142]), *Fischl*'я и v. *Wunschheim*'а [143]), также подвержено большимъ колебаніямъ. Въ то время, какъ въ однихъ случаяхъ наблюдался значительный приростъ антитоксиновъ послѣ перенесенія дифтеріи, по другимъ можно было убѣдиться въ томъ, что кровь дѣтей, никогда не имѣвшихъ дифтерита, оказывала болѣе сильное антитоксическое дѣйствіе, чѣмъ кровяная сыворотка выздоравливающихъ.

Клѣточные процессы во время выздоровленія, именно фагоцитозъ, наблюдались при многихъ инфекціонныхъ болѣзняхъ. Я могу въ этомъ отношеніи сослаться на сильный фагоцитозъ при выздоровленіи отъ рожи [144]) и возвратнаго тифа [145]).

Въ общемъ вѣрно, что измѣненія организма, выступающія при естественной иммунизаціи, при своей большой аналогіи съ процессами при искусственномъ предохранительномъ прививаніи,

отличаются менѣе выраженной закономѣрностью и меньшимъ развитіемъ.

Къ естественно пріобрѣтенному *иммунитету* должно отнести еще получающійся *по наслѣдству*. Относительно него наукою данъ въ послѣднее время также рядъ вѣрныхъ выводовъ. Здѣсь прежде всего должны быть упомянуты опыты *Ehrlich*'а [146]), который весьма точнымъ образомъ показалъ, что *иммунитетъ переходитъ къ потомству лишь съ материнской стороны*. Искусственно иммунизированный отецъ, напротивъ, никогда не можетъ передать своего иммунитета дѣтямъ. Этотъ основный законъ хотя и оспаривался *Charrin*'омъ и *Gley* [147]), *Tizzoni* и *Centanni* [148]),—но на основаніи не выдерживающихъ критики экспериментовъ. Напротивъ, *Vaillard* [149]) и *Wernicke* [150]) вполнѣ подтвердили выводъ *Ehrlich*'а. При цѣломъ рядѣ интоксикацій и инфекцій (рицинъ, абринъ, столбнячный, дифтерійный токсины, сибирская язва, Vibrio Metschnikowii, Cholera) отецъ былъ вовсе не въ состояніи передать своего иммунитета дѣтямъ. Вмѣстѣ съ тѣмъ наслѣдственный иммунитетъ вовсе не наслѣдственный въ истинномъ смыслѣ слова. Ни живчики, ни яйцевыя клѣтки не участвуютъ въ передачѣ этого иммунитета, какъ то должно быть при дѣйствительной наслѣдственности.

По *Ehrlich*'у потомство иммунныхъ матерей имунно лишь потому, что заимствуетъ изъ кровяной жидкости материнскаго организма готовыя анти-тѣла. Онъ относитъ этотъ унаслѣдованный иммунитетъ непремѣнно къ категоріи пассивнаго иммунитета. Въ этомъ отношеніи *Vaillard* приходитъ къ другому заключенію, въ виду того, что этотъ пріобрѣтенный иммунитетъ обыкновенно продолжается много мѣсяцевъ, тогда какъ такъ называемый пассивный, обусловленный введеніемъ кровяной сыворотки иммунизированныхъ животныхъ, существуетъ только нѣсколько недѣль. *Vaillard* думаетъ поэтому о целлюлярномъ иммунитетѣ потомства, который долженъ быть объясняемъ вліяніемъ материнскихъ анти-тѣлъ во время всего періода беременности.

Въ своихъ этюдахъ о унаслѣдованномъ иммунитетѣ *Ehrlich* указалъ еще на другой важный факторъ, именно на *прямую передачу материнскихъ антитѣлъ въ молокѣ при сосаніи*. Онъ прямо показалъ своими опытами надъ мышами, происходившими не отъ иммунныхъ матерей, но вскормленныхъ иммунными самками, что, благодаря этому, молодые были иммунизированы къ рицину, абрину и столбнячному токсину. Это правило, по *Vaillard*'у, нельзя распространить на всѣ виды животныхъ, такъ какъ по его изслѣдованіямъ молоко кроликовъ и морскихъ свинокъ не передаетъ при сосаніи иммунитета.

Это интересное поле изслѣдованій дало много важныхъ ре-

зультатовъ, а въ будущемъ навѣрное будетъ еще многое достигнуто въ этомъ направленіи.

ГЛАВА XV.

Резюме.

Удивительные успѣхи, достигнутые при примѣненіи крови иммунизированныхъ животныхъ для борьбы съ инфекціонными и интоксикаціонными болѣзнями, возбудили надежду, что иммунитетъ найдетъ легкое объясненіе съ гуморально-патологической точки зрѣнія. Но вскорѣ оказалось, что различныя дѣйствія соковъ тѣла, которымъ можно было приписывать большую роль въ иммунитетѣ, при естественномъ иммунитетѣ бываютъ весьма рѣдко, а наблюдаются почти исключительно при пріобрѣтенномъ и именно искусственномъ иммунитетѣ. Послѣдовательно пришли къ тому, что стали проводить глубокую грань между естественнымъ и пріобрѣтеннымъ иммунитетомъ. Въ первомъ большую роль отвели преимущественно клѣточнымъ силамъ, какъ напр. нечувствительности живыхъ элементовъ къ ядамъ и другимъ продуктамъ микробовъ, въ то время какъ въ пріобрѣтенномъ иммунитетѣ больше вѣса хотѣли придавать гуморальнымъ дѣйствіямъ. При проведеніи этихъ воззрѣній постепенно приходили къ болѣе целлюлярно-патологическому пониманію иммунитета, причемъ должны были отвести первую роль извѣстнымъ клѣточнымъ элементамъ. Такъ, *Buchner* свою первоначально чисто гуморальную теорію иммунитета замѣнилъ новой, по которой вторженіе микробовъ въ организмъ прежде всего вызываетъ активную дѣятельность клѣтокъ, причемъ живые лейкоциты устремляются въ мѣсто опасности и тамъ выдѣляютъ свои микробицидные продукты. Въ свою очередь *Pfeiffer*, именно для пріобрѣтеннаго иммунитета, свой первоначально чисто гуморальный взглядъ измѣнилъ въ целлюлярный, такъ какъ былъ принужденъ приписать большую роль живымъ клѣткамъ, которыя должны неактивныя анти-тѣла обратить въ активныя, единственно дѣйствительныя. Разъ живые элементы, по какой бы то ни было причинѣ, не выполняютъ этой функціи, иммунитетъ, несмотря на весьма обильное количество неактивныхъ веществъ, совершенно уничтожается. При иммунитетѣ къ ядамъ должны были равнымъ образомъ принять „гистогенный иммунитетъ“ для случаевъ естественной и пріобрѣтенной нечувствительности, а чисто-гуморальное воззрѣніе ограничить лишь случаями такъ называемаго пассивнаго или „гематогеннаго“ иммунитета. Но насколько этотъ послѣдній родъ защиты отъ ядовъ, производящій только быстро преходящее дѣйствіе, дол-

женъ быть признанъ дѣйствительно чисто пассивнымъ и гематогеннымъ, мнѣнія о томъ (какъ мы видѣли въ гл. XIII), еще далеко не единогласны.

Если разсматривать явленія иммунитета съ возможно болѣе общей точки зрѣнія, то въ чувствительности живой протоплазмы отыскивается моментъ, находящій свое примѣненіе повсюду, какъ при естественномъ, такъ и при искусственнномъ иммунитетѣ по отношенію къ микробамъ и къ ядовитымъ веществамъ,—какъ у простѣйшихъ одноклѣточныхъ и многоклѣточныхъ организмовъ, такъ и у высшихъ животныхъ, включая человѣка. Тѣ же силы, которыя позволяютъ бактеріи или бродильному грибку привыкнуть къ первоначально вреднымъ для нихъ веществамъ или привлекаютъ плазмодій въ соляной или сахарный растворъ, который раньше долгое время имъ избѣгался, дѣйствуютъ и въ болѣе высокомъ организмѣ, когда онъ приспособляется къ патогеннымъ продуктамъ микробовъ. Унаслѣдованная нечувствительность къ этимъ токсинамъ, какъ и пріобрѣтенное притупленіе чувствительности, должны быть признаны хорошо доказаннымъ фактомъ. Эта способность приспособленія, вѣроятно, присуща всѣмъ клѣткамъ, какъ низшихъ, такъ и высшихъ организмовъ. Она выступаетъ при высшихъ психическихъ функціяхъ человѣка и при простѣйшихъ жизненныхъ процессахъ самыхъ низшихъ существъ При иммунитетѣ къ ядамъ, вѣроятно, въ процессѣ этомъ участвуютъ весьма различные элементы; но при современномъ состояніи нашихъ знаній они не могутъ быть охарактеризованы ближе. При иммунитетѣ къ живымъ микробамъ какъ дѣйствующія главнымъ образомъ клѣтки должны быть приняты въ разсчетъ фагоциты. Они завладѣваютъ живыми и вирулентными микробами и препятствуютъ имъ въ ихъ патогенномъ дѣйствіи или совершенно ихъ умерщвляютъ, при чемъ дѣлаютъ ихъ совершенно безвредными. Весьма вѣроятно, что фагоциты относятся не индифферентно къ ядовитымъ веществамъ (въ пользу чего существуетъ уже много указаній), но въ настоящее время невозможно опредѣлить эту роль ближе. Само собою разумѣется, что въ своей борьбѣ съ возбудителями болѣзни фагоциты пользуются всѣми второстепенными вліяніями, которыя могутъ оказать имъ въ ней помощь, какъ повышенная лихорадочная температура или какія-нибудь вредныя для микробовъ воздѣйствія. Такіе вспомогательные моменты наблюдаются чаще всего при искусственно-пріобрѣтенномъ иммунитетѣ, гдѣ, однако, нельзя смотрѣть на нихъ, какъ на неизбѣжно необходимыя предварительныя условія. Изслѣдованныя выше подробно дѣйствія соковъ тѣла—при пріобрѣтенномъ иммунитетѣ частое явленіе, однако эти моменты могутъ отсутствовать, а иммунитетъ, несмотря на то, остается.

Часто хотѣли видѣть что-то совершенно телеологическое и потому мистическое въ принятіи особаго механизма, охраняющаго животный организмъ отъ его враговъ. Однако легко видѣть, что образованіе его легко понятно съ чисто-механической точки зрѣнія. Фагоцитарная реакція съ сопровождающими ее явленіями, каково напр. воспитаніе, выработалась совершенно постепенно въ борьбѣ за существованіе. Животныя, имѣвшія наилучшихъ фагоцитовъ, переживали въ этой борьбѣ, тогда какъ обладавшія лишь слабыми фагоцитами, необходимо должны были погибнуть. Преимущества этихъ клѣтокъ должны были, по общему закону наслѣдственности, передаваться потомству уцѣлѣвшихъ животныхъ. Именно на дѣятельности фагоцитовъ, которая часто оказывается недостаточной по отношенію къ патогеннымъ микробамъ, можно всего лучше видѣть отсутствіе всякаго предопредѣленія. Въ то время какъ многіе органы уже довели до извѣстнаго конца свою эволюцію, мы видимъ механизмъ фагоцитоза постоянно идущимъ впередъ, такъ какъ инфекціонныя болѣзни еще столь часто причиняютъ преждевременную смерть. Здѣсь естественный подборъ дѣйствуетъ еще повседневно.

Явленія чувствительности суть господствующія среди выступающихъ при иммунитетѣ функціяхъ. Живыя клѣтки, руководимыя своею чувствительностью, приближаются къ патогеннымъ микробамъ или бѣгутъ отъ нихъ; захватываютъ ихъ внутрь себя или оставляютъ на свободѣ. Но этимъ еще не исчерпываются ихъ проявленія. Сюда присоединяются еще внутриклѣточные процессы, какъ умерщвленіе микробовъ, ихъ пропитываніе минеральными веществами (желѣзо и фосфорнокислая известь при борьбѣ фагоцитовъ съ туберкулезными бациллами), ихъ перевариваніе и т. д. Сложная игра этихъ біологическихъ и химическихъ функцій живыхъ клѣтокъ даетъ въ общемъ результатѣ поразительныя явленія иммунитета. Однако нельзя упускать изъ виду, что ученіе объ иммунитетѣ, какъ его можно формулировать въ настоящую минуту, еще далеко не исчерпываетъ проблемы.

Могу закончить этотъ общій обзоръ словами великаго учителя сэра *Джозефа Листера* [151]), который въ рѣчи передъ Британской Ассоціаціей въ Ливерпулѣ въ 1896 г. сказалъ, „по его мнѣнію, „великая истина, что фагоцитозъ составляетъ главное средство защиты живыхъ организмовъ отъ вторженія ихъ микроскопическихъ враговъ, дѣйствительно доказана“. Онъ замѣтилъ при этомъ, что такіе общіе, повидимому, теоретическіе выводы могутъ пригодиться и въ практической дѣятельности врача.

Перевелъ съ нѣмецкаго **Н. Алексѣевъ**.

Примѣчанія къ отдѣлу первому.

[1]) *Richet et Héricourt.* Compt. rend. d. l'Acad. d. sciences (1888) 107 U. 748.

[2]) *Behring u. Kitasato.* Dtsch. med. Wochenschr. (1890) 1113.

[3]) *Trambusti.* Lo Sperimentale (1892) 29, реф. у Baumgarten. Jahresber. f. 1892. 490.

[4]) *Kossiakoff.* Ann. de l'Inst. Past. (1887) 1 p. 465.

[5]) *Nuttall.* Zeitschr. f. Hygiene (1888) 4. Bd. 390.

[6]) *Hafkin.* Ann. de l'Inst. Past. (1890) 375.

[7]) Самая обширная работа о приспособленіи бактерій къ высокимъ и низкимъ температурамъ принадлежитъ *Dieudonné* въ Arbeiten a. d. K. Gesundheitsamte (1894) 9. Bd. 492.

[8]) *Effront.* Moniteur Scientifique du Dr. Quesneville (1890) 449, 790; (1891 254, 1137; (1892) 81, (1894); 561, 743.

[9]) *Hafkin.* Ann. de l'Inst. Past. (1890) 369.

[10]) *Stahl.* Bot. Ztg. (1884) 163

Примѣчанія къ отдѣлу второму.

[1]) *Roux et Yersin.* Ann. de l'inst. Past. (1888) 645.

[2]) *Schimmelbusch.* Ueber grünen Eiter, Samml. klin. Vortr. № 62, Leipzig 1893.

[3]) *Charrin.* Semaine médicale (1896).

[4]) *Bouchard et Charrin.* Compt. rend. de l'Acad. d. sciences (1892), 2 partie 1226.

[5]) *Vaillard.* Ann. de l'Inst. Past. (1891) 24, (1892) 385.

[6]) *Raulin.* Ann. des sciences naturelles (1870).

[7]) *Traube* и *Gescheidlen.* Jahresber. d. Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur (1874).

[8]) *Fodor.* Dtsch. med. Wochenschr. (1886) 617.

[9]) *Fodor.* Dtsch. med. Wochenschr. (1887) 745.

[10]) *Nuttall.* Zeitschr. f. Hyg. (1888) 4. Bd. 382.

[11]) *Flügge.* ibid. 223.

[12]) *Behring.* Centralbl. f. klin. Med. (1888) № 38.

[13]) *Büchner.* Centralbl. f. Bakt. (1889) 5. Bd. 817, (1889) 6. Bd. 1 и 561. (1890) 8. Bd. 65; Arch. f. Hyg. (1890) 10. Bd. (1893) 17. Bd.; Fortschr. d. Med. (1892). Münch. med. Wochenschr. (1891 и 1894).

[14]) *Lubarsch*. Centralbl. f. Bakt. (1889) 6. Bd. 529 и 1481; Zeitschr. f. klin Med. (1891) 18 и 19. Bd.

[15]) *Behring*. Zeitschr. f. Hyg. (1890) 9. Bd. 466.

[16]) *Hankin*. Centralbl. f. Bakt. (1891) 9. Bd. 1.

[17]) *Roux et Metschnikoff*. Ann. de l'Inst. Past. (1891) 479.

[18]) *Ogata u. Jasuhara*. Centralbl. f. Bakt. (1891) Bd. 1.

[19]) *Behring*. Zeitschr. f. Hyg. (1890) 10 Bd.

[20]) Ann. de l'Jnst. Past. (1887) 1 p. 43.

[21]) Cp. *Denys et Kaisin*. La Cellule (1893) 9 p. 337.

[22]) *Fahrenholtz*. Beitr. z. Kritik. d. Phagocytentheorie, Königsberg. 1889.

[23]) *Petruschky*. Ziegler's Beitr. z. path. Anat. 3. Bd. 357.

[24]) *Pekelharing*. Semaine médicale (1892) 503.

[25]) *R. Pfeiffer*. Virchow's Archiv. (1888) 114. Bd. 474; Ann. de l'inst. Past (1887) 326.

[26]) *Trapeznikoff*. Ann. de l'inst. Past. (1891) 362.

[27]) *Sanarelli*. ibid. (1893) 820.

[28]) См. работу автора въ Journal of. Pathology and Bacteriology (1891) 1.

[29]) *Stern*. Zeitschr. f. klin. Med. (1891) 18 Bd.

[30]) *Wurtz et Lermoyez*. C. r. de la Soc. de Biol. (1890) 20, (1893) 756.

[31]) *Sanarelli*. Atti della R. Academia dei Fisiocritici, Siena, 1891; Centralbl. Bact. (1891) 10. Bd. 817.

[32]) *Huguenschmidt*, A nn. de l'Inst. Past. (1896) 545.

[33]) *Stern*. Centralbl. f. allg. Path. (1894) 5. Bd. 212.

[34]) *Frank*. Въ Lubarsch, u. Ostertag. Ergebn. d. allg. Path. etc. (1895) 1. Afbt. 834.

[35]) *Behring*. Centralbl. f. Bact. (1892) 12. Bd. 80.

[36]) Ст. „Immunität" въ Real-Encyklopödie der gesammten Heilkunde, 3 Aufl. 1896.

[37]) *Kruse* въ Flügge. Die Mikroorganismen, 3 Aufl. (1896) 1. Bd. 399.

[38]) *Bonaduce*. Ziegler's Beitr. z. path. Anat. (1893) 12. Bd. 353.

[39]) *Sanarelli*. Ann. de l'inst. Past. (1889) 670.

[40]) *Hankin*. Centralbl. f. Bact. (1892) 12. Bd. 777 и 809, (1893) 14. Bd. 852.

[41]) *Kanthack and Hardy*. Proceed. of. the R. S. of London (1892) 52. Bd. 267 и Phil. Trans. (1894) 185. Bd. 279.

[42]) *Mesnil*. Ann. de l'Jnst. Past. (1895) 301.

[43]) *Denys et Leclef*. La Cellule (1894) 10 p. 1.

[44]) *Navet*. ibid. 221.

[45]) *Buchner*. Münch. med. Wochenschr. (1894) № 38.

[46]) *Hahn*. Arch. f. Hyg. (1895) 25. Bd. 138.

[47]) *Bordet*. Ann. de l'Jnst. Past. (1895) 466.

[48]) Ср., напр., *Weigert*. Dtsch. med. Wochenschr. (1896) № 40.

[49]) *Buchner*. Münch. med. Wochenschr (1894) № 38.

[50]) *Hahn*. Arch. f. Hyg. (1895) 25. Bd. 138.

[51]) *Hahn*. Berl. klin. Wochenschr. (1896) 864.

[52]) *Kruse* въ Flügge. Mikroorganismen. 3 Aufl. (1896) 1. Bd. 405.

[53]) *Hess*. Untersuchungen zur Phagocytenlehre, Virchow's. Arch. (1887) 109. Bd. 378.

[54]) *Denys et Havet*. Sur la part des leucocytes dans le pouvoir bactéricide du sang de chien. La Cellule (1894) 10 p. 7.

[55]) *Hess*. Virchow's. Arch. (1887) 367.

[56]) *Olga Metschnikoff*. Ann. de l'Inst. Past. (1891) 152.

[57]) *R. Pfeiffer*. Zeitschr. f. Hyg. (1894) 18. Bd. 1.

[58]) Cp. *Metschnikoff*. Ann. de l'inst. Past. (1895) 444.

[59]) *R. Pfeiffer* и *Kolle*. Zeitschr. f. Hyg. (1896) 21. Bd. 208.

[60]) *Metschnikoff*. Virchow's. Arch. (1888) 113. Bd. 365.—*Trapcznikoff*. Ae pnn. l'inst. Past. (1891) 362.—*Weyl*. Zeitschr. f. Hyg. (1891) 11. Bd. 381.

[61]) *Lesson*. Ann. de l'Inst. Past. (1895) 179.

[62]) *Ruffer*. Ann. de l'Inst. Past. (1891) 673.

[63]) *Vaillard et Vincent*. ibid. 34.

[64]) Semaine médicale (1892) 469.

[65]) *A. Kossel*. Archiv f. Phys. (1893) 164.

[66]) Ср. работы автора въ Arbeiten d. zool. Inst. zu Wien (1883) 5. Bd. 159; Fortschr. d. Med. (1884) № 17; Virchow's, Arch. (1884) 97. Bd. 502.

[67]) *Leber*. Fortschritte der Medizin. (1888).

[68]) *Massart et Ch. Bordet*. Journal publié par. la Soc. R. d. sc. médic. et natur. Bruxelles (1890) 5-ème partie.

[69]) Ср. *J. Bordet*. Ann. de l'inst. Past. (1896) 105.

[70]) Ann. de l'inst. Past. (1896) 105.

[71]) *Pasteur et Joubert*. Bulletin de l'Academie de Médicine de Paris (1878) 440.

[72]) *Wagner*. Le charbon des poules, Ann. de l'Inst. Past. (1890) 570.—*Lazarus* и *Weyl*. Ueber die Immunitat der Hühne rgegen. Milzbrand, Berl. klin. .Wochenschr (1892) № 45.

[73]) См. объ этомъ ядѣ, Ann. de l'Inst. Past. (1896) 257.

[74]) *Calmette*. Le venin des serpents, Paris (1896) 43.

[75]) *Bourne*. Proceedings of the R. Society (1887) 17.

[76]) Ср. *Vaillard*. C. r. de la Soc. de Biol. (1891) 464. — *Courmont* et *Doyon*, ibid. (1893) 841.

[77]) *Vaillard*. Ann. de l'inst. Past. (1892) 230.

[78]) *Kuprianow*. Centralbl. f. Bakt. (1894) 16. Bd. 415.

[79]) *Behring*. Artikel Immunität, Eulenburg's Real-Encyklopädie. 3 Aufl. (1896).

Примѣчанія къ отдѣлу третьему.

[1]) *Pasteur*. Compt. rend. de l'Acad. d. sc. (1880) 90· r. 245.

[2]) *Pasteur*. Compt. rend. de l'Acad. d. sc. (1877) 85. r. 107.

[3]) *Emmerich*. Archiv für Hygiene 6 r. 442. Далѣе: *Paulovsky* Virchovs Arch, (1887) 108 r. 494; *Bouchard*. Comqt. rend. de l'Acad. d. sc. (1888) апрѣль; *Buchner*, Berl. klin. Wochenschr. (1890) № 18; *Blagovestchensky*. Ann. de l'Inst. Past. (1890) 689; *Dungern*. Zeitschr. Hyg. (1894) 18 r. 177.

[4]) *Klein*. Centralbl f. Bakt. (1893) 13 r. 326.

[5]) *Wooldridge*. Arch. f. Anat. u. Phys. (1888). Далѣе. *Wright*. Brit Med. Journ. (1891) сент.

[6]) *Gramatchikoff*. Ann. de l'Inst. Past. (1893) 812.

[7]) Issaeff. Zeitschr. f. Hyg. (1884) 16 r. 287.

[8]) *Funk*. Journal publié p. la Soc. R. d. sc. méd. Bruxelles (1894) № 48.

[9]) *I. Bordet*. Ann. de l' Inst. Past. (1897) февраль.

[10]) *Durham*. Some points in the mechanism of reaction to peritoneal infections London, 1896.

[31]) *Cieralini* Ann. l'Inst. de Past·. (1897).

[12]) Compt· rend. d. l'Ac. d. sc. (1880) 91 r. 673, 697; 1881) 92 r. 429, 662, 666. 1378; 1882) 95 r. (1250; (1883) 96 r. 979; (1883) 97 r. 1163.

[13]) *Salmon a Smith*. Proceed. of the Biol. Soc. of Washington (1886) 3 r; 22 февр.; Centr. f. Bast. (1887) 2 r. 543.

[14]) *Charrin*. Compt. rend de l'Ac. d. sc. (1887) 105 r· 758.

[15]) *Roux et Chamberland* Ann. de l'inst Past. (1887) 551; (1888) 49.

[16]) *Pasteur*. Compt. rend. de. l'Ac. d. sc. (1885) 101 r. 765; (1886) 102 r. 495 835.

[17]) *Chaveau*. Compt. rend. d. l'Ac. d. sc. (1880) 90 r. 28 іюнь; 91 r. 19 іюль (1888) 106 r. февр.; Ann. d. l'Inst. (1888) 66.

[18]) *Behring u Nissen*. Zeitsch. f. Hyg, (1890) 8 r. 412.

[19]) Ann. d. l'Inst Past. (1892) 289.

[20]) *Roger*. Compt. rend. de la Soc. de Biol. (1890) 573.

[21]) *Metschnicoff*. Ann. de l'Inst. Past. (1892) 289.

[22]) *Wassermann*. Zeitschr. f. Hyg. (1896) 22 r. 262.

[23]) *Voges*. Ibid. 23 r. 149.

[24]) *J. Bordet*. Ann. de l'Inst. Pasteur. (1895) 462.

[25]) *Bouchard*. Essai d'une théorie de l'infection, Berlin 1897. Les microbes pathogenes, Paris 1892.

[26]) *R. Pfeiffer*. Резюме въ Dtsch. med. Wochenschr. (1896) №№ 7 и 8.

[27]) *Issaeff*. Zeitschr. f. Hyg. (1894) 17 r. 355.

[28]) *Pfeiffer u Kolle*. ibid. (1896) 21 r. 220.

[29]) *Wassermann*. ibid, (1896) 22 r. 284.

[30]) *Voges*. ibid. (1896) 23 r. 227.

[31]) *Metschnikoff*. Ann. d. l'Inst Past. (1891) 5 r, 465.

[32]) онъ же, ibid (1895) 9 r. 433.

[33]) *Mesnil*. ibid. (1896) 10 r. 376.

[34]) *Gruber*. Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1896, 226.

[35]) *Metschnikoff*. Ann. de l'Inst. Past. (1897) 1 r. 42.

[36]) *Charrin*. Compt. rend. de la Soc. de Biol. (1889—1891).

[37]) *Roger*. ibid. Revue génér. d. sciences (1891) 4 10.

[38]) *Metchnikoff*. Ann. de l'Inst. Past. (1892) 297.

[39]) *Sanarelli*. ibid. (1893) 225.

[40]) *Issaeff*. ibid. (1893) 260.

[41]) *Roger*. Compt. rend. de la Soc. de Biol. (1890); Revue gén. des sciences (1891); Des applications des sérums sanguins au traitement des maladies. Nancy 1896, 126 Presse Médicale (1895).

[42]) *Charrin*. Revue gén. des sciences (1896) 411.

[43]) La Cellule (1895) 11 r. 177.

[44]) Compt. rend. de la Soc. de Biol. (1889) 667.

[45]) *Metshnicoff*. Ann. de l'Inst. Past. (1891) 473, 474.

[46]) онъ же. ibid. (1892) 295.

[47]) *Issaeff* ibid. (1893) 269.

[48]) *J. Bordet* ibid. (1895) 496.

[49]) *Gruber u. Durham*. Münch. med. Wochenschr. (1896) № 9; Wien. klin Wochenschr. (1896) №№ 11 и 12. *Durham* Journ. of Pathology a. Bact. (1896) іюль. 13.

[50]) *R. Pfeiffer u. Kolle* Centralbl. f. Bact. (1897) 20 r. 132.

[51]) *J. Bordet*. Ann. de l'Inst. Past. (1896) 193.

[52]) *Roger*. Revue gén. des sciences (1896) 775 и фиг. 2.

[53]) *Voges*. Zeitschr. f. Hyg. (1896) 22 ч. 531.

[54]) *Sawtschenko*. Ann. de l'Inst. Past. (1897).

[55]) *Vidal*. Presse médicale (1896) 27 іюня, 8 августа: *Vidal et Sicard*, Presse méd. (1896) 30 сент.

[56]) *Breuer*. Berl. klin. Wochenschr. (1896) 1039.

[57]) *Richet et Héricourt*. Compt. rend. de l'Ac. d. Sc. (1888) 107 r. 750.

[58]) *Metschnikoff* Ann. de l'inst. Past. (1892) 299.

[59]) *Sanarelli*. ibid. (1893) 239.

[60]) *Issaeff* ibid. (1893) 277.

[61]) *Pfeiffer. u. Wassermann* Zeitschr. f. Hyg. (1893) 14 г. 46.
[62]) *Klemperer.* Berl. klin. Wochenschr. (1892) 969, 1265.
[63]) *Issaeff.* Zeitschr. f. Hyg. (1894) 16 г. 294.
[64]) *Pfeiffer u. Kolle.* Dtsch. med. Wochenschr. (1896) 736.
[65]) *Voges.* Zeitschr. f. Hyg. (1896) 23 г. 222.
[66]) *Dunbar.* ibid. (1896) 21 ч. 351.
[67]) *Sobernheim.* Hyg. Rundschau (1894) №№ 3 и 4.
[68]) *R. Pfeiffer.* Zeitschr. f. Hyg. (1895) 19 г. 82.
[69]) *J. Bordet.* Ann. de l'inst. Past. (1895) 504, (1896) 214.
[70]) *Denys.* La Cellule (1895) 11 г. 208.
[71]) *Denys et Marchand.* Bullet. de l'Ac. de méd. de Belgique (1896).
[72]) *R. Pfeiffer u. Kolle* Centralbl. f. Bact. (1896) 20 ч. 129.
[73]) *Metschnikoff.* Virchow's Archiv. (1884) 97 г.
[74]) *de Bary.* Vorlesungen über Bakterien. (1884).
[75]) Ann. de l'Inst. Past. (1891) 471.
[76]) *Sawtschenko.* ibid. (1897).
[77]) *Sanarelli* ibid (1893) 248—251.
[78]) *Cantacuzène* Recherches sur le mode de destruction du vibr. choler. Paris. 1894.
[79]) *Issaeff.* Zeitschr. f. Hyg. (1894) 17 г. 355.
[80]) *Pfeiffer u. Kolle* Zeitschr. f. Hyg. (1896) 21 г. 220.
[81]) *Mesnil.* Ann. de l'Inst. Past. (1896) 369.
[82]) *Gabritschewsky.* ibid. (1890) 346.
[83]) *Denys et Jeclet.* La Cellule (1895) 11 г. 198 и сл.
[84]) *Denys et Marchand.* Bullet. de l'Ac. de méd. de Belgique (1896) 4.
[85]) *van de Velde.* La Cellule (1894) 10 г. 403.
[86]) *Denys* ibid. 11 ч. 359. Далѣе *van de Valde* Ann. de l'Inst. Past. (1896) 580.
[87]) *Gamaleïa et Charrid.* Compt. rend. de la Soc. de Biol. (1890) 294.
[88]) *Selander,* Ann. de l'Inst. Past. (1890) 564.
[89]) *Behring.* Gesammelte Abhandlungen (1893) 2 г. 305.
[90]) Ann. de l'Inst. Past. (1896) 257.
[91]) Dtsch. med. Wochenschr. (1895) № 29.
[92]) *Wassermann* Zeitschr. f. Hyg. (1896) 22 ч. 263.
[93]) *Roux et Yersin.* Ann. de l'Inst. Past. (1888) 642, (1889) 273.
[94]) *Brieger u. Fränkel.* Berl. klin. Wochenschr. (1890) № 11.
[95]) *Kund-Faber* ibid. (1890) № 31.
[96]) *Kitasato.* Zeitschr. f. Hyg. (1891) 10 г. 267.
[97]) *Fränkel.* Berl. klin. Wochenschr. (1890) № 48.
[98]) *Behring.* Dtsch. med. Wochenschr. (1890) № 49.
[99]) *Vaillard.* Ann. de l'Inst. (1892) 228.
[100]) *R. Koch.* Dtsch. med. Wochenschr. (1890) № 46, (1891) № 3.
[101]) *Ehrlich.* ibid (1891) 976, 1218.
[102]) *Calmette.* Compt. rend. de la Soc. de Biol. (1894) 120, 204; Ann. de l'Inst. Past. (1894) 275, (1895) 225.
[103]) *Physalix et Bertrand.* Compt. rend. de la Soc. de Biol. (1894) 111, 124.
[104]) *Fraser.* British. med. Journ. (1895).
[105]) *Ransom* Dtsch. med. Wochenschr. (1895) 457.
[106]) *Vaillard* Compt. rend. de la Soc. de Biol. (1894) 464.
[107]) *Roux et Vaillard.* Ann. de l'Inst. Past. (1893) 64.
[108]) *Behring* Dtsch. med. Woch. (1893) 1253. *Wladimiroff* Zeitschr. f. Hyg. (1893) 15 г. 405.
[109]) *Behring.* Immunität въ Real-Encyklopädie von Eulenburg., 1896.

[110]) *Calmette et Deléarde.* ann. de l'Inst. Past. 1896.
[111]) *Мечниковъ.* Русск. Архивъ патологіи (1896) январь, 111.
[112]) *Chatenay.* Les réactions leucocytaires. Paris, 1894.
[113]) *Klemperer.* Arch. f. experiment. Pathol. (1893) 31 r. 371.
[114]) *Roux et Waillard.* Ann. de l'Inst. Past. (1893) 79.
[115]) *Buchner.* Berl. klin. Woch. (1894) № 4; Münch. med. Woch. (1893) 79.
[116]) *Behring.* Infection u. Desinfection· Leipzig 1894, 248.
[117]) *Knorr* Exper. Untersuch. üb. d. Grenzen d. Heilungsmöglichkeit d. Tetanus Marburg, 1895, 21.
[118]) *Roux.* Ann. de l'Inst. Past. (1894) 722.
[119]) *Calmette* ibid. (1895) 225.
[120]) *Wassermann.* Zeitschr. f. Hyg. (1896) 22 r. 311.
[121]) *R. Pfeiffer.* Zeitschr. f. Hyg. (1895) 20 r. 210.
[122]) *Freund, Grosz* u. *Zellinek.* Centrbl. f. innere Med. (1895) 913, 937.
[123]) *Kondratieff.* Archiv f. experim. Pathol. (1896) 37 r. 191.
[124]) *Calmette et Deléarde* Ann. de l'Inst. Past. (1896).
[125]) *Roux.* ibid. (1894) 726.
[126]) *Calmette.* ibid. (1895) 225.
[127]) *Calmette.* Le venin des serpents. Paris, 1896, 68.
[128]) *Ehlich* Приведено у *Pfeiffer'a*, Zeitschr. f. Hyg. (1895) 19 r. 90.
[129]) *Lazarus* Berl. klin. Wochenschr. (1892) № 43.
[130]) *Lazarus.* ibid. (1893) № 51.
[131]) *Wassermann.* Zeitschr. f. Hyg. (1893) 14 r. 42.
[132]) *Issaeff.* ibid. (1894) 16 r. 308.
[133]) *Metschnikoff.* Ann. de l'Inst. Past. (1893) 418, (1894) 260.
[134]) *Sobernheim.* Hyd. Rundschau. (1895) № 4.
[135]) *R. Pfeiffer.* Zeitschr. f. Hyg. (1894) 16 r. 284.
[136]) *R. Pfeiffer u. Kolle.* ibid. (1896) 21 r. 213.
[137]) *Stern.* Dtsch. med. Wochenschr. (1892) 827.
[138]) *Vidal et Sicard.* La Presse Médicale (1896) 10 окт.
[139]) *Escherisch u. Klemencewicz.* Centralbl. f. Bakt. (1893) 13 r. 153.
[140]) *Apel.* Dtsch. med. Wochenschr. (1894) №№ 48 и 50.
[141]) *Wassermann.* Zeitschr. f. Hig. (1895) 19 r. 408.
[142]) *Orlowski.* Dtsch. med. Woch. (1895) 400.
[143]) *Fischl u. v. Wunschheim.* Prag. med. Woch. (1895).
[144]) *Metschnikoff.* Virchow's Archiv (1887) 107 r. 203.
[145]) Онъ же. ibid. 109 r. 176.
[146]) *Ehrlich.* Zeitschr. f. Hyg. (1892) 12 r. 183.—*Brieger u. Ehrlich* Dtsch. med. Woch. (1892) 393; *Ehrlich* u. *Hübener* ibid. (1894) 18 r. 57.
[147]) *Charrin et Gley.* Compt. rend. de l'Ac. d. sc. (1893) 117 r. 655; *Charrin* Rev. gen. d. sc. (1896) 1.
[148]) *Fizzoni u. Centanni.* Centralbl. f. Bakt. (1893) 13 r. 81; Dtsch. med. Woch. (1892) 394.
[149]) *Vaillard.* Ann. de l'Inst. Past. (1896) 65.
[150]) *Wernicke.* Ueber die Vererbung der künstlicherzeugten Diphterie-Immunität, Berlin. 1895.
[151]) *Lister.* Revue scientifique (1896) 493.