616.093.1
Г-18
ФАХ

616.093.1 Гамалея Н.Ф.
Г 18

Основы Иммунологии

1928

ПОСОБИЯ ДЛЯ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

616.09
Г-18

Н. Ф. ГАМАЛЕЯ

ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ

УЧЕНИЕ О НЕВОСПРИИМЧИВОСТИ И О ВАКЦИНАЦИИ

1954 р.
Перевірено 1963 р.
8982
8982

Допущено Научно-педагогической секцией Государственного ученого совета

Республіканська
Наукова Медична
Бібліотека

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МОСКВА 1928 ЛЕНИНГРАД

616.02
616.092.1
615.37

Н, 50. Гиз № 23043/л.
Ленинградский Областлит № 197.
21 л. Тираж 3000.

ОТ АВТОРА.

Со времени великих открытий Пастера — аттенуации вирусов, искусственных вакцин и предохранительных прививок — учение об иммунитете привлекло к себе особенное внимание и исключительный интерес исследователей. Классические труды Мечникова расширили границы этого учения, установив его связь с вопросами воспаления, атрофии и старости. Открытие и изучение антител обнаружили в явлениях иммунитета присутствие основных свойств живых существ — приспособляемости и специфичности. Иммунология сделалась, таким образом, важной составной частью биологии, переросши свое первоначальное значение — изучения невосприимчивости к заразе. Вместе с тем, необычайно разросся подлежащий ее ведению материал, далеко превосходящий силы единичного исследователя.

Тем не менее лежащие в основе иммунологии принципы доступнее всего для изучения в вопросах, относящихся к инфекциям. Они исчерпываются двумя важнейшими проблемами: чем характеризуется иммунитет и, затем, как он приобретается. Последующее изложение посвящено этим двум проблемам, т. е. учению об иммунитете и об иммунизации. Особенно близки автору вопросы иммунизации: с 1885 года он изучал предохранительные прививки бешенства, сибирской язвы, куриной холеры, холерного и мечниковского вибриона, оспы, сыпного тифа, туберкулеза. Поэтому особенно ценной является возможность изложить эти работы в связи с общим учением об иммунитете.

Выражаю свою признательность А. А. Григорович, сделавшей к настоящей книге рисунки, и Е. Н. Чаплыгиной, составившей подробный алфавитный указатель.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ.

ВОЗНИКНОВЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ИММУНОЛОГИИ.

стр.

Глава 1. ОТ ДЖЕННЕРА ДО ПАСТЕРА 17

Возникновение представления об иммунитете. Мысли о предрасположении к заболеванию. Сравнение со значением почвы для произрастания растений. Неповторяемость некоторых болезней. Прежнее распространение оспы. Ее неповторяемость. Искусственное заражение оспой. Вариолация. Ее опасность. Коровья оспа. Сведения о ее предохранительном по отношению к оспе действии. Открытие Дженнера. Подражатели Дженнеру. Овинация. Предохранительные прививки перипневмонии. Сифилизация. Влияние подражателей Дженнера на Пастера. Находка аттенуированных бактерий. Прививки от куриной холеры. Сибиреязвенные прививки. Прививки от краснухи свиней. Установление относительности понятия о ядовитости бактерий. Обозначение предохранительных прививок вакцинацией. Двоякое значение слов «вакцинация» и «вакцина». Изучение бешенства и его трудности. Вакцинация укушенных. Возбуждение интереса к вопросам иммунитета. Объяснение его механизма Пастером. Теория истощения. Теория мешающих веществ. Опыты Шово. Теория и опыты Туссена. Открытие растворимых вакцин. Виталистический взгляд Пастера на вакцинацию. Появление исчерпывающей теории иммунигета.

Глава 2. ФАГОЦИТИЗМ И ГУМОРАЛЬНАЯ ТЕОРИЯ 30

Эмбриологические исследования Мечникова. Значение внутриклеточного пищеварения в биологических процессах. Амебовидные клетки мезодермального происхождения — фагоциты и их роль при инфекциях. Борьба против фагоцитизма. Установление бактерицидности крови. Основная работа Неталля. Появление различных антител в крови вакцинированных животных. Антитоксины и их лечебное действие. Открытие Рише и Эрикуром основного свойства крови вакцинированных животных — антиинфекционного. Биологическое значение открытия антител. Отношение этого открытия к фагоцитизму. Победоносная критика Мечниковым гуморальной теории. Его выводы. Значение чувствительности лейкоцитов. Хемотаксис. Критика фагоцитизма. Неавтономность лейкоцитов. Опсонины. Предрасполагающие к инфекции вещества. Противовоспалительное действие гипертонических растворов соли. Предрасполагающие вещества выделяются

стр.

бактериями. Значение отека и капсул бактерий. Животные бациллы. Эктоплазма бактерий. Выделение защитного студенистого вещества в питательную среду. Аггрессины. Ядовитость плевритического экссудата. Вирулины. Гаптены и остаточные антигены. Заключение о роли фагоцитов. Дальнейшее сосредоточение интереса на гуморальных свойствах.

Глава 3. СПЕЦИФИЧНОСТЬ АНТИТЕЛ 44

Основное значение специфичности для иммунитета и для всех биологических явлений. Связь иммунологической специфичности с биологической. Родство человека с обезьянами. Генетическая связь растительных видов. Изоагглютинины у четырех классов людей. Индивидуальная специфичность. Химическая основа специфичности. Связь ее с протеинами. Сложность последних. Примеры зависимости специфичности от состава белков. Отдельные радикалы как носители специфичности. Групповая специфичность. Искусственное изменение специфичности. Гетерогенный антиген. Комплексные антигены. Неспецифические реакции. Их объяснение. Неспецифические деятели, усиливающие выработку специфических антител. Небелковые антигены. Летучие вакцины. Гаптены. Остаточные антигены. Пневмококковые углеводы. Теории происхождения антител. Предположение Бухнера об антитоксине как видоизмененном токсине. Возражения против этой теории. Их критика. Антитела как продукты внутренней секреции.

Глава 4. ТЕОРИЯ БОКОВЫХ ЦЕПЕЙ И ЕЕ КРИТИКА 53

Воззрения Эрлиха на иммунитет как на один из видов питания. Ассимиляция питательных веществ посредством рецепторов клеточек. Строение клеточки из центрального ядра и боковых цепей или рецепторов. Специфическая связь антигена с рецептором. Избыточная регенерация. Выбрасывание рецепторов в кровь. Три вида рецепторов или гаптинов. Вакцины — видоизмененные токсины. Различное действие трех видов рецепторов на антигены. Комплемент или алексин. Амбоцепторы или иммунные тела. Открытие явления поглощения комплемента — реакция Борде-Женгу. Ее многочисленные применения. Характер реакции антитела с антигеном. Химическая теория Эрлиха. Химическая теория Аррениуса и Мадсена. Теория адсорпции Борде. Биологическое значение адсорпции. Адсорпционные изотермы. Схема сенсибилизации по Борде. Затруднительность объяснения специфичности для адсорпционной теории. Две фазы в реакции антитела с антигеном. Вопрос о множественности или единстве антител. Доводы Цинссера в пользу единства. Факты, доказывающие это единство. Критика Эрлиховского объяснения специфичности антител. Теории Настюкова и Коссовица. Теория Меца. Значение конглютинина бычьей крови. Бактериолизины. Переносный лизис бактерий. Приготовление Здравосмысловым антител в пробирке. Объяснение специфичности Ландштейнером и закон Ле Шателье. Объяснение избыточного образования антител действием киназы. Место образования антител — ретикуло-эндотелиальная система.

стр.

Глава 5. АНАФИЛАКСИЯ 72

Параллелизм между выработкой антител и иммунитетом. Противоречащие этому факты. Открытие Ш. Рише. Анафилаксия. Феномен Артюса. Сывороточная болезнь. Аллергия. Антитела при анафилаксии. Различия между анафилаксинами и преципитинами. Неполные анафилактогены. Анафилаксия свинок. Изучение при ее помощи соотношения между химическим составом и специфичностью. Видовая и структурная специфичность. Сложные комплексные антигены. Гетерогенный антиген Форссмана. Гаптены Ландштейнера. Идиосинкразии. Пассивная анафилаксия. Особенности анафилактического шока у разных видов животных. Их основное единство. Локализация шока. Опыты с вырезанной маткой. Механизм анафилаксии. Коллоидные теории. Теория анафилатоксина. Исследования Вогана. Работы Фридбергера. Их критика. Теория антифермента. Гистамин, его свойства и происхождение. Его участие в явлениях анафилаксии. Бактерийная анафилаксия. Чувствительность к туберкулину и ее отношение к анафилаксии. Остаточные антигены Цинссера. Работы с анафилатоксином бактерий Фридбергера и с расщеплением бактерий Вогана. Протеиновые яды. Альбуминовые болезни. Различная локализация чуждых протеинов в организме. Единство антител для всех реакций иммунитета и анафилаксии. Сенсибилизация токсинами. Повышенная чувствительность больных клеточек. Антианафилаксия. Ее практическое значение.

Глава 6. ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ИММУНИЗАЦИЯ 101

Инкубация или созревание иммунитета при вакцинациях. Продолжительность этой инкубации. Объяснения ее необходимости. Лечение инфекций серотерапией. Происхождение вакцинотерапии. Антагонизм бактерий. Опыты с бактерией синего гноя и другими. Туберкулин. Бактериотерапия. Работы Райта. Опсонины. Критерий клинической успешности. Протеинотерапия. Специфическая и неспецифическая терапия. Природа вакцинирующих веществ. Вакцинамины. Предрасполагающие вещества. Работы прежних исследователей. Значение веществ в отеках, в капсулах и в эктоплазме бактерий. Исследования Эвери с сотрудниками о полисахаридах пневмококков. Их реакция с антителами и их отношение к патогенности. Неполные, остаточные антигены и гаптены. Исследования Баха и его сотрудников о вакцинации ферментами. Необходимость примеси к активному веществу другого для получения антител. Чистый активный фермент есть неполный антиген. Вакцинируют ли предрасполагающие вещества? Выделение этих веществ (предиспозинов) из культур бактерии синего гноя и других. Влияние предиспозинов на результаты тифозной вакцинации в Германии. Работы Шпета. Влияние введения белковых веществ. Коллоидопластический или протеиновый шок. Гистамин и его влияние. Специфические результаты протеинотерапии. Объяснение их. Ictus immunisatorius Эрлиха. Поиски чистых антигенов. Обезжиренные и обезвреженные вакцины. Идеальный антиген. Вакцинамины и их приготовление. Антивирус Безредки. Его приготовление и

стр.

свойства. Бактериолизины; пиоцианаза; бактериофаги; пиокластин. Летучие вакцины. Антивирус есть та же химическая вакцина. Местная иммунизация. Ее применение при сибирской язве, при кишечных и кокковых инфекциях. Теория иммунитета Безредки. Ее критика. Отношение между местным и общим иммунитетом. Антитело действует не на клеточки, а на антиген. Объяснение благоприятного эфекта местной вакцинации.

Глава 7. ХЕМОТЕРАПИЯ 124

Попытки лечения инфекций путем применения убивающих бактерии веществ. Неудача их и ее причины. Паразитотропность и органотропность. Специфичность антител. Эмпирически найденные специфические лечебные средства. Успешность лечения протозойных инфекций. Работы с трипанозомами. Трипаноцидные вещества. Исследования Эрлиха. Тропизм и дистрибутивный момент. Хемоцепторы. Нутрицепторы. Изучение атоксила. Определение хемотерапии. Устойчивые расы трипанозом. Сывороточная устойчивость. Химическая устойчивость. Их механизм по Эрлиху. Различные хемотерапевтические эфекты. Комбинированная терапия. Хемотерапия бактериальных болезней. Исследования Конради и Моргенрота. Критика основ хемотерапии Делем. Органотропность хемотерапевтических средств. Невыясненность действия красок, мышьяка, германина, эметина и т. п. Значение глутатиона. Мнение Моргенрота об образовании депо и трансгрессии. Эмпиричность достижений хемотерапии. Исследования Валбума о металлических солях. Предупреждение и лечение отравлений и инфекций. Санокризин. Работы Мадсена и Мерша. Доказательства излечения санокризином туберкулеза кроликов. Хемотерапия опухолей. Колп, Вассерман и сотрудники. Работы Блер Белля с коллоидальным свинцом. Бактериофаги д'Эрелля. Их различное толкование. Выводы о хемотерапии. Ее отношение к иммунотерапии.

Глава 8. ЛАБОРАТОРИЯ ИММУНОГЕНЕЗА 145

Место выработки антител. Исследования Пфейффера и Маркса. Значение кроветворных органов. Местный иммуногенез. Создание понятия о ретикуло-эндотелиальном аппарате. Его состав в широком и узком смысле. Закономерности в поглощении кислых и щелочных красок. Участие в этом протеинов. Изменения в поглощаемых веществах и в поглощающих клетках. Активирование ретикуло-эндотелиального аппарата. Понятие об активной мезенхиме. Участие аппарата в промежуточном обмене веществ. Блокада аппарата и ее последствия. Функции аппарата. Значение его для инфекций и для иммунитета. Особое отношение к нему биогенных аминов. Выработка естественно присутствующих антител. Значение кожи для иммуногенеза. Эзофилаксия. Объяснение Борде. Роль нервных рефлексов в образовании антител. Участие вегетативной системы в анафилаксии и в инфекциях. Типичность реакции организма при шоке и при острых и хронических заразных болезнях. Вопросы, связанные с процессами

стр.

излечения болезней. Соотношения между местной и общей реакциями. Подавление местной реакции интоксикацией. Предупреждение общего заражения местным процессом.

Глава 9. ПАРАЗИТЫ БАКТЕРИЙ 160

Бактериолиз, совершающийся in vitro. Переносный лизис сибиреязвенной бактерии. Его биологическое значение. Лизис других спороносных бактерий. Находка Туорта. Бактериофаги д'Эрелля. Их свойства. Различные объяснения явлений бактериофагии. Теория д'Эрелля. Protobium bacteriophagum. Гипотеза автора. Отношение бактериофагии к иммунитету. Антифагные сыворотки. Превращение бактериофагами токсина в антитоксин. Антифилаксия. Поведение бактериофагов при дизентерии. Связь выздоровления с ядовитостью бактериофагов. Бактериофагия при брюшном тифе. Исчезновение бактерий из крови при появлении в ней бактериофагов. Одновременное возникновение фильтрующейся формы тифозной бактерии. Лечение дизентерии бактериофагами. Попытки лечения при других инфекциях. Признаваемый д'Эреллем третий вид иммунитета — экзогенный действием бактериофагов (кроме эндогенного: сывороточного и клеточного). Новые данные о паразитах бактерий. Открытие автором литийного гетероморфоза бактерий. Описание литийных форм бактерий. Новейшее их изучение при помощи прижизненной окраски. Работа Куна с птичьим вибрионом на литийных средах. Признаваемая им жизнедеятельность и фагоцитарная роль шаров. Петтенкофферии и их развитие. Цикл развития петтенкоферий. Их отношение к бактериофагам. Наблюдения автора над распадом шаров на отдельные бактерии как пример эндогенного размножения. Описание Здравосмыслового bacillus mirabilis permiensis. Эндогенное его размножение. Недостаточность имеющихся сведений для определения отношений петтенкоферий к бактериофагам. Различные изменения патогенных бактерий в животном организме — морфологические и биологические. Переход в фильтрующуюся фазу. Роль ретикуло-эндотелия как фактора этих изменений путем поглощения и путем внутренней секреции.

Глава 10. ОБЩИЕ ВЫВОДЫ 173

Определение иммунитета. Его виды. Врожденный и приобретенный иммунитет. Видовой иммунитет. Эпидемиологический и экспериментальный иммунитет. Относительность иммунитета. Расовый и индивидуальный иммунитет. Приобретенный иммунитет — перенесением болезни или прививкой. Антитела и антигены. Свойства реакции между ними. Неполные и комплексные антигены. Биогенные амины. Роль ретикуло-эндотелиального аппарата. Пассивный иммунитет. Различные виды иммунизации. Механизм приобретения иммунитета. Анафилаксия и аллергия. Гистамин. Аминотерапия. Гормоны, витамины, нервная система по отношению к иммунитету. Условия, неспецифические и специфические, создающие восприимчивость. Необходимость рассмотрения иммунитета и иммунизации при отдельных инфекциях в виду их различного характера.

ЧАСТЬ ВТОРАЯ.

ИММУНОЛОГИЯ НЕКОТОРЫХ ИНФЕКЦИЙ.

стр.

Глава 11. ОСПА 183

Оспа вызывается фильтрующимся вирусом. Общие свойства фильтрующихся вирусов. Они невидимы и не растут в искусственных питательных средах за исключением вируса перипневмонии. Они проходят через фильтры, не пропускающие обыкновенных бактерий. Фильтрующаяся фаза последних. Клеточные включения. Отношение к глицерину. Отличительные свойства оспенного микроба. Зернышки Пашена. Тканевые культуры вакцины. Окисляемость в глицерине. Сохраняющее действие желатины. Стойкость сухого вируса. Мутации оспенного вируса. Оспа коров, овец, поросят. Молочная оспа, аластрим. Отношение аластрима к оспе и к вакцине. Неврровакцина. Ее свойства. Вызываемый ею иммунитет. Вакцина семенных желез. Вакцинальный энцефалит. Его распространение и причина. Отношение его к генерализованной вакцине. Замедление выработки вакцинального иммунитета. Вакцина у негров. Рецидивы при оспе. Затяжная вакцина. Патолого-анатомический процесспри образовании оспин—грануломы ретикуло-эндотелиальной системы. Различные способы вакцинации. Механизм оспенного иммунитета. Местный и общий иммунитет. Антитела в сыворотке. Вирулицидность ее. Гипериммунизация. Неспецифические влияния, повышающие вирулицидность. Зависимость иммунитета от вирулицидности крови. Преимущественная выработка антител в местах проникновения вируса. Различная стойкость вирулицидности. Способы штандартизации вакцины. Новый метод приготовления детрита.

Глава 12. БЕШЕНСТВО 204

Микроб бешенства. Glugea lyssae. Ее естественные и искусственные модификации. Распространение вируса бешенства по первным путям. Пассажный или фиксированный вирус. Его вирулентность для человека. Доказательства вирулентности. Прививочные параличи. Различное их толкование. Значение их для видоизменения метода. Зависимость быстроты приобретения иммунитета и его прочности от количества введенного антигена. Возможность предохранения убитым вирусом. Потеря антигенных свойств вследствие окисления. Метод Дженнеровского института для приготовления рабической вакцины. Вопрос об инкубации иммунитета. Предполагавшиеся причины неудач Пастеровского метода. Редуцированная смертность. Продолжительность инкубации иммунитета. Два периода, из которых слагается эта инкубация,—выработка антител и проникновение их в спинномозговое пространство. Действие антисыворотки in vitro и in vivo. Опыты предохранения собак. Метод японский и метод Дженнеровского института. Опыты Сперанского с пассивной и активной иммунизацией. Выводы.

Глава 13. СЫПНОЙ ТИФ.—СИБИРСКАЯ ЯЗВА 217

Микроб сыпного тифа принадлежит к фильтрующимся вирусам. Важное отличие от них: чувствительность к глицерину. Роль риккетций

стр.

при сыпном тифе. Нахождение их в заразных вшах. Реакция Вейль-Феликса. Возможное значение протея X 19. Фильтрующаяся фаза бактерий. Различные модификации сыпного тифа. Болезнь Брилля. Тропический тиф. Пятнистая лихорадка Скалистых Гор. Приобретенный иммунитет при сыпном тифе. Экспериментальные исследования иммунитета. Опыты и выводы Николля. Связь вируса с кровяными пластинками. Отношение к свертыванию крови. Попытки вакцинации людей сыпнотифозной кровью. Их безуспешность. Сыпнотифозная вакцина, приготовленная автором. Опыты на животных и прививки людям. Серотерапия сыпного тифа. Ее особое видоизменение, испытанное автором. Приготовление сибиреязвенных вакцин. Изменения бактерий, растущих под влиянием антисептиков. Действие вакцин на баранов. Вакцинальная лихорадка. Общие и местные явления при вакцинальной лихорадке. Способ возникновения вакцинального иммунитета и его свойства. Специфическая сыворотка и результаты лечения ею. Термопреципитация. Местная иммунизация. Ее благоприятные результаты.

Глава 14. КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ 231

Открытие Ферраном вакцинации холеры — живыми культурами, химическими вакцинами и алкалоидами. Судьба его открытий. Открытие автором птичьего вибриона. Опыты с усилением его ядовитости локализацией в кишечнике, химической вакцинацией. Патогенный холерный вибрион. Различная восприимчивость голубей. Изменения агглютинабильности. Летучие вакцины. Приготовление вакцин по способу Готье для птомаинов. Разрешение спорного вопроса о существовании полных антигенов небелковой природы. Энтеровакцинация холеры. Летучие вакцины при других инфекциях. Различный характер вибрионового иммунитета свинок и голубей. Опыты Мечникова с холерной вакцинацией. Его отрицательные результаты. Различное понимание патогенеза холеры. Удачная массовая вакцинация Феррана и Хавкина. Приобретенный иммунитет при брюшном тифе. Неприметная вакцинация. Иммунизация детей. Открытие химической тифозной вакцинации. Различные ее способы и результаты. Сенсибилизированные вакцины. Вакцинация per os. Тифоидин. Паратифозная вакцинация. Вакцинация и серотерапия при бациллярной дизентерии.

Глава 15. ТУБЕРКУЛЕЗ. — ПНЕВМОНИЯ 242

Многочисленность спорных вопросов при туберкулезе. Типы туберкулезных бацилл. Способность их к мутациям. Феррановские предохранительные прививки. Значение предрасположения при туберкулезе. Невосприимчивость евреев. Опыты с пасюками. Иммунитет их к туберкулезному яду. Феномен Коха. Лечение туберкулином. Реакция Пирке. Иммунитет туберкулезных животных. Специфичность туберкулиновой реакции. Механизм туберкулезного иммунитета. Связанные с ним вопросы. Вакцинация посредством BCG. Ее результаты. Безвредность желчных бацилл. Патогенез туберкулезной инфекции. Лечение санокризином. Причина повсеместного падения туберкулезной смертности. Ланцетовидный стрептококк как возбудитель крупозной

стр.

пневмонии. Его патогенность для различных животных. Различные его типы. Пневмония обезьян. Серотерапия пневмонии. Различные объяснения кризиса. Значение токсического фактора. Большое распространение пневмонии. Хемотерапия.

Глава 16. ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ 262

Дифтерия. Ограниченная восприимчивость к ней. Наследственность восприимчивости. Ее установление реакцией Шика и связь с изоагглютининами. Повышение иммунитета с возрастом. Иммунитет и содержание антитоксина в крови. Неприметная вакцинация при дифтерии и скарлатине. Серотерапия дифтерии. Активная иммунизация смесью токсина с антитоксином или токсоидами. Анатоксин. Успехи вакцинации в Соединенных Штатах. Этиологическая и иммунологическая связь скарлатины со стрептококком. Разнообразие стрептококковых заболеваний. Различение стрептококков. Унитаристы и плуралисты. Гетеротоксичность как признак стрептококков. Изменения стрептококков пассажами через животных. Скарлатинозная сыворотка Мозера. Работы Савченко. Исследования Габричевского. Реакция Дикков. Стрептококковая этиология скарлатины. Всеобщая восприимчивость к кори и прочный иммунитет, оставляемый ею. Антитела в сыворотке крови выздоровевших. Предохранительные прививки детей сывороткою выздоровевших.

Глава 17. ГОНОРРЕЯ. — СИФИЛИС. — ПРОТОЗОЙНЫЕ ИНФЕКЦИИ . 274

Отсутствие иммунитета при гонорее. Малая успешность вакцинотерапии. Значение пиокластина и способ его приготовления. Характер иммунитета при сифилисе. Экспериментальные исследования. Отсутствие методов успешной вакцинации и серотерапии. Удачная хемотерапия сифилиса. Лечение поражений нервной системы. Малярийная терапия. Свойства иммунитета при протозойных инфекциях. Лабильный иммунитет просоленных животных. Иммунитет при малярии.

Глава 18. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ 281

Повышение смертности от рака, кажущееся и действительное. Учащение рака легких. Наследственность рака. Исследования Мод Слай и ее выводы. Наследственность не исключает паразитарной этиологии. Эпидемиология рака. Зависимость его от почвы и местности. Раковые дома. Этиологическая роль глистов. Канцерогенное действие дегтя. Влияние разнообразных длительных раздражений. Паразитарная теория. Исследования Джая и Барнарда. Два необходимых фактора — микроб и специфическое вещество. Исследования Каррeля. Гипотеза о ядерном микробе. Макрофаг как носитель злокачественного начала. Основное свойство саркоматозных клеток. Воспроизведение in vitro фильтрующегося саркоматозного агента. Природа агента Рауса. Оправдание паразитарной гипотезы. Свойства раковых клеток. Иммунитет при раке. Двоякий: невосприимчивость к пересадке и невосприимчивость к возникновению. Естественный иммунитет — видовой, расовый и индивидуальный. Значение ретикуло-эндотелиального аппарата.

стр.

Приобретенный иммунитет. Искусственный и вакцинальный иммунитет. Пассивная иммунизация. Опыты Лемсдена. Необходимость двух факторов для борьбы с раковыми клетками антисыворотки и выделений экстравазированных лейкоцитов. Лечение опухолей: автолизатами, токсинами стрептококка и чудесной палочки, свинцом. Значение своевременного оперативного вмешательства. Трудность раннего диагноза рака. Серологические диагностические реакции.

Глава 19. ФИЛЬТРУЮЩИЕСЯ ВИРУСЫ. — АМИКРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ 309

Особенности вакцинации фильтрующимися вирусами. Предположение о необходимости пользования живыми вакцинами. Убитые вакцины при бешенстве и при сыпном тифе. Этиология герпеса и отношение его к энцефалиту. Перекрестный иммунитет между герпесом и вакциной. Особая вакцина чумы рогатого скота. Амикробные инфекции. Герпес переносный. Бактериолиз. Переносный гемолиз. Пассажный орхит. Открытие Фишером искусственного создания перевиваемой саркомы кур.

Глава 20. ЗАКЛЮЧЕНИЕ О РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ИММУНИТЕТА И ИММУНИЗАЦИИ 313

Разнообразие приобретаемого перенесением инфекций иммунитета. Различная его продолжительность. Различия тканевого иммунитета. Различные способы иммунизации, естественной и искусственной. Неприметная вакцинация. Распределение болезней по видам иммунитета и по способам вакцинации. Неспецифические факторы иммунитета и предрасположения.

Алфавитный указатель именной 318

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ

ВОЗНИКНОВЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ИММУНОЛОГИИ

Глава 1.

ОТ ДЖЕННЕРА ДО ПАСТЕРА.

Возникновение представления об иммунитете. Мысли о предрасположении к заболеванию. Сравнение со значением почвы для произрастания растений. Неповторяемость некоторых болезней. Прежнее распространение оспы. Ее неповторяемость. Искусственное заражение оспой. Вариолация. Ее опасность. Коровья оспа. Сведения о ее предохранительном по отношению к оспе действии. Открытие Дженнера. Подражатели Дженнеру. Овинация. Предохранительные прививки перипневмонии. Сифилизация. Влияние подражателей Дженнера на Пастера. Находка аттенуированных бактерий. Прививки от куриной холеры. Сибиреязвенные прививки. Прививки от краснухи свиней. Установление относительности понятия о ядовитости бактерий. Обозначение предохранительных прививок вакцинацией. Двоякое значение слов «вакцинация» и «вакцина». Изучение бешенства и его трудности. Вакцинация укушенных. Возбуждение интереса к вопросам иммунитета. Объяснение его механизма Пастером. Теория истощения. Теория мешающих веществ. Опыты Шово. Теория и опыты Туссена. Открытие растворимых вакцин. Виталистический взгляд Пастера на вакцинацию. Появление исчерпывающей теории иммунитета.

89 82

Историческое начало сведений об иммунитете теряется в тумане глубокой древности. Поражаемое многочисленными и смертельными болезнями человечество прошло суровую школу, которая заставила его отмечать и ценить известные факты, доказывающие неодинаковое индивидуальное сопротивление заразам.

Давно было замечено, что даже в самые убийственные эпидемии многие совершенно не заболевают, хотя и подвергаются опасности заражения. Объяснялось это различием в свойствах организма различных людей. «Болезненное начало может действовать только в подходящем теле», говорил Гален (Galenus). Считали, что легче всего заболевали люди с соками испорченными (humiditate excrementosa pleni), склонными к гниению (humores ad putretudinem apti). Этот взгляд вполне соответствовал отожествлению заразных болезней с гниением. Гнилостными заболеваниями считались и различные лихорадочные болезни и раневые инфекции со всеми их последствиями. Поэтому

Республіканська
Науково Медична
Бібліотека

долгое время существовал обычай извлекать дурные соки при помощи заволок (фонтанель), особенно во время эпидемий.

Более точных знаний о причинах невосприимчивости не могло быть. Болезни часто сравнивали с растениями, которые не на всякой почве одинаково хорошо произрастают. Некоторые, однако, из условий укрепления или ослабления иммунитета указывались уже в средние века. Хорошее питание, правильный образ жизни, умеренность повышают невосприимчивость; грязь, плохая пища, излишества, боязнь заразы, душевные волнения ее уменьшают.

Но главным образом одна особенность многих эпидемических болезней рано стала известна и немедленно использована. Это — неповторяемость их в жизни одного и того же человека. Фукидид рассказывает об афинском поветрии во время Пелопонесской войны, что никто вторично тяжело не заболевал. Во время многочисленных чумных эпидемий для ухода за больными и для очищения жилищ пользовались людьми, которые уже перенесли чуму и считались поэтому невосприимчивыми.

Изучение этого приобретенного после перенесения болезни иммунитета и положило основание для возникновения и развития иммунологии. Приобретенный иммунитет получил особенное значение для борьбы с оспой. В средние века, а затем особенно в XVI и XVII столетиях оспа стала самой губительной из заразных болезней. Оспа поражала безразлично всех. Застрахованы от нее были только те, кто уже однажды болел ею. Этот факт — неповторения оспы — стал очень рано известен, так как его легко было установить — при всеобщем распространении болезни — в виду того, что оспа оставляет бросающиеся в глаза неизгладимые следы своего нашествия — щербатость лица. Решимость использовать этот факт неповторяемости в целях борьбы с оспой не только повела к возможности искоренения этой ужасной болезни, но и явилась источником величайших успехов медицинской науки.

Когда этот факт неповторяемости был установлен, то заметили, что невосприимчивость появляется не только после опасной, угрожающей жизни болезни, но и после легких, ослабленных ее форм. Были находимы различные приемы искусственно заражать детей ослабленной формой оспы. Так, китайские врачи — тысячу слишком лет тому назад — прививали оспу посредством высушенных оспенных корок, вводимых в ноздри пациента. В Индии размельченные корки прикладывались к сделанным на коже разрезам. То же практиковалось в Персии и Африке (Ашантии). Грузины и черкесы — для сохранения красоты своих дочерей — производили в разные места их тела уколы

иглой, смоченной в содержимом пустул. Такая практика позволила установить, что искусственно привитая через кожу оспа отличается более легким течением, чем натуральная. В 1721 году этот способ прививки оспы, так называемая инокуляция или вариолизация, был перенесен лэди Мэри Монтагю из Константинополя в Западную Европу. Он быстро получил широкое применение. Вариолизация, однако, помимо некоторой опасности, имела тот существенный недостаток, что привитые делались заразительными для окружающих и способными вызывать у них заболевания опасной натуральной оспой.

Рис. 1. Эдуард Дженнер.

Величайшим, поэтому, благодеянием было установление в 1796 году Эдуардом Дженнером (рис. 1) возможности предохранить от оспы привитием вакцины, т. е. оспы коров (cow-pox). Как мы теперь знаем, оспа коров появляется у них вследствие заражения от человека. Она переносится при доении на их соски руками доильщиц и таким образом передается от одной коровы другой, вызывая у них чисто местное поражение. А именно, на сосках и вымени появляются пузыри и язвы, которые, в свою очередь, могут заражать ссадины и трещины на руках доильщиц, ведя к образованию таких же пузырей и язв. Замечательно приэтом, что, пройдя через организм коровы, зараза оспы совершенно видоизменяется. Она вызывает у людей болезнь, очень отличающуюся от натуральной оспы. При последней оспины рассыпаны по всему телу, сопровождаются высокой лихорадкой и очень тяжелым общим состоянием со смертностью, в среднем, в 20%. При коровьей оспе оспины образуются только на местах нанесения заразы, повышение температуры тела незначительно и почти не отражается на общем самочувствии. Тем не менее эта легкая чисто местная болезнь предохраняет от заболевания натуральной оспой. Во времена Дженнера это знание предохраняющих свойств вакцины было распространено среди крестьян Англии, Франции, Германии. Были делаемы даже опыты искусственной прививки вакцины для предохранения от оспы (фер-

мер Джести). В Белуджистане, будто бы, с незапамятных времен — для предохранения детей от натуральной оспы — заставляли их с ранками на пальцах доить коров больных вакциной.

Дженнер узнал от крестьян об этих свойствах коровьей оспы. Практикуя инокуляцию, он мог проверить эти факты и, после многих лет наблюдений и исследований, он доказал, что прививка вакцины предохраняет от последующей инокуляции Он сообщил в 1798 году об этом открытии, которое вскоре было подтверждено и повело ко всеобщему применению оспопрививания.

Кроме своей практической благодетельности открытие Дженнера имело и громадное теоретическое значение. Оно явилось первым примером успешного предохранения от заразной болезни. Оно произвело глубочайшее впечатление во всех слоях населения и особенно захватило всех врачей. Умы стали усиленно работать над проблемами, выдвинутыми вакцинацией. Как объяснить достигаемый прививкой вакцины иммунитет? Нельзя ли найти и для других инфекций способ искусственного предохранения?

Уже после распространения инокуляции делались попытки подражать ей при различных болезнях. Гом (Home) в 1758 году делал опыты предохранения от кори прививкой крови и носовой слизи коревых больных. Штолль (Stoll) в 1780 году и многие другие после него делали попытки иммунизировать от скарлатины прививкой крови, кожных чешуек больных. Вестреми (Vestremi) в 1755 г. советовал для предохранения от бубонной чумы применять инокуляцию гноя из бубонов. Аналогичные попытки имели место по отношению к чуме рогатого скота, холере, дифтерии. Все они не увенчались успехом и оказались неудачными. Бо́льшее значение имели овинация и предохранение от перипневмонии — повального воспаления легких рогатого скота.

Оспа овец (овина) — очень тяжелая болезнь, весьма сходная с человеческой. Она характеризуется обильной высыпью, лихорадкой и высокой смертностью. Вот как Труссо (Trousseau) рассказывает в своих лекциях о способе приготовления овечьего предохранительного материала. Сотни овец были заражены внесением содержимого пустул при помощи разрезов на коже внутренней поверхности хвоста. Среди заболевших были выбраны те, у которых инфекция протекала наиболее легко. Материалом, взятым от них, были заражены новых сто овец, из коих снова были выбраны наименее восприимчивые для заражения новой серии. Путем такого последовательного подбора был, наконец, получен материал, который оказался способным давать только легкое несмертельное заболевание и, вместе с тем, невосприимчивость к естественному заражению.

Предохранительные прививки от перипневмонии были выработаны Виллемсом (Willems — 1852 г.). Беря заразный материал из легкого погибшего животного, он установил, что заражение им свежих животных дает различные результаты в зависимости от места внесения вируса. Тогда как прививка в область плеча или шеи безусловно смертельна, помещение заразы под кожу хвоста дает более легкое заболевание. Образуется только небольшая припухлость хвоста, иногда, правда, переходящая в гангрену, что ведет к его отпадению. Общее же заболевание незначительно и после него появляется очень стойкий иммунитет. Существование же последнего доказывается тем, что такие предохраненные животные безнаказанно переносят безусловно смертельное для свежих животных заражение в область плеча. Прививки Виллемса получили большое распространение. Впоследствии, при свете бактериологических знаний, они были значительно усовершенствованы.

Рис. 2. Луи Пастер.

Среди подражаний Дженнеру имелась также попытка предохранять от опасной болезни другой, более легкой и считавшейся родственной первой. Это была бы полная аналогия Дженнеровскому открытию предохранения от оспы при помощи вакцины. Это — так называемая сифилизация Озиаса Тюрена (Auziace Turenne). Было время, когда все три венерические болезни не дифференцировались между собою. Особенно долго считались одною и той же болезнью сифилис и мягкий шанкр. Известно было, что последний может неоднократно перевиваться у больного с одного места его кожи на другое. Озиас Тюрен был убежден, что подобная многократная прививка способна предохранять от заражения сифилисом. Проделав ее на самом себе и проконтролировав себя, он стал применять этот способ на других под названием сифилизации. В настоящее время мы знаем, что сифилис и мягкий шанкр не имеют ничего общего между собою, и что дело всей жизни Тюрена основывалось на грустном заблуждении.

Я остановился на Дженнере и его подражателях в виду того влияния, которое они имели на направление работ Пастера (рис. 2).

Пастер тщательно изучал и обдумывал все труды, относившиеся к искусственному созданию невосприимчивости к заразным болезням Доказав, что эти последние вызываются размножением в теле животных болезнетворных бактерий и получив в чистых культурах многих из этих бактерий, Пастер был вполне подготовлен к тому, чтобы создать метод предохранительных прививок. Первым шагам его в этом деле помог случай. Но случай, как говорил сам Пастер, является на помощь тому, кто неустанно его ищет. Пастер со своими сотрудниками изучал куриную холеру. Она вызывается особой бактерией (cocobacillus avicidus), имеющей форму коротенькой палочки с просветом посредине. На неокрашенных препаратах, которыми первоначально пользовался Пастер, она имеет вид двух сопряженных точек (microbe en huit Пастера), а на окрашенных представляется в виде палочки с окрашенными концами (биполярная палочка позднейших авторов) (рис. 3). Пастер изучал действие культур этой бактерии, выросших в курином бульоне, на кур, кроликов и свинок. Он нашел, что действие это на различных животных неодинаково. Куры и кролики быстро погибают от заражения, и в крови погибших находится, бесчисленное количество микроба-восьмерки. Свинки же остаются живы, но на месте заражения у них образуется опухоль, а затем затвердение и некроз, тогда как у кур и кроликов никаких изменений на месте заражения не наблюдается. Кроме того, Пастер заметил, что микробы куриной холеры не погибают в организме свинок. В гною они содержатся и не теряют своей ядовитости, так как прививка его убивает кур и кроликов. От всех погибавших животных делались посевы из крови их сердца и эти посевы давали чистые культуры бактерии куриной холеры, снова убивавшие восприимчивых животных. Случилось, однако, что эти культуры пробыли слишком долго в термостате. А, именно, они были оставлены на все время осенних каникул. Когда же — при возвращении — была испытана их ядовитость на курах, то оказалось, что зараженные ими куры остались в живых. Бактерии куриной холеры, таким образом, потеряли свою ядовитость, сохраняя полную жизнедеятельность и способность расти в бульоне. Так было открыто ослабление ядовитости (atténuation des virus). Но мало того — повторное заражение уже

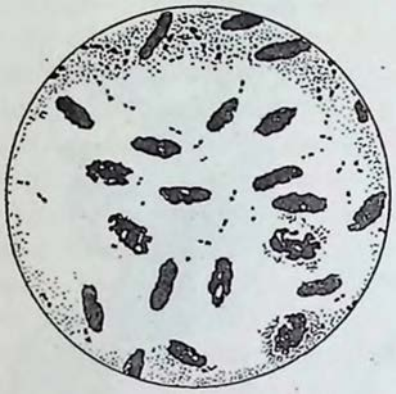


Рис. 3. Бактерии куриной холеры в крови курицы.

вполне ядовитыми бактериями кур, уцелевших после прививки ослабленных микробов, доказало приобретение ими иммунитета, так как они оставались в живых, тогда как одновременно привитые свежие контрольные куры погибали от такого же заражения.

Эти открытия упали на достаточно подготовленную почву, как это было выше указано.

Пастер сделал из них блестящие выводы и обобщения. Ядовитость болезнетворных бактерий не есть их неотъемлемая принадлежность, а свойство, которое может и при естественных условиях и искусственно изменяться. Ядовитость эта может быть усилена, как это еще раньше указывали Коз и Фельц (Koze et Feltz) и Давен (Davaine), и может быть также ослаблена. Искусственно ослабленные в своей ядовитости (аттенуированные) бактерии являются средством, чтобы вызвать иммунитет. Они дают возможность предохранить от заболевания заразными болезнями. Средством для ослабления ядовитости культур бактерий куриной холеры является, как думал Пастер, продолжительное действие кислорода воздуха на остающиеся долгое время в термостате разводки, так как сохраняющиеся в запаянных трубочках культуры остаются ядовитыми. Переходя на практическую почву, Пастер, со своими сотрудниками Шамберланом (Chamberland) и Ру (Roux) приготовил две неодинаково ослабленные культуры куриной холеры (первая и вторая вакцины), доказал, что последовательные их прививки (начиная с более аттенуированной, т. е. первой) курам делают их совершенно невосприимчивыми к самому ядовитому заражению, и передал для предохранения птичьих дворов от эпизоотий куриной холеры.

Вслед за тем он постарался обобщить свое открытие, применив его к другим инфекциям. Наиболее известны — вследствие практического применения — его работы с предохранением от сибирской язвы и от краснухи свиней. Для них ему пришлось изобрести иные способы аттенуации.

Сибирская язва (charbon, Milzbrand) уносит до сих пор много жертв среди мелкого и крупного рогатого скота, переносится иногда и на человека, а искусственно может заражать мелких лабораторных животных — мышей, свинок и кроликов. Производящая ее бактерия, так называемая бактеридия сибирской язвы, отличается крупной величиной и легкостью роста на питательных средах. Она, поэтому, была открыта одной из первых среди патогенных бактерий (Pollender и Brauel и Davaine) и оставалась долгое время излюбленным объектом для экспериментального изучения инфекций. Ее развитие было установлено классической работой Р. Коха, открывшего ее спору. С этой же

бактеридией Пастер произвел целый ряд опытов принципиального значения, доказавших, что заболевание при сибирской язве вызывается именно размножением бактеридии, а не какими-либо ядовитыми продуктами (рис. 4).

Пастеру и его сотрудникам удалось аттенуировать бактеридию, между прочим культурой ее при t° в 42° — 43°, когда она размножается и не образует спор. Ослабленные таким образом культуры способны были вызвать невосприимчивость у овец, как было доказано Пастером в знаменитых опытах перед лицом многочисленных свидетелей в Пульи

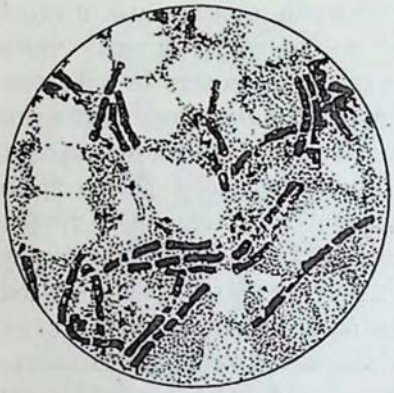


Рис. 4. Бактерии сибирской язвы в селезенке мыши.

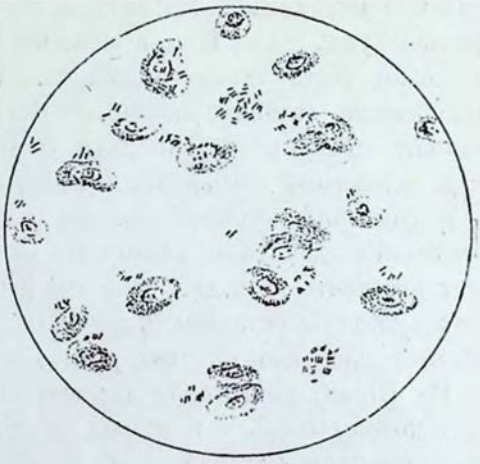


Рис. 5. Бактерии краснухи свиней в крови голубя.

Лефор (Pouilly le Fort). Приготовленные двоякого рода ослабления культуры (1-я и 2-я вакцины) послужили материалом для обширных предохранительных прививок на практике.

Краснуха свиней вызывается тонкой палочкой (рис. 5), которая также легко растет в искусственных культурах. Ее культуры патогенны также для кроликов и голубей. От погибших животных могут быть с таким же успехом заражены свежие, и таким образом производится ряд переходов (passages) на животных одного вида. Этот метод пассажей считался средством для усиления ядовитости бактерий (Коз и Фельц, Давен). Пастер постоянно пользовался им. При пассажах же с бациллой краснухи свиней обнаружилось следующее замечательное обстоятельство. Тогда как бактерия, пассировавшая через голубей, усилилась в своей ядовитости не только для голубей, но и для свиней, при пассажах через кроликов получился иной результат. Усилившись в ядовитости для кроликов, бацилл краснухи аттенуировался по отношению к свиньям. Этим было обнаружено новое замечательное

свойство ядовитости патогенных бактерий. Ядовитость, значит, не есть свойство одинаково присущее бактериям по отношению к различным видам животных. Оно, напротив, находится в полной зависимости от свойств соответственного животного. Те особенности бактерий, которые вызывают усиление ее ядовитости для одних животных, могут, наоборот, аттенуировать ее для других.

Для этой инфекции Пастером и его сотрудниками также был дан материал двух аттенуаций (1-я и 2-я вакцины) для борьбы с болезнью на практике. С этими фактами (аттенуация вирусов, усиление их пассажами и предохранительные прививки) Пастер выступил на международном съезде в Лондоне (1881 г.). Здесь он предложил — в честь Дженнера — назвать аттенуированных бактерий вакцинами, а метод искусственных предохранительных прививок — вакцинацией. Поэтому, тогда как вакцинация в узком смысле слова есть оспопрививание, а вакцина есть детрит, в науке укоренилось также и более широкое применение этих слов: вакцинации — для всяких предохранительных прививок и вакцины — для разного рода материала, дающего иммунитет.

Второй величайший авторитет в бактериологии — Роберт Кох — выступил противником учения Пастера. На Лондонском конгрессе он отнесся к открытиям Пастера как к фантазии (он, как передавал мне Пастер, сказал: c'est trop beau pour être vrai), а затем выпустил вместе со своими учениками Лефлером и Гафки целый том проверочных исследований, в которых, будто бы, не мог подтвердить фактов аттенуации, усиления ядовитости пассажами и предохранительных прививок.

Дело в том, что, идя по стопам своего учителя, ботаника Фердинанда Кона (F. Cohn), Кох понимал, что единственным средством разобраться в этом новом царстве чрезвычайно мелких существ — бактерий — является самое точное описание всех их признаков и утверждение их неизменности. Но он ошибочно был уверен в неизменности также и такого признака как ядовитость.

Пастер на Женевском съезде привел еще целый ряд новых примеров аттенуации бактерий и вакцинации.

Но окончательную победу его учениям доставило применение его методов к человеческой заразной болезни, а именно, предохранение укушенных от бешенства (1885 г.). Эта антирабическая вакцинация является торжеством экспериментального метода, по отношению к которому Пастер был продолжателем Клода Бернара (Claude Bernard).

Пастеровский метод предохранения от бешенства представлял много интересных особенностей. Прежде всего, производящий бешенство

микроб был совершенно неизвестен и не было его культур на искусственных питательных средах. Можно было только доказать — путем заражения свежих животных, — что он существует в некоторых тканях погибшего от бешенства животного. Не имея культур микроба, приходилось экспериментировать с этими тканями, а именно нервной. Затем, неповторяемость болезни также не могла быть наблюдаема, так как бешенство есть болезнь безусловно смертельная. Предохранять, наконец, при бешенстве приходилось не до заражения, как при прежних вакцинациях, а уже после укушения бешеными животными, т. е. уже зараженный организм. Несмотря на все эти трудности, Пастер, руководясь вышеизложенными общими идеями, выработанными на предшествующих вакцинациях, мог дать верный метод для предохранения от бешенства. Его метод основан на следующих фактах, установленных им и его сотрудниками.

Зараза, т. е. неизвестный микроб бешенства, находится в чистом виде в нервных центрах животных, погибших от этой болезни. Внесение взятого оттуда микроба — в виде эмульсии кусочка продолговатого мозга — в соприкосновение с головным мозгом свежего животного (что производится путем трепанации черепа и впрыскивания нескольких капель этой эмульсии под твердую мозговую оболочку) ведет неизбежно к заболеванию и смерти от бешенства этого животного. Путем многочисленных непрерывных совершаемых таким образом переходов через организм кролика достигается усиление вируса бешенства, выражающееся в постепенном укорочении скрытого периода (инкубации) заболевания бешенством. После нескольких сот переходов через кроликов Пастер получил пассажный постоянный вирус (virus fixe) с наибольшей вирулентностью. Им-то он и воспользовался для приготовления вакцины. Он подверг высушиванию спинные мозги бешеных кроликов и заметил, что их ядовитость постепенно ослабевает и приблизительно через две недели совершенно исчезает. Оказалось, далее, что эти высушенные мозги, будучи размельчены, эмульгированы в индифферентной жидкости и введены в определенной последовательности под кожу животных, не только не вызывают заболевания, но, напротив, производят невосприимчивость к бешенству. Установив эти факты на собаках, Пастер применил тот же метод к предохранению людей, укушенных бешеными животными. После ожесточенной борьбы и противоречий этот Пастеровский метод получил всеобщее признание и применение. Его распространение повело, вместе с тем, к возбуждению чрезвычайного интереса ученых к вопросам вакцинации и иммунитета. Отчего прививка ослабленных бактерий вызывает невосприимчивость? Каков механизм этого приобрете-

ния иммунитета? От чего, вообще, зависит иммунитет? Все эти вопросы стали подвергаться во всех лабораториях усиленной экспериментальной разработке.

Сам Пастер высказал по этим вопросам следующие соображения. Вакцинальный иммунитет происходит вследствие размножения ослабленных бактерий в теле вакцинируемых животных. Вакцинируемый животный организм становится невосприимчивым к смертельной инфекции, т. е. к новой культуре того же микроба, точно так же, как старая культура делается непригодной для нового посева. Действительно, если отфильтровать старую культуру бактерии куриной холеры и посеять в фильтрат ту же бактерию, она не будет расти. Эту непригодность старой культурной жидкости можно объяснить или ее истощением, потреблением необходимого для жизни бактерии питательного материала, или же ее загрязнением вредными веществами, оставленными первой культурой. Так, спирт — продукт жизни дрожжей — становится, при известной концентрации, препятствием для дальнейшего размножения дрожжевых клеток. Эти две противоположные гипотезы — истощения и мешающих веществ (substances empêchantes) — были подвергнуты Пастером экспериментальной проверке. Отфильтрованная от старой культуры жидкость, выпаренная досуха при низкой температуре и разведенная свежим бульоном, стала снова хорошей питательной средой для той же бактерии куриной холеры. С другой стороны, отфильтрованные культуры заключали в себе ядовитые вещества, так как вызывали у кур упадок сил и сонливость — симптомы, встречающиеся при инфекции живыми бактериями куриной холеры. Но после этой интоксикации куры не делались невосприимчивыми к последующему заражению. Значит, в старых культурах не было препятствующего новой культуре вещества. Пастер поэтому высказался за теорию истощения для объяснения механизма иммунитета.

Шово (Chauveau) выступил сторонником противоположной гипотезы. Он основывался на следующих данных. Алжирские овцы мало восприимчивы к сибирской язве, уничтожающей европейских овец. Но и эту невосприимчивость первых можно победить прививкой большого количества бактеридий. Этот факт мало гармонировал с гипотезой истощения. Затем, алжирские овцы с усиленным, благодаря повторным заражениям сибирской язвой, иммунитетом производили невосприимчивых ягнят. Шово предполагал, что препятствующие вещества проходят через плаценту к зародышам. Туссен (Toussaint) — ученик Шово — представил еще более веские доказательства. Приэтом Туссен отказался от чисто химического понимания иммунитета двух предыдущих гипотез, а стал на физиологическую почву. Препятствую-

щее вещество — по мнению Туссена — должно действовать не на бактеридии сибирской язвы, а на животный организм: оно производит в нем видоизменения, препятствующие дальнейшей жизни бактеридии. Туссен, именно, думал, что бактеридия продуцирует флогогенное вещество, которое вызывает воспаление лимфатических путей и желез и делает их на будущее время непроходимыми для бактеридий. Для проверки своей гипотезы, Туссен должен был отделить флогогенное вещество от бактеридии, и три метода, которые он употребил для этого, должны быть признаны классическими. Это — фильтрация, нагревание и антисептические вещества. Фильтруя сибиреязвенную кровь через бумажный фильтр (теперь мы знаем, что для отделения видимых бактерий нужно употреблять более плотные, например, глиняные фильтры) или убивая в ней бактеридий температурой в 58° или прибавлением фенола, Туссен нашел, что и лишенная живых бактеридий сибиреязвенная кровь все-таки может вакцинировать. Этим Туссен стал основателем учения о так называемых химических или растворимых вакцинах (vaccines solubles).

К несчастью для Туссена, умершего сумасшедшим, он встретил на этом пути страшного противника, который был не кто иной, как Пастер.

Пастер установил на прочных основах свою биологическую доктрину брожений. Он доказал, что они являются результатом жизни микробов, а отнюдь не действия каких-либо безжизненных каталитических веществ. Инфекция же для Пастера была тем же брожением вследствие жизни микробов в живом органическом веществе. Она так же, как и брожение, не была произвольной (беспричинной) и не зависела от химического яда. Пастеру уже приходилось бороться, отстаивая победу этой биологической доктрины инфекций. Теперь борьба за нее начиналась уже в третий раз — на почве учения о предохранительных прививках. Приобретенный иммунитет мог ли наступить вслед за введением мертвых химических веществ? Все великие процессы зависели — для Пастера — от жизни микробов. Приобретение иммунитета было возможно только вследствие отсутствия рецидива после перенесения легкой болезни. Эта же легкая форма, так же, как и смертельная, могла происходить только от размножения в животном живых бактерий. Под влиянием такой предвзятой мысли Пастеру и его сотрудникам не удалось подтвердить опытов Туссена.

Тем не менее, однако, идеи Туссена получили в дальнейшем полное и блестящее подтверждение. Было неоспоримо доказано, что для приобретения иммунитета отнюдь не обязательно введение живых бактерий в организм вакцинируемых животных. Продукты жизни

бактерий — химические вакцины — также вызывают иммунитет. Целым рядом исследований этому положению придано значение непреложной истины. Более того — в настоящее время не подлежит спору и обратное положение, а именно: что всякий иммунитет, даже и тот, что происходит после прививки ослабленных живых бактерий, приобретается также благодаря действию на животный организм продуктов бактерий, т. е. химических вакцин. Даже и сам Пастер предложил впоследствии для объяснений противобешеной вакцинации действие растворимых вырабатываемых микробами веществ.

Поэтому изучение механизма этой химической вакцинации получило громадный теоретический и практический интерес. Каким образом продукты жизни бактерий могут предохранить животное от инфекции, т. е. от последовательного развития в его теле живых бактерий?

Мы упоминали уже о гипотезе Туссена. Сходная теория была развита и Бухнером (Hans Buchner). Он полагал, что каждый микроб имеет свое излюбленное место локализации: пневмококк — в легких, холерный вибрион — в кишках. Иммунные же животные получают способность сопротивляться этой локализации, развивая воспалительную реакцию. Гравиц (P. Grawitz) приписывал приобретенный иммунитет получаемой при вакцинации клеточками тела и передаваемой ими по наследству способности сопротивляться вредному действию микробов.

Затем было обращено внимание на частое нахождение бактерий внутри лейкоцитов. Но это обыкновенно объяснялось тем, что белые шарики являются благоприятной средой для жизни бактерий (Р. Кох).

Заслуга правильного истолкования этого явления и создания на его основе первой исчерпывающей теории иммунитета принадлежит Мечникову.

История этой теории изложена, между прочим, в классическом труде Мечникова: Иммунитет при заразных болезнях.

Глава 2.

ФАГОЦИТИЗМ И ГУМОРАЛЬНАЯ ТЕОРИЯ.

Эмбриологические исследования Мечникова. Значение внутриклеточного пищеварения в биологических процессах. Амебовидные клетки мезодермального происхождения — фагоциты и их роль при инфекциях. Борьба против фагоцитизма. Установление бактерицидности крови. Основная работа Неталлля. Появление различных антител в крови вакцинированных животных. Антитоксины и их лечебное действие. Открытие Рпше и Эрикуром основного свойства крови вакцинированных животных — антиинфекционного. Биологическое значение открытия антител. Отношение этого открытия к фагоцитизму. Победоносная критика Мечниковым гуморальной теории. Его выводы. Значение чувствительности лейкоцитов. Хемотаксис. Критика фагоцитизма. Неавтономность лейкоцитов. Опсонины. Предрасполагающие к инфекции вещества. Противовоспалительное действие гипертонических растворов соли. Предрасполагающие вещества выделяются бактериями. Значение отека и капсул бактерий. Животные бациллы. Эктоплазма бактерий. Выделение защитного студенистого вещества в питательную среду. Аггрессины. Ядовитость плевритического эксудата. Вирулины. Гаптены и остаточные антигены. Заключение о роли фагоцитов. Дальнейшее сосредоточение интереса на гуморальных свойствах.

В своих сравнительно-эмбриологических исследованиях Мечников остановился на роли мезодермы (среднего зародышевого пласта). Он убедился, что ее амебовидные клетки выполняют функцию внутриклеточного пищеварения и предположил, что эта функция играет видную роль в различных жизненных явлениях, как, например, в деле атрофии личиночных органов при превращениях в ходе индивидуального развития.

Познакомившись с Конгеймовским учением о воспалении, характеризующемся диапедезом лейкоцитов (рис. 6) Мечников пришел к заключению, что эмигрирующие белые шарики крови должны играть важную роль. Так как воспаление обыкновенно вызывается бактериями, то эта роль лейкоцитов заключается в уничтожении бактерий при помощи внутриклеточного пищеварения. Проследив эти явления на низших животных, а также и на позвоночных, он высказал (в 1883 г.) мысль, что внутриклеточное пищеварение одноклеточных и многих беспозвоночных пере-

далось по наследству высшим животным и сохранилось у амебовидных клеток мезодермального происхождения. Эти клетки, будучи способны поглощать и переваривать всякие гистологические элементы, могут применять эту способность и к уничтожению микробов. На прозрачных дафниях (из ракообразных) ему удалось проследить под микроскопом борьбу их лейкоцитов со спорами одного патогенного дрожжевого грибка (monospora bicuspidata). Когда лейкоцитам удается захватить и переварить споры, животное выздоравливает, когда же споры успеют прорасти вне лейкоцитов, то они быстро размножаются, и дафния погибает от инфекции.

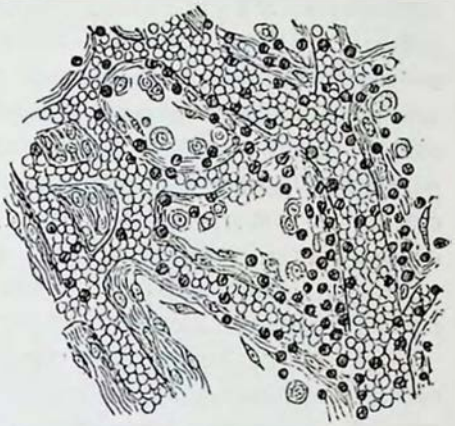


Рис. 6. Диапедез — выхождение лейкоцитов в ткани через стенки кровеносных сосудов.

Такую же борьбу между пожирающими клетками (так называемыми фагоцитами) и бактериями Мечников проследил при сибирской язве (рис. 7 и 8).

На основании всех этих фактов была установлена фагоцитарная теория, основанная на защитной деятельности мезодермальных клеточек.

Этой теории пришлось вынести ожесточенную борьбу, и Листер справедливо назвал историю фагоцитизма наиболее романтической главой патологии.

Рис. 7. Микрофаг - полинуклеар, пожирающий бактерии сибирской язвы.

Нападки на теорию фагоцитов велись с двух сторон. Со стороны патолого-анатомов, так, например, Баумгартена (Baumgarten), Циглера (Ziegler), Вейгерта (Weigert), оспаривалась точность фактов, устанавливаемых Мечниковым, т. е., что микробы в организме животных уничтожаются фагоцитами. Мечникову, однако, и его ученикам удалось опровергнуть все возражения и подтвердить правильность своих наблюдений. Но со стороны бактериологов появился целый ряд важнейших открытий, который угрожал отнять всякий интерес у фагоцитизма.

Рис. 8. Макрофаг - мононуклеар, пожирающий лейкоциты и бактерии сибирской язвы.

Обширные и настойчивые исследования, предпринятые Ал. Шмидтом по вопросу о свертывании крови, повели к некоторым результатам,

биологическое значение которых далеко превзошло границы первоначальной физиологической задачи. Так, один из учеников дерптского профессора Раушенбах нашел, что свертывание фильтрованной плазмы лошадиной крови может быть вызвано не только лейкоцитами, но вообще всякими клеточками животного и растительного происхождения. Наиболее энергично действовали в этом отношении сперматозоиды. Другой ученик Ал. Шмидта, Громан, изучил более подробно различные растительные клетки: плесени и бактерии. Он нашел, что они также имеют свертывающее действие на плазму. Но, кроме того, он заметил и реакцию плазмы на микробов. Последние показывали некоторые изменения под влиянием плазмы, а бактерия сибирской язвы теряла ядовитость.

Эти факты оставались скрытыми в специальной области — физиологии свертывания крови,— пока бактериология не поставила на очередь вопроса о причинах иммунитета. Внимание бактериологов в их поисках за деятелями, могущими уничтожать бактерий в теле животных, остановилось, между прочим, и на крови. Фодор (Fodor) констатировал, что различные микробы, введенные в кровеносную систему животных, быстро из нее исчезали. Он предположил, что кровь имеет свойство уничтожать бактерий. Для проверки этого предположения Фодор сеял бактеридию сибирской язвы в кровь, выпущенную из животных. Извлекая оттуда затем материал для посева, он видел, что количество бактеридий, вместо того чтобы увеличиваться в крови, вначале, напротив, убывает. Он заключил, что кровь действительно имеет бактереубийственные свойства.

В систематических исследованиях, которые Флюгге (C. Flügge) предпринял в своей лаборатории по вопросу об иммунитете, он предоставил Неталлю (Nuttall) изучение влияния крови на бактерий, подмеченного Громаном и Фодором. С этой работы Неталля можно считать открытие бактерицидного действия животных жидкостей.

Он наблюдал в микроскоп действие различных жидкостей (главным образом крови) на бактеридию, помещенную в висячей капле на нагревательном столике. Он заметил, что она быстро подвергалась известному перерождению. На теле бактеридий образовались выпуклости в форме узелков или шишек, и сами бактерии постепенно теряли способность окрашиваться анилиновыми красками. Чтобы установить, что эти морфологические изменения сопровождаются смертью бактерий, Неталль делал культуры на желатиновых пластинках, беря для посева через разные промежутки времени образчики равной величины из крови, смешанной с бактериями, и считая число появившихся колоний. Таким способом он мог неоспоримо доказать, что бактерии испытывают

быстрое и значительное уничтожение в животных жидкостях. Но полное разрушение всех бактерий наблюдалось редко; обыкновенно из сотен тысяч оставалось в живых несколько десятков, которые вскоре начинали безудержно размножаться. Неталль нашел, что получасового нагревания животных жидкостей до 55° достаточно, чтобы отнять у них всякое бактерицидное свойство и превратить в питательный бульон.

Эта работа Неталля открыла новую эпоху в бактериологии. Со всех сторон принялись изучать новые свойства животных соков, найденных Неталлем. Старались проникнуть в природу этих таинственных свойств и понять их отношение к иммунитету.

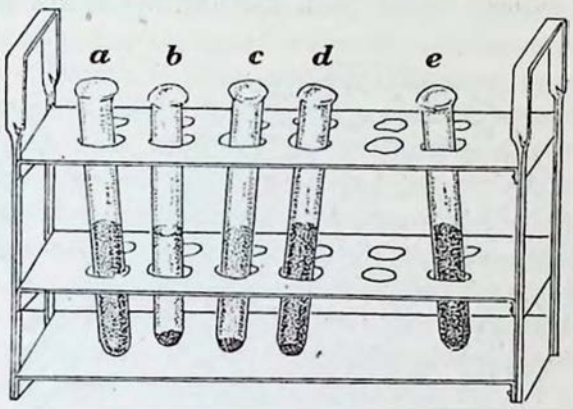


Рис. 9. Гемолиз — выделение активной сывороткой гемоглобина из красных кровяных шариков: *a* — полный гемолиз, *b* — отсутствие гемолиза — неповрежденные шарики, *c*, *d*, *e* — промежуточные стадии.

Многочисленные направленные с этой целью на изучение сыворотки крови исследования дали, однако, не прямой ответ на вопрос о причинах иммунитета, а целый ряд новых неожиданных фактов. Эти факты обнаружили непредвиденные особые свойства, которые приобретаются сывороткой крови вакцинированных животных. Так, прежде всего было обнаружено для птичьего вибриона (открытый мною vibrio Metchnikovii), для холерного, для бактерии синего гноя (bac. pyocyaneus), для бактеридии и некоторых других, что у вакцинированных животных сыворотка крови имеет большую бактерицидную способность, чем у свежих. Было, далее, установлено, что таким же образом сывороткой может приобретаться или усиливаться разрушительная способность по отношению ко всяким чуждым клеточкам. Так, например, при введении в организм кролика красных кровяных шариков барана сыворотка крови кролика получает свойство разрушать бараньи эритроциты — в ней, как говорится, образуются гемолизины (рис. 9). Затем, было найдено, что иногда, вместо разрушительной способности, сыворотка вакцинированных или привитых обнаруживает склеивающее действие на бактерии, эритроциты или иные клеточки. Это склеивание получило название агглютинации, а гипотетические вещества — носители этого свойства — были названы агглютининами (рис. 10 и 11). Оказалось также, что и бульоны, в которых росли бактерии, будучи введены в организм

Республіканська
Науково Медична
Бібліотека

животного, вызывают реакцию со стороны сыворотки его крови: она обнаруживает способность — при смешении с этими бульонами — давать осадок — преципитацию, что было приписано появлению преципитинов в этой сыворотке. Подобные преципитины могут, как оказалось, вызываться не только фильтратами бактериальных культур, но всякими протеинами — молоком, яичным белком, чуждой сывороткой, а также и химически чистыми белками.

Все эти открытия немедленно получили практическое применение, о котором будет речь впереди. Особенно большую пользу принесла

Рис. 10. Свободнодвижущиеся тифозные бактерии.

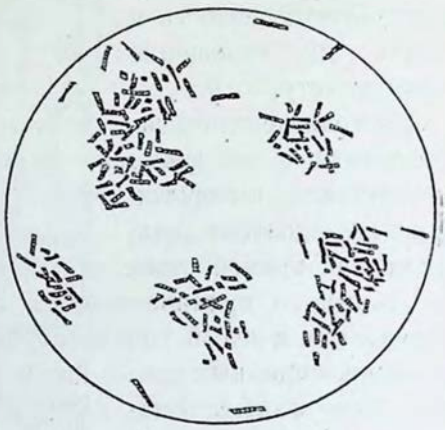


Рис. 11. Агглютинированные антисывороткой тифозные бактерии.

открытая Берингом (Behring) реакция животного организма на введение бактерийных ядов — токсинов столбняка и дифтерии. Он, именно, нашел, что за таким введением следует появление в сыворотке свойства парализовать токсическое действие этих ядов путем связывания их особыми так называемыми антитоксинами. А так как существование токсинов могло быть обнаружено только посредством отравления ими животных, то влияние антитоксинов могло быть доказано отсутствием или уничтожением этого отравления, т. е. выздоровлением или незаболеванием. Такие же антитоксины образуются в сыворотке животных не только по отношению к бактериальным, но и иным токсинам растительного и животного происхождения (рицин, абрин, змеиный яд и т. д.).

В сущности, однако, Беринг только применил к частному случаю — отравлению — то наиболее важное свойство сыворотки вакцинированных, которое было ранее открыто Ш. Рише и Эрикуром (Richet et Héricourt — C. R. de l'Acad. des Sc., т. 107, стр. 150, 1888). Они, именно,

нашли, что кровь животных, вакцинированных от пио-септического стафилококка, передает их иммунитет свежим животным, т. е., будучи введена последним, делает их в свою очередь невосприимчивыми к стафилококку. Этот передаваемый сывороткой вакцинированных иммунитет получил название пассивного — в отличие от активного, вызываемого введением вакцин. А соответствующее свойство сыворотки было названо превентивным, антиинфекционным, иммунизирующим.

Следует остановиться на громадном научном значении только что рассказанных открытий. Они обнаружили совершенно новую основную способность животного организма целесообразно реагировать на введение в него посторонних веществ. Вслед за этим введением организм видоизменяется и это видоизменение может быть обнаружено при помощи того вещества, которым оно было вызвано: по отношению к нему обнаруживаются совершенно своеобразные реакции (агглютинация преципитация и т. д.). Эти реакции отличаются чрезвычайной специфичностью: антитоксин дифтерии, например, не может быть обнаружен не чем иным, как только своим связыванием дифтерийного яда; холерный бактериолизин превращает в зернышки только холерного вибриона и не действует ни на какого иного вибриона, хотя бы и не отличимого никакими иными средствами от холерного.

Это замечательное основное свойство организма находится, очевидно, в связи с другими его отличительными особенностями — с памятью, благодаря которой всякое ощущение оставляет свой след в нервных клеточках; с мышечной деятельностью, ведущей к усилению работающей мышцы. Все это, быть может, сводится к одному общему закону приспособления, по которому организм видоизменяется от всякого воздействия так, что иначе встречает повторение этого воздействия.

Основное свойство живых существ заключается в том, что всякая вызванная в нем реакция оставляет после себя *след*. На это указывается известной теорией Е. *Геринга* (Hering), по которой *память* изображается как одна из самых существенных общих функций животной жизни. Каждый процесс оставляет по Герингу в живой субстанции материальное изменение. Подробно развил эту теорию *Земон* [(Semon) — Die Mneme]. *Шаде* [(Schade) — Введение в физическую химию, 1925 г., стр. 63] объясняет вслед за Паули это основное свойство организмов физико-химическим своеобразием белков и коллоидов, а, именно, тем, что происходящие в них изменения не вполне обратимы к первоначальному состоянию.

«По миновании изменения живая субстанция каждый раз возвращается в состояние, лишь очень мало отличающееся от первоначального. Такое одновременное существование широкой обратимости и мини-

*

мальной необратимости имеет величайшее значение для физиологического течения жизненных процессов. Необратимость является основой всякой «памяти» и вместе с тем всякого обучения в самом широком смысле слова, тогда как обратимость имеет величайшее значение для восстановления нормального положения клеточных процессов, для уничтожения чувственных впечатлений, для устранения всех не соответствующих норме отклонений и вместе с тем для сохранения жизни вообще».

Я думаю, что эти же следы, основанные на частичной необратимости клеточных коллоидов, являются также источником явлений привыкания и иммунитета. Но эти явления обнаруживаются в том случае, если новая реакция вызывается тем же раздражением, которое оставило «след». Так как эти следы неодинаковы для различных изменений и зависят от последних, то этим объясняется специфичность их по отношению к вызвавшим их влияниям.

Указанные открытия, однако, кроме своего биологического значения имели и прямое отношение к иммунитету. Опираясь на них, бактериологи старались объяснить все явления естественной и приобретенной невосприимчивости при помощи бактерицидности крови и отрицали всякое значение фагоцитов. Флюгге писал: «Фагоциты являются то жертвами бактерий, продолжающих свое победоносное шествие, то они производят впечатление могил, во множестве расположенных за чертой поля битвы по окончании сражения. Наоборот, они вовсе не кажутся орудиями смерти, которыми бы пользовался осажденный организм для своей защиты». И еще: «На основании результатов Нетталя очевидно приходится признать возможным, что фагоциты способны поглощать только мертвых бактерий и что они не могут освобождать организм от живых заразных начал».

Против этого совершенно отрицательного отношения к фагоцитозу Мечников повел ожесточенную борьбу. С одной стороны, он старался доказать, что гуморальная теория неспособна объяснить явлений иммунитета, и, с другой, приводил факты, указывающие на поглощение фагоцитами живых и вирулентных бактерий. Им и его учениками были подвергнуты самому тщательному изучению одна за другой многие инфекционные болезни: сибирская язва, рожа, туберкулез, холера и т. д., и везде он находил, что при победе животного микробы разрушаются в фагоцитах, а в случае смерти фагоцитоз отсутствует.

Не менее основательна была проводимая Мечниковым критика гуморальной теории. Рассматривая все открываемые в сыворотке животных антитела, он доказывал, что они не могут иметь значения для объяснения иммунитета.

Возьмем, например, бактерицидные свойства. Но их нет в плазме крови, циркулирующей в живом организме (Gengou). Сыворотка же восприимчивого к сибирской язве кролика очень бактерицидна для бактеридии, которая прекрасно растет в сыворотке не восприимчивой собаки. Также и другие антитела или не объясняют иммунитета, или же отсутствуют у иммунных животных. Так, например, нельзя опираться на антитоксическую способность крови для объяснения иммунитета, так как она может отсутствовать у предохраненных животных. Кролики, вакцинированные от пневмоэнтерита свиней (hog-cholera) не имеют в своей сыворотке ни бактерицидных, ни антитоксических свойств по отношению к соответственной бактерии. Правда, эта сыворотка обладает очень явным предохранительным свойством против заражения коккобациллом пневмоэнтерита. В ней, значит, имеется вышеупомянутая превентивная или противозаразная способность. По Мечникову, эта способность заключается в возбуждении фагоцитов.

В результате своих многолетних исследований Мечников пришел к следующим выводам.

«Ни одна из гуморальных теорий иммунитета, бесспорно, не могла удержаться и противостоять напору многочисленных фактов, собранных в течение последних лет. Столь очевидное несоответствие между бактерицидным свойством жидкостей и иммунитетом объясняется тем, что микробицидные вещества в живом организме заключены внутри фагоцитов и высвобождаются из последних только, когда они повреждены». «Гуморальные теории, основанные на антитоксических и предохранительных свойствах жидкостей, могут иметь только узкое применение. Свойства эти встречаются только при приобретенном иммунитете, да и то они непостоянны. Многие случаи невосприимчивости, приобретенной против микробов, не сопровождаются никакой антитоксической способностью, и в нескольких примерах этого иммунитета жидкости не обнаруживают даже предохранительной способности. Один фагоцитоз является постоянным элементом при врожденном или приобретенном иммунитете. Распространенность и значение этого фактора стали неоспоримыми. Вполне доказано, что фагоциты — чувствительные клетки, реагирующие против организованных или неорганизованных вредных агентов». В заключительной главе своей книги Мечников говорит: «Чувствительность, роль которой так велика в явлениях иммунитета, есть общее свойство живых существ, управляемое общим законом». «Изменяя свою деятельность под управлением чувствительности, все клетки могут приспособляться к изменениям окружающих условий. Поэтому все живые элементы могут приобретать известную невосприимчивость. Но из всех клеток организма фагоциты, элементы,

сохранившие наибольшую независимость, всего легче и раньше всего приобретают невосприимчивость в заразных болезнях».

Чувствительность лейкоцитов особенно обнаруживается — по Мечникову (Лекции о сравнительной патологии воспаления) — в явлениях, наблюдаемых при воспалении, которое издавна считалось целесообразной реакцией организма. Так, открытый Конгеймом диапедез лейкоцитов при воспалении считается Мечниковым важнейшим фактором последнего (между тем как, в сущности, он является лишь одной из составных частей эксудата, в котором еще большее значение имеет серозная или серофибринозная жидкость) и приписывается химической чувствительности лейкоцитов, так называемому хемиотаксису. Ботаник Пфеффер (Pfeffer) показал, что одноклеточные — и в том числе бактерии — чувствительны не к одному только кислороду [как это установил Энгельман (Engelmann)], но и к различным другим химическим продуктам. Он назвал хемиотаксисом проявляющуюся в движениях химическую чувствительность микробов. Он показал, что к хемиотаксису применимы общие психофизические законы, открытые при изучении человеческой чувствительности — порога ощущений (Вебер-Фехнера), оптимума и перемены настроений (см. Основы общ. бактериол., стр. 30—31, 1899). Офтальмолог Лебер (Leber) применил хемиотаксис для объяснения передвижения лейкоцитов в воспаленной роговице (Fortschr. der Med., 1888), Бухнер (Buchner — Berl. Kl. W., т. 27, № 30, 1890) нашел, что экстракты из убитых бактерий имеют способность привлекать лейкоцитов. Массар и Борде (Massart et Bordet — Ann. Past., т. 5, 1891) подробно изучили хемиотаксис лейкоцитов. Они помещали запаянные с одного конца и наполненные различными веществами капиллярные трубочки (техника Пфеффера) в тело животных и наблюдали наполнение их лейкоцитами. Они нашли, что и продукты разрушения тканей и клеточек имеют положительные хемиотаксические свойства (рис. 12 и 13). С другой стороны, позднейшими исследователями (Vaillard et Vincent — Ann. Pasteur., т. 5, 1891; Vaillard et Rouget — Ann. Past., т. 6, 1892; Besson — Ann. Past., т. 9, 1895) было доказано, что токсины бактерий вызывают отрицательный хемиотаксис, т. е. отгоняют лейкоцитов. Кроме того, как было показано Бушаром (Bouchard — Les microbes pathègènes, Paris, 1892) впрыскивание животным токсина b. pyocyaneus препятствует вхождению лейкоцитов в капиллярные трубочки или в клеточки Циглера (два соединенных покровных стеклышка, помещенных под кожу).

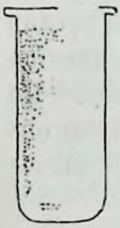


Рис. 12. Отрицательный хемиотаксис.

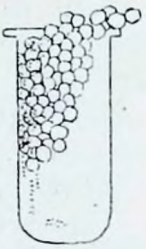


Рис. 13. Положительный хемиотаксис.

После блестящих и исчерпывающих исследований Мечникова едва ли могло оставаться сомнение относительно прямого и непосредственного участия фагоцитов в уничтожении микробов внутри животного организма. Вслед за этим, однако, возникал иной вопрос: возможно ли при помощи фагоцитоза дать объяснение явлениям иммунитета? Можно ли думать, что амебоидные клетки животных являются самостоятельными элементами в роде живущих на свободе амеб? Зависят ли иммунитет и способность животных противостоять инфекциям только от свойств фагоцитов, от их желания пожирать бактерий и от их способности переваривать последних?

Дальнейшие исследования привели к отрицательным ответам на эти вопросы. Оказалось, что фагоциты не являются status in statu, что они не обладают самостоятельной чувствительностью, что деятельность их не произвольна, а подчинена регулирующему влиянию организма. Инфекция и иммунитет оказались зависящими от целого ряда факторов, исходящих от микробов, с одной стороны, и от организма хозяина, с другой. И в этом направлении были открыты еще новые свойства сыворотки крови, заправляющие фагоцитозом. Эти новые свойства были названы опсонинами и бактериотропинами.

Мечников и Борде (Bordet) заметили, что в иммунной сыворотке фагоцитоз совершается энергичнее, чем в нормальной. Они приписали это действию возбуждающих фагоциты веществ, названных ими стимулинами.

Дени и Лекле (Denys et Leclef — La Cellule, 11, 1895), изучая иммунитет при стрептококковой инфекции, пришли к заключению, что в сыворотке иммунных имеется вещество, которое действует не на лейкоцитов, а на кокков, парализуя яд, находящийся в них и защищающий их от фагоцитов. Затем, Лишман (Leischman) открыл способ изучения фагоцитоза in vitro, воспользовавшись которым, Райт и Дуглас подвергли фагоцитоз количественному измерению (Wright and Douglas — Proc. Royal Soc., 72, 1903). Благодаря этому Райту удалось доказать, что функция сыворотки, благоприятствующая фагоцитозу, заключается не в стимулировании лейкоцитов, а в подготовлении бактерий к внутриклеточному поглощению. Этими и дальнейшими исследованиями было установлено, что самостоятельный фагоцитоз неподготовленных бактерий, если и возможен, то не имеет большого значения. Сыворотка крови, таким образом, видоизменяет бактерии и делает их жертвами фагоцитов.

С другой стороны, было найдено, что бактерии выделяют вещества, препятствующие фагоцитозу и способствующие инфекции. Эти вещества были особенно изучены Бушаром (Charles Bouchard — Les Microbes pato-

gènes, Paris, 1892) и его школой под именем предрасполагающих. Им приписывалось отталкивающее влияние на лейкоциты — так называемый отрицательный хемиотаксис, кроме того, суживающее действие на сосуды, препятствующее эксудации и диапедезу. В работе с Шарреном (Charrin) я обнаружил, что токсины птичьего вибриона, бациллы синего гноя, а также и гипертонические растворы соли имеют такое действие: под их влиянием задерживается даже такое суровое воспаление, которое вызывается на ухе кролика втиранием кротонового масла. Отмечу, кстати, что в дальнейших опытах я доказал, что подобная задержка воспаления может вести к его исцелению. Гипертонические растворы поваренной соли чрезвычайно ускоряют всасывание из тканей в кровь как раздражающего вещества, так и его продуктов. Это исцеляет местное поражение, но может вести к общей интоксикации. Так, глаз кролика остается здоровым несмотря на внесение аммиака в конъюнктивальный мешок, но у кролика могут явиться судороги. При впрыскивании эфира в брюшину кроликов леченый солью засыпает и, проснувшись, остается здоровым, а контрольный погибает от перитонита (см. Осн. Общ. Бактериол.). Впоследствии внутривенные впрыскивания гипертонических растворов поваренной соли были применены Роджерсом (Rodgers) для лечения холеры. В последнее же время этот способ лечения практикуется под названием осмотерапии.

Предрасполагающие вещества были найдены мною в подкожном отеке, вызываемом сибиреязвенной бактерией. Я нашел, что при введении их в кровь кролик быстро погибает без всякой реакции, тогда как при заражении культурой наступает лихорадка, и бактерии сначала исчезают из крови.

Позднейшие исследования обнаружили зависимость ядовитости бактерий от выделяемых ими веществ. В некоторых случаях эти вещества становятся видимы в форме окружающей бактерию капсулы. Савченко (Ann. Past., 1897), Данич (Danycz — Ann. Past., 1900) и Уокер (Walker — Journ. of Path. and Bact., 1903) нашли, что бактерии, растущие в иммунной сыворотке, становятся более резистентными по отношению к ее вредному на них действию. Так, Уокер культивировал тифозную бактерию в сыворотке иммунного животного и нашел, что она стала ядовитее, потеряла способность агглютинироваться и требовала большего количества антиинфекционной сыворотки для защиты от нее животных.

Затем, Данич, усиливая сопротивляемость сибиреязвенной бактерии по отношению к мышьяку, обнаружил образование ею толстых капсул. Затем, было установлено для целого ряда бактерий — пневмококка, бацилла Фридлендера (Friedländer), коккобацилла чумы, — что обра-

зование ими капсул совпадает с усилением их ядовитости и потерей способности к агглютинации. На бактеридии сибирской язвы Грубер и Футаки нашли, что успевшие образовать в животном организме капсулу, так называемые «животные бациллы» (рис. 14), не захватываются фагоцитами; от способности бактерий окружаться капсулой зависит исход инфекции у кролика (Gruber und Futaki — M. M. W., 1906).

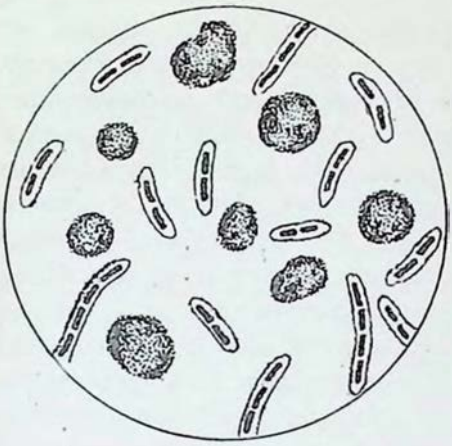


Рис. 14. Животные сибиреязвенные бациллы.

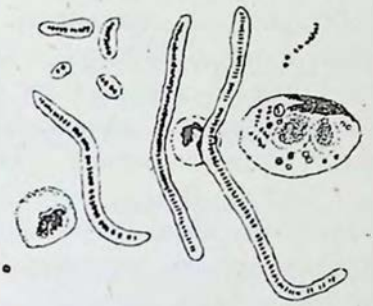


Рис. 15. Инкапсулированные стрептококки.

Но даже без видимого образования капсулы бактерии способны развивать свой наружный слой — экзоплазму, который защищает их от вредного действия животных соков и клеточек. Приготовив при помощи двухромовокислого калия сибиреязвенные вакцины, я нашел, что бактеридия тем тоньше, чем она менее ядовита (1889 г.). Затем, на значение эктоплазмы было особенно обращено внимание Айзенбергом (Eisenberg). Радзиевский указал на набухание кишечной палочки (bac. coli communis) при смертельной инфекции свинок; Кисскальт описал то же при стрептококковой инфекции (рис. 15). Усиление сопротивляемости бактерий при их утолщении доказывается также наблюдением Лизенберга и Цопфа (Liesenberg und Zopf), что инкапсулированная раса бактерии leuconostoco mesenterioides сопротивляется t в 85°, убивающей лишенные капсул формы (рис. 16 — 17).

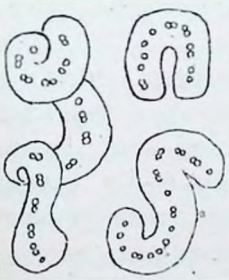


Рис. 16. Лейконосток.

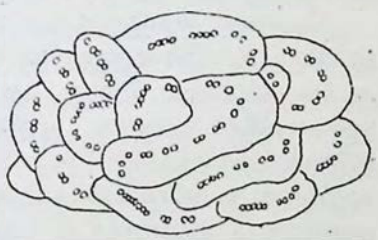


Рис. 17. Лейконосток.

Но это защищающее бактерий вещество может выделяться ими и в окружающую среду. Много лет тому назад (1895 г.) я наблюдал, что бактерия синего гноя (bac. pyocyaneus) при посеве в малопитательную среду выделяет в изобилии вещество, которое от действия минеральных кислот превращается в студень. Фавицкий подверг это вещество исследованию и, найдя в нем фосфор, отнес к нуклеинам. Возможно, что подобные выделения бактерий ведут к образованию отеков в животном организме, а вещества, заключающиеся в отеках, способствуют, как мы видели, инфекции. Мы возвращаемся, таким образом, к теории Бушара о предрасполагающих продуктах бактерий. Крузе (Kruse) высказал ту же мысль. Он думал, что бактерии выделяют ферменты, парализующие действие животных соков и благоприятствующие инфекции. Дальнейшее развитие этих идей принадлежит Байлю (Bail — Arch. f. Hyg., т. 52 и 53, 1905), построившему теорию аггрессинов. Аггрессины выделяются в животном организме и, не будучи ядовиты, способствуют инфекции, уничтожая сопротивление организма. Байль добывает аггрессины, вводя ядовитых бактерий в брюшину свинок и — немедленно после смерти — извлекая эксудат. Последний центрифугируется — для удаления бактерий и лейкоцитов — и стерилизуется хлороформом. Его действие сказывается в следующем: 1. Несмертельные дозы холерных или тифозных бактерий вызывают смерть при введении с аггрессинами. 2. Смертельные дозы убивают медленно без аггрессинов и быстро — с ними. 3. Прибавление аггрессинов нейтрализует в полости брюшины свинок бактерицидное действие иммунной сыворотки. 4. При помощи аггрессинов можно вакцинировать.

По этому поводу я должен напомнить о своих старых опытах с птичьим и холерным вибрионами. Я нашел, что введением первых в легкое кроликов (через плевру) и вторых — в легкое крыс можно чрезвычайно усилить вирулентность эксудата, который — в случае птичьего вибриона — достигает такой степени, что его капля убивает кроликов в несколько часов. Эта поразительная ядовитость не сохраняется в культурах и связана с образующимся в плевре эксудатом. Недавно я установил подобное же и для стрептококка.

Вассерманн и Цитрон (Wassermann und Citron — D. M. W., т. 38, стр. 28, 1905) выступили противниками теории Байля. Они нашли, что действие аггрессинов Байля может быть воспроизведено при помощи водных экстрактов из соответственных бактерий, и объяснили это действие влиянием эндотоксинов бактерий, которое суммируется с эффектом от живых. Розенау (Rosenow — Journ. of Inf. Diseasses, т. 4, 1907) представил, однако, дальнейшие доказательства в

пользу теории способствующих или предрасполагающих веществ. Он нашел, что экстракт из ядовитых пневмококков, выросших в сывороточном бульоне, способен предохранить авирулентных от поглощения фагоцитами и даже превращать их в ядовитых. Он думает, что ядовитость пневмококков зависит, именно, от присутствия таких веществ, которых он называет вирулинами.

В последнее время, наконец, в пневмококках, а также и в иных бактериях было найдено особое вещество, относящееся к углеводам и имеющее способность реагировать с агглютинирующей сывороткой. Оно близко к тем, которые были названы Ландштейнером гаптенами, а Цинссером — остаточными антигенами и о которых будет подробно речь впереди. Возможно, что им принадлежит в инфекциях роль способствующих веществ или аггрессинов.

Возвращаясь к учению о фагоцитах, мы можем резюмировать их роль в иммунитете следующим образом.

Не подлежит сомнению, что гибель микробов в животном организме происходит преимущественно — если и не исключительно — внутри подвижных или сидячих фагоцитов. Приэтом, однако, фагоциты не являются самостоятельными агентами. Деятельность их регулируется гуморальными влияниями, исходящими от инфицирующих микробов и от защищающегося животного. Первые выделяют вещества, парализующие бактериубийственное влияние животных соков и клеточек. Вторые готовят антитела, которые препятствуют действию аггрессинов (антиаггрессины), и подготовляют микробов к фагоцитозу (опсонины). Таким збразом борьба между микробом и его хозяином, в результате которой получается инфекция или иммунитет, слагается из взаимодействия многих и различных факторов, среди которых фагоциты играют почетную, но второстепенную роль, но которая, как мы видели, сводится в конце концов на гуморальные влияния — на видоизменение свойств сыворотки крови животных. Поэтому дальнейшее развитие иммунологии пошло в сторону детального изучения этих свойств сыворотки вакцинированных животных и только таким окольным путем снова вернулось к признанию значения фагоцитов как составных частей ретикуло-эндотелиального аппарата (см. главу 8).

Глава 3.

СПЕЦИФИЧНОСТЬ АНТИТЕЛ.

Основное значение специфичности для иммунитета и для всех биологических явлений. Связь иммунологической специфичности с биологической. Родство человека с обезьянами. Генетическая связь растительных видов. Изоагглютинины у четырех классов людей. Индивидуальная специфичность. Химическая основа специфичности. Связь ее с протеинами. Сложность последних. Примеры зависимости специфичности от состава белков. Отдельные радикалы как носители специфичности. Групповая специфичность. Искусственное изменение специфичности. Гетерогенный антиген. Комплексные антигены. Неспецифические реакции, их объяснение. Неспецифические деятели, усиливающие выработку специфических антител. Небелковые антигены. Летучие вакцины. Гаптены. Остаточные антигены. Пневмококковые углеводы. Теории происхождения антител. Предположение Б у х н е р а об антитоксине как видоизмененном токсине. Возражения против этой теории. Их критика. Антитела как продукты внутренней секреции.

Существеннейшим признаком иммунитета является его специфичность. Вакцинированные от одной инфекции остаются восприимчивыми к остальным. Бактериолизины холерных вибрионов не растворяют всех других. Агглютинины, преципитины и вообще все антитела действуют только на те антигены, которые повели к их возникновению.

Специфичность, как справедливо указывает Уэльс (Wells), характеризует все биологические явления. Она обнаруживается в оплодотворении яйца специфическим видом сперматозоев; в процессах роста, приводящих к типичным для вида по форме, по составу и по функции структурам, и, наконец, проявляется также в специфической реакции на вредности, которая, мобилизуя против последних специально приспособленные средства, приводит к выздоровлению. «Осеннее покраснение листьев клена, пожелтение березовых представляются такими же типичными приметами химической специфичности, как выделение невротоксического яда кобры или образование антитоксина иммунизированной дифтерийным ядом лошади. Факт, что собака может итти по следам своего хозяина и отличать их по нюху от всех других, доказывает, что каждый имеет свою химическую индивидуальность». При помощи

реакции преципитации Неттал ль (Nuttall — Blood Immunity and Blood Relationship — Camb. Un. Press, 1904) доказал тесную связь иммунологической специфичности с биологической. Оказалось, именно, что иммунологическое сродство совпадает с установленными зоологическими классификациями. Он поставил около 16 тысяч опытов преципитации с 900 образчиками кровяной сыворотки. По отношению к обезьянам он установил, что реакция их крови с противочеловеческой сывороткой тем слабее, чем далее они отстоят зоологически от человека.

Так, античеловеческая сыворотка (т. е. сыворотка кролика, в крови которого введением человеческой кровяной сыворотки вызвано появление преципитинов по отношению к ней) дала следующие результаты:

	Преципитин
34 образчика человеческой крови	100%[1]
8 Simiidae (3 вида человекоподобных обезьян) . .	100%
36 Cercopithecidae (обыкновенные обезьяны)	92%
13 Cepidae (капуцины)	78%
4 Hapolidae (шелковые обезьянки)	50%
2 Lemuridae (лемуры)	0

Недавно подобные же опыты были проведены Мецом (Mez — Arch. f. Botanik, 1915, т. 12) по отношению к растительному царству. Они также показали, что иммунологические реакции параллельны родственным отношениям семейств растений. Затем, при помощи агглютинации удалось доказать специфическое различие между особями одного и того же вида. Так, было найдено, что люди между собой различаются по агглютинабильности их эритроцитов посторонней человеческой же сывороткой, посредством так называемых изоагглютининов.

Они, именно, могут быть отнесены к 4 классам по содержанию агглютиногенов в красных шариках (A и B) и агглютининов (α и β) в сыворотке. Это видно из таблицы.

Кровяные шарики.	I $\alpha\beta$	II β	III α	IV 0	Сыворотка
I — 0	—	—	—	—	—
II — A	+	—	+	—	—
III — B	+	+	—	—	—
IV — AB	+	+	+	—	—

[1] Процент вычисляется по объему образующегося осадка по отношению к осадку, образованному реакцией с человеческой сывороткой.

Эта таблица показывает, что красные шарики у первой группы не заключают агглютиногенов и потому не агглютинируются никакими сыворотками; но сыворотка их имеет оба агглютинина и агглютинирует шарики остальных групп. Люди второго класса имеют в эритроцитах агглютиноген А, в сыворотке агглютинин β; их шарики, поэтому, агглютинируются сывороткой людей I и III классов, а их сыворотка агглютинирует кровь III и IV классов и т. д. Это различие классов имеет важное значение для операции переливания крови, употребляемой, главным образом, в случаях острой и хронической анемии: так как обширная агглютинация шариков введенной крови ведет к угрожающим жизни эмболиям, то ее следует избегать (агглютинины вводимой сыворотки не имеют такого значения, так как они разбавляются большим количеством крови хозяина). Поэтому до операции производится опыт взаимной агглютинации с шариками дающего и получающего кровь. Люди первой группы обозначаются как универсальные доноры, так как их кровь пригодна во всех случаях.

Опыт показал, что принадлежность людей к тому или иному классу есть признак постоянный и, кроме того, наследственный, благодаря чему он может иметь и некоторое судебно-медицинское применение, как, например, в вопросах оспариваемого отцовства. В главе о дифтерии мы познакомимся с его патогенетическим значением.

Подобные же изо-агглютинины, хотя менее определенные, были найдены и у низших животных — у лошадей, коров, собак, кроликов и т. д.

Опыт указывает на существование и индивидуальной специфичности. Впрыскивая корове кровь 60 коров, Тодд (Todd — Journ. of Genetics, стр. 123, 1913) получил изогемолитическую сыворотку, реагирующую со всеми ими. Затем, обрабатывая ее последовательно 110 различными образцами коровьей крови, он нашел, что она утрачивает способность реагировать с той кровью, которой обработана, но продолжает гемолизировать все 109 остальных.

От чего зависит эта специфичность биологических и, в частности, иммунологических реакций? Из всех составных частей организма только протеины обладают настолько сложным составом, что могут послужить основанием для видовых и даже индивидуальных отличий. Протеин заключает в себе около 20 амидокислот. Из них, по вычислениям Абдергальдена (Abderhalden), может быть составлено одной только перестановкой по крайней мере 2 432 902 008 176 640 000, т. е. два с лишним квинтильона различных соединений, не считая еще большого разнообразия, которое получилось бы от изменения количества различных амидокислот в отдельных протеинах.

На этом основании становится вероятным, что специфичность зависит от свойств белков. Специальные исследования, действительно, показывают, что в основе иммунологических отличий лежат химические различия протеинов. Так, например, в семенах гороха, вики, чечевицы и лошадиных бобов найден один и тот же белок — легумин, который химически не различается, из какого бы семени он ни был извлечен. Иммунологически также нельзя найти отличий между этими 4 легуминами. Точно также глобулин из семян дыни и тыквы химически, кристаллографически и иммунологически идентичен. Также идентичны во всех отношениях глиадин из пшеницы и из ржи. Но глутенин пшеницы и гордеин ячменя, хотя и сходны с глиадином, могут быть отличены от него и друг от друга как химически, так и иммунологически (см. H. G. Wells,—Die Chemischen Anschauungen über Immunitätsvorgänge, глава III, Иена, 1927).

Приэтом установлено, что хотя вся белковая молекула является антигеном, так как отдельные амидокислоты не вызывают образования антител, но в ней только некоторые определенные группы или радикалы служат носителями специфичности. Имея несколько таких групп, отдельный протеин может давать различные иммунологические реакции. Так, глобулин кровяной сыворотки специфически отличается от других протеинов сыворотки того же животного, но также и от глобулинов других животных. Групповые реакции, обнаруживаемые в сложных антигенах биологически сходных видов, могут зависеть от присутствия общих специфических протеинов в этих антигенах или от присутствия общих специфических радикалов в различных протеинах.

Внесением в протеины различных радикалов можно видоизменять иммунологическую специфичность протеинов. Так, иодированием, нитрированием, азотированием и т. д. белков получаются продукты, которые вызывают образование антител, специфически реагирующих только с этими видоизмененными белками, независимо от их происхождения от различных животных (Obermeyer и Pick — см. Pick, — Biochemie der Antigene, Iena, 1912). Таким образом приэтом утрачивается видовая специфичность и приобретается новая — структурная. Приэтом одна группа в присоединенном радикале и ее положение в нем может видоизменить иммунологическую специфичность всей белковой молекулы. Одно и то же антитело может реагировать с различными, сходными, но не тождественными антигенами, причем специфичность показывает количественные отличия и проявляется с максимальной интенсивностью, когда антиген реагирует с антителом, которое образовалось от иммунизации идентичным антигеном.

Наблюдаются и неспецифические реакции, когда, например, антисыворотка реагирует с антигеном совершенно зоологически чуждого вида. Известен так называемый гетерогенетический антиген Форссмана (Forssmann, — Bioch. Zeitschr., т. 37, стр. 78, 1911): иммунизация кролика органами свинки вызывает в его сыворотке появление гемолизинов для шариков барана. Объяснение этих явлений заключается в том, что у различных видов могут иметься протеины, заключающие идентичные специфические радикалы. Мы увидим впоследствии, что эти радикалы могут быть выделены при помощи обработки спиртом.

Имея в виду, что антигены имеют два отличительных свойства — вызывать образование антител и специфически соединяться с ними, следует признать, что они не всегда совпадают. Второе, именно, не связано исключительно с белками. Разнообразные химические вещества способны специфически реагировать с антителами. Действительно, оказалось возможным приготовлять искусственно неограниченное число новых антигенов, комбинируя протеины с веществами определенного химического состава, вступающими в тесное соединение с белками. Так, были добыты азопротеины воздействием диазотел. Реакции азопротеинов доказывают, что небольшая часть молекулы антигена определяет специфичность. Пространственное положение специфических групп также имеет значение, что доказывается различием антител для орто-, мета- и парасоединений.

На основании этих данных Ландштейнер предположил, что и естественные антигены могут иметь подобный сложный состав. Действительно, исследования Форссмановского гетерогенетического антигена показали, что он разлагается спиртом на две части — нерастворимую в спирту недеятельную и растворимую, связывающую антиген, но неспособную к образованию антител. Здесь имеется полная аналогия с азопротеинами и другими искусственными антигенами. А именно: приготовленные комплексными антигенами антитела специфически реагируют затем с простыми составными частями этих антигенов. Так, при помощи иммунных реакций можно различать орто-, мета- и парааминобензойные кислоты. Эти-то специфически реагирующие простые вещества и являются гаптенами, остаточными антигенами; а также к ним относятся и углеводные составные части пневмококков. Все эти факты наводят на мысль (Landsteiner, — Klin. Woch., стр. 103, 1927), что видовая и индивидуальная специфичность зависит не от самых белков, а от присоединенных к ним различных более простых веществ, составляющих с ними сложные комплексные антигены. Наконец, как мы увидим дальше, можно даже не соединяя некоторых веществ (например, липоидов) с белками, а только совместным впрыски-

ванием их вызвать образование антител, реагирующих с этими веществами.

Другое проявление неспецифических иммунных реакций наблюдается при терапевтической иммунизации. Еще в 1889 г. я указал (Ann. Past., 1889), что убитыми культурами птичьего вибриона вызывается реакция у туберкулезных свинок, что было подтверждено Мечниковым и Руденко. Маттес (Matthes) вызывал туберкулиновую реакцию посредством дейтероальбумоз. Затем, было найдено, что сильная реакция, которую производит у тифозных впрыскивание убитых тифозных бактерий, может быть получена также при помощи кишечной палочки или дейтероальбумозы. Эти явления можно объяснить таким образом, что впрыснутое вещество имеет общие антигены или радикалы с антигенами, вызвавшими болезнь. Возможно также, что введенный чуждый протеин вызывает усиленную деятельность образующих антитела органов (красный костный мозг или, вообще, ретикуло-эндотелиальная система), и они продуцируют антитела не только по отношению к нему, но также и к специфическому этиологическому фактору болезни, которым они раньше были раздражены. Гектоен (Hectoen — Journ. of Inf. Dis., т. 21, стр. 279, 1917) нашел, что животное, образовавшее раньше преципитины по отношению к одному постороннему протеину, после реинъекции иного протеина вырабатывает преципитины против обоих, а иногда еще и против таких, которые ему совсем не вводились. Наблюдалось также, что животные, вакцинированные от одной бактерии, способны затем вырабатывать более антител по отношению к другой, чем контрольные. Бывают, однако, и обратные результаты. Льюис (I. H. Lewis, — Journ. of Inf. Diseases, т. 17, стр. 241, 1915) нашел, что небольшие количества одного протеина, введенные после или одновременно с большими количествами иного (например, слабый раствор яичного белка в собачьей сыворотке), вызывают у свинок меньшую реакцию, чем введенные отдельно. Интересное доказательство того, что раздражение кроветворных органов вызывает усиленное образование антител, наблюдается у продуцирующих антитоксин лошадей. После обильного кровопускания уже через 48 часов утерянный антитоксин регенерируется в их сыворотке, даже без нового введения им токсина. Точно также замечено, что у людей, однажды болевших брюшным тифом и утративших следы агглютинина в сыворотке, этот последний снова появляется в большой концентрации после какой-либо иной инфекции или, вообще, высокой лихорадки. То же наблюдается у оспопрививых, вирулицидность сыворотки крови которых повышается даже после неудачной ревакцинации или после впрыскивания самых разнообразных веществ. Возможно, что многие терапевтические средства,

как мышьяк и различные металлы, гелиотерапия, кровопускания, горячие ванны, действуют таким же образом, вызывая раздражением ткани усиленное образование специфических антител.

Мы видели в предыдущем, что белковая природа антигенов удовлетворительно объясняет все разнообразие иммунологической специфичности. Но, спрашивается: действительно ли только белки могут быть антигенами? Известно, что все приемы, которые ведут к расщеплению белков на их составные части, — химическое разложение, триптическое или пептическое пищеварение, — заставляют их одновременно утрачивать и протеиновые реакции и антигенные свойства. Было, однако, много попыток доказать, что антигенами могут быть и вещества более простого состава и, именно, липоиды. Банг и Форсман (Bang und Forsmann), а затем Ландштейнер и Даутвитц (Landsteiner und Dautwitz) нашли, что гемолизины могут быть получены при помощи эфирных экстрактов из красных кровяных шариков. Здесь, однако, являлось возражение, что в эфирный раствор, комбинируясь с липоидами и благодаря им, могут перейти и белковые вещества. Неоспоримое доказательство антигенной роли небелковых веществ было дано много лет тому назад мною. Я именно нашел, что летучие продукты культур холерного и птичьего вибрионов способны не только вакцинировать животных, но и порождать в их сыворотке антиинфекционные свойства, обнаруживаемые феноменом Пфейффера в брюшине свинок. Правда, от летучих вакцин в крови вакцинированных не получалось иных антител кроме превентивных: в ней я не нашел ни агглютининов, ни преципитинов, ни бактериолизинов. Для образования последних необходима, очевидно, протеиновая молекула. Исследования последнего времени с иммунизацией липоидами выясняют эти отношения. Было найдено, что тогда как одними липоидами нельзя вызвать образования обычных антител (преципитинов, лизинов и т. д.), после введения их совместно с протеинами получаются антитела, дающие реакцию с этими липоидами (см. Landsteiner and Simms — Journ. of Exp. Med., т. 38, стр. 127, 1923). Остановимся несколько подробнее на этом вопросе.

Ландштейнер указал на существование веществ, которые сами по себе не могут вызвать образование антител, но которые реагируют с последними (см. Bioch. Zeitschr., т. 86, стр. 343, 1918; литер.). Он назвал такие вещества гаптенами и предположил, что туберкулин принадлежит к их числу. Затем, Цинссер (Zinsser — Infection and Resistance, 3-е изд., стр. 503 — 504, 1923) извлек вещества такого же характера из самых разнообразных бактерий после удаления из них всех протеинов кипячением и кислотами. Эти вещества осаждаются

спиртом и не дают ни милоновой, ни ксантопротеиновой реакции. Циннссер назвал их остаточными антигенами (residual antigens). Совсем недавно подобные же вещества были добыты из культур пневмококка Эвери (Avery — Journ. of Exp. Med., 1923, 1925) и его сотрудниками. Подвергнув обработке громадное количество соответственных культур, они выделили вещество характера углеводов, которое имеет все признаки гаптенов и остаточных антигенов, т. е. не вызывает образования антител, но реагирует с последними. Интересной особенностью этого вещества является его отсутствие у авирулентных штаммов и нарастание при усилении вирулентности пневмококков. Сходные гаптены продуцируются, повидимому, и другими бактериями.

Отчего антитела так специфично реагируют с антигенами? Отчего агглютинины, преципитины, гемолизины действуют только на те антигены, которые вызвали их образование? Отчего дифтерийный антитоксин нейтрализует только токсин дифтерии и ничем иным не проявляет своего существования?

Для объяснения специфического отношения антител к антигенам проще всего предположить, что первые происходят из вторых, что специфические части бактерий, введенные в организм животных, превращаются там в обезвреженное и обезвреживающее вещество. Такая мысль была высказана впервые Бухнером еще в 90-х годах (M. M. W., 1893, стр. 380). По его мнению, антитоксин есть видоизмененный организмом токсин. Такого же мнения придерживался и я (Врач, 1894 г.). Мечников защищал этот же взгляд (Immunität в Handb. der. Hygiene Вейля, 1897, т. IX, стр. 48 и Immunité dans les malad. infect., стр. 396 и след.). Против такого объяснения происхождения антител были выдвинуты следующие возражения.

1. Антитела вырабатываются животными в количествах, совершенно непропорциональных количеству введенного антигена. Так, Кнорр (Knorr — M. M. W., 1898, стр. 321) вычислил, что лошадь реагирует на единицу токсина выработкой 100 тысяч единиц антитоксина. По Пфейфферу, кролик, которому введено в кровь 0,004 *мг* убитых холерных вибрионов, дает в 60,0 сыворотки количество бактериолизинов, способное растворить 120,0 вирулентной культуры. Здесь соотношение между антигеном и антителом — 1 : 30 миллионов. Возможно ли допустить присутствие следов антигена в антитоксине?

2. Второе возражение касается продолжительности выработки антител. Если ввести животному антисыворотку (так называемая пассивная иммунизация), то скоро (например, недели через две) антитела исчезнут из его крови. Если же его вакцинировать антигеном, то очень долго оно продолжает вырабатывать антитела. Даже после обильного

кровопускания вместе с кровью восстанавливается, как мы видели, прежнее содержание в ней антител. Очевидно, что антитела не приготовляются из циркулирующего в крови антигена.

3. Антитела могут существовать в крови животных, которым не вводился антиген. Так, некоторые лошади заключают в своей крови дифтерийный антитоксин.

Разбирая эти возражения, Мечников (l. c.) пытался ослабить их силу. Так он указывал, что в антителах может присутствовать какая-либо модификация антигена, что антитела могут медленно вырабатываться из антигенов и поэтому длительно присутствовать в крови; что у лошади дифтерийный антитоксин мог бы появляться вследствие воздействия на организм лошади какой либо из псевдодифтерийных бактерий, широко распространенных в природе.

Эта аргументация Мечникова не имела, однако, успеха, в виду появления чрезвычайно остроумной теории боковых цепей Эрлиха, которая, казалось, удовлетворительно объясняла происхождение антител и которая на много лет получила почти всеобщее признание в иммунологии.

Уже Ру (Roux) на основании опытов Саломонсена и Мадсена (Salomonsen et Madsen — Ann. Past., т. 12, 1898), которые нашли, что впрыскивания пилокарпина лошадям увеличивают продукцию антитоксина, а также и своих с Вайаром (Roux et Vaillard — Ann. Past., т. 7, 1893), показавших, что выработка антитоксина у лошадей продолжается даже после извлечения всего объема их крови повторными кровопусканиями, высказал мысль, что антитела выделяются клеточками тела, как род внутренней секреции. В следующих главах мы увидим, что эта мысль о выработке антител путем внутренней секреции клеточек и тканей не перестает получать очень серьезное подтверждение.

Глава 4.

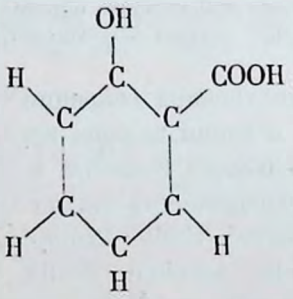
ТЕОРИЯ БОКОВЫХ ЦЕПЕЙ И ЕЕ КРИТИКА

Воззрения Эрлиха на иммунитет как на один из видов питания. Ассимиляция питательных веществ посредством рецепторов клеточек. Строение клеточки из центрального ядра и боковых цепей или рецепторов. Специфическая связь антигена с рецептором. Избыточная регенерация. Выбрасывание рецепторов в кровь. Три вида рецепторов или гаптинов. Вакцины — видоизмененные токсины. Различное действие трех видов рецепторов на антигены. Комплемент или алексин. Амбоцепторы или иммунные тела. Открытие явления поглощения комплемента — реакция Борде-Женгу. Ее многочисленные применения. Характер реакции антитела с антигеном. Химическая теория Эрлиха. Химическая теория Аррениуса и Мадсена. Теория адсорпции Борде. Биологическое значение адсорпции. Адсорпционные изотермы. Схема сенсибилизации по Борде. Затруднительность объяснения специфичности для адсорпционной теории. Две фазы в реакции антитела с антигеном. Вопрос о множественности или единстве антител. Доводы Циннссера в пользу единства. Факты, доказывающие это единство. Критика Эрлиховского объяснения специфичности антител. Теории Настюкова и Кассовица. Теория Меца. Значение конглютинина бычьей крови. Бактериолизины. Переносный лизис бактерий. Приготовление Здравосмысловым антител в пробирке. Объяснение специфичности Ландштейнером и закон Ле Шателье. Объяснение избыточного образования антител действием киназы. Место образования антител — ретикуло-эндотелиальная система.

На точке зрения внутренней секреции стоит и Эрлиховская теория. Реакции иммунитета, в конце концов, представляют только повторение процессов нормального обмена веществ, и их кажущееся чудесное приспособление к новым условиям есть только один из видов «древней протоплазматической мудрости» (Uralter Protoplasma Weisheit — см. Ehrlich, введение в Gesammelte Arbeiten, Berlin, 1904). Питание клеточек тела совершается путем присоединения питательных материалов к их протоплазме. В виду громадного разнообразия веществ, которые в ходе нормальных или патологических процессов обмена могут приходить в соприкосновение с клеточками, эти последние, которые могут быть рассматриваемы как комплексы огромных молекул, должны обладать соответственно большим числом атомных групп, посредством которых

могут соединяться с этими веществами, чтобы ассимилировать их и превращать в составные части своей протоплазмы. Поэтому, также и по отношению к антигенам, клеточки посредством атомных групп химически соединяются с ними и или ассимилируют их без вреда для себя, если они неядовиты, или поражаются приэтом в случае ядов.

С этой точки зрения клеточка состоит из нейтрального химического ядра (Leistungskern), более или менее постоянного и несущего соответственные клеточные функции, и большого разнообразия «боковых цепей» или атомных групп, при помощи которых связывается с питательными и иными материалами, приносимыми соками тела. Термин «боковые цепи» (Seitenkette) взят по аналогии с химией. Так, например, мы можем представить себе, что бензольное ядро в ароматических соединениях соответствует центральному ядру (Leistungskern) протоплазмы, а различные присоединенные к нему атомы и группы являются боковыми цепями. В салициловой кислоте шесть атомов углерода изображают центральное ядро, а четыре атома водорода, радикал гидроксила (OH) и радикал кислоты (COOH) являются боковыми цепями, при помощи которых салициловая кислота может вступать в соединение с различными веществами. Эта аналогия, разумеется, только очень отдаленная, так как протоплазма должна обладать бесконечным разнообразием боковых цепей, чтобы иметь возможность вступать в процессы обмена с громадным количеством ассимилируемых веществ. В клеточке неизменным остается центральное ядро со специальными функциями, тогда как боковые цепи непрерывно вступают в связь с посторонними веществами и воспринимают их, вследствие чего Эрлих назвал их рецепторами.



Исследования Пастера и Эмиля Фишера показали, что клеточные ферменты действуют на вещества совершенно определенной структуры и, например, из двух одинаковых соединений могут разлагать только вещество, вращающее плоскость поляризации вправо, и не действуют на левовращающее. Как выразился Фишер по поводу фер-

ментов, они должны обладать группой атомов, которая должна подходить к соответственной группе в разлагаемом веществе, как «ключ подходит к замку». Таково же — по Эрлиху — должно быть отношение рецептора (боковой цепи) к питательному веществу или к антигену. Антигены, как мы видели, являются белками, т.-е. продуктами живых клеточек, и имеют много общего с питательными материалами.

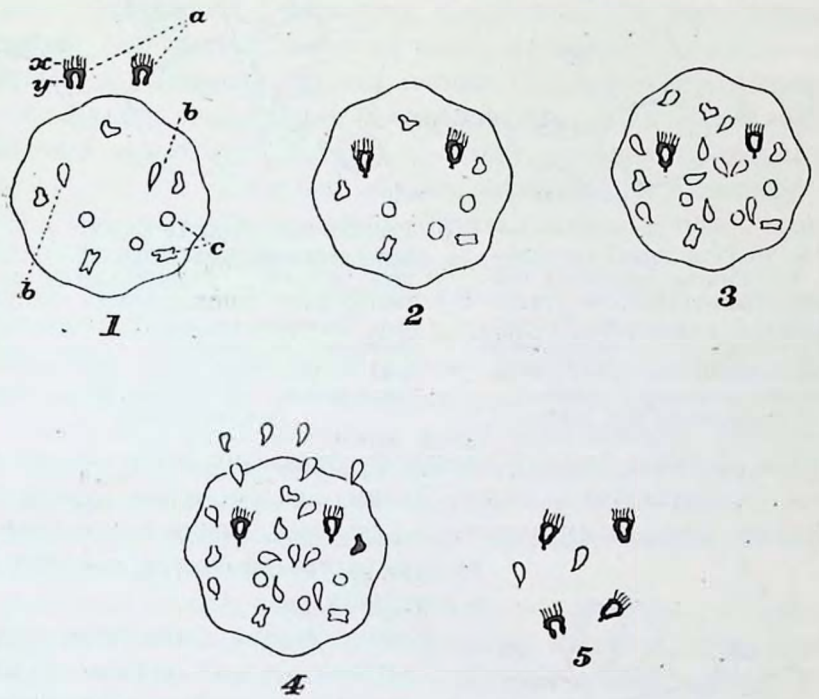


Рис. 18. Схема, поясняющая теорию боковых цепей: 1 — клеточка с имеющимися в ней боковыми цепями рецепторами *b*, *c*; — антигены — *a*; в них *x* зимофорная или токсофорная группа, *y* — гаптофорная группа. 2 — захватывание рецепторов антигенами. 3 — новообразование рецепторов. 4 — выбрасывание их в кровь. 5 — захватывание ими антигенов.

Неудивительно, поэтому, что они находят подходящие к ним рецепторы в клеточках. Захваченные антигенами рецепторы делаются бесполезными для дальнейшей ассимиляции и поэтому на их место регенерируются другие, такие же. Так как регенерация всегда — по закону суперкомпенсации Вейгерта (Weigert) — бывает избыточной, то вместо одного захваченного регенерируется их так много, что они уже не помещаются в клеточке, а выбрасываются в кровь, где и являются антителами, так как сохраняют способность соединяться с антигенами. Таким образом антитела, появляющиеся в крови иммунизированных животных, являются комплексами атомов, составлявших нормальную

составную часть клеточек тела и принимавших участие в процессах обмена, но затем избыточно выработанных и выброшенных в животные соки под влиянием раздражения иммунизацией. То же вещество, которое, как говорит Беринг, является причиной отравления клетки

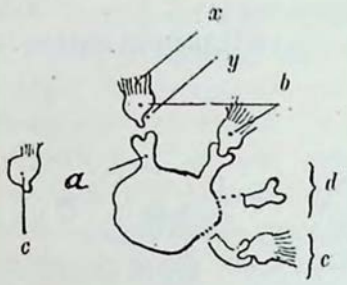


Рис. 19. Рецепторы I порядка— *a*, *b* — антиген (например, токсин) с токсофорной — *x* и гаптофорной — *y* группами. Токсоид или вакцина — *c* с ослабленной токсофорной группой. *d* — свободный рецептор в крови. *e* — нейтрализация ими токсина.

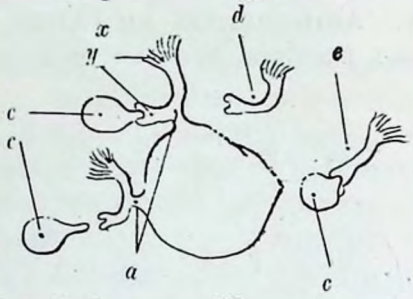


Рис. 20. Рецепторы II порядка — *a*; в них *x* — зимофорная группа (производящая, например, агглютинацию) и *y* — гаптофорная (захватывающая, например, бактерии). *c* — захватываемое тело (например, бактерии). *d* — циркулирующий в крови свободный рецептор. *e* — захватывание им постороннего тела (агглютинация).

токсином, делается защитой клетки от отравления, когда — оторванное от нее — циркулирует в крови. Таким образом теория Эрлиха дает объяснение образованию антител и указывает, вместе с тем, причины их строгой специфичности по отношению к антигенам (рис. 18).

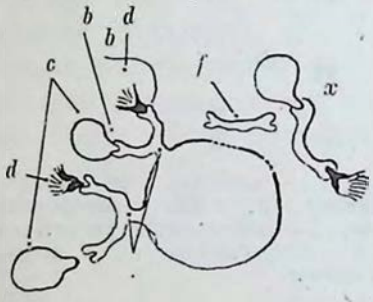


Рис. 21. Рецепторы III порядка— *a* с двумя гаптофорными группами *b*, одною захватывается постороннее тело — *c* (например, красный кровяной шарик), другою — комплемент — *d*. Выделенный в кровь рецептор так называемый амбоцептор — *f*. Действие его на постороннее тело — *x* (например, гемолиз).

Теория Эрлиха была применена ко всем случаям реакций антигенов — антител. В виду разнообразия антигенов и вызываемых ими реакций иммунитета потребовалось соответственное различие в рецепторах, и Эрлих предположил существование трех разновидностей или «порядков» рецепторов или «гаптинов». Рецепторы первого порядка объясняют происхождение антитоксинов; рецепторы второго порядка служат для агглютининов и преципитинов, и рецепторы третьего — для бактериолизинов и цитотоксинов. Все это становится вполне наглядным при помощи следующих схем (рис. 19 — 21).

Наиболее прочны рецепторы первого порядка. Они изображаются в виде отростков клеточки со строением, специально приспособленным

для соединения с соответственными токсинами или ферментами. Это приспособление, в которое входит фермент или токсин, носит название гаптофорной группы рецептора. Молекула же токсина или фермента, кроме соответственной соединительной гаптофорной группы, имеет еще токсофорную, вызывающую токсическое действие в случае токсина и разложение при ферменте. Выделенный в кровь рецептор первого порядка соединяется с ферментом или токсином и препятствует их действию. От времени, действия жары, антисептиков и т. п. может разрушиться токсофорная группа токсина. Тогда этот так называемый токсоид делается сравнительно безвредным, но все-таки может вызывать избыточное образование гаптинов и, значит, появление антител, парализующих токсин. Он, таким образом, иммунизирует и является вакциной. Следовательно, по теории Эрлиха, вакцинирующие вещества не что иное, как модифицированные токсины.

Итак, рецептор первого порядка только соединяется с токсином и, захватывая его гаптофорную группу, препятствует ему соединяться с клеточками и отравлять их. Он не разрушает токсина, который может быть освобожден от соединения с ним; так, например, в случае змеиного яда, который разрушается при более высокой температуре, чем его антитоксин, одним нагреванием можно восстановить ядовитое действие смеси токсина с антитоксином (Calmette — Ann. Past., 1895). Подобную же диссоциацию вызывает соляная кислота (Morgenroth — Berl. Klin. Woch. № 50, 1905).

Рецепторы второго порядка приспособлены для иного действия: они должны не только захватывать питательный материал, но и оказывать на него энзимное (ферментативное) влияние. Они, поэтому, имеют более сложное строение и содержат кроме гаптофорной еще и зимофорную группу. Поэтому, когда они выбрасываются в кровь, то имеют вышеуказанную форму токсинов или ферментов и вызывают явления агглютинации, если соединяются с бактериями, или преципитации при действии на белковые вещества. При разрушении их зимофорной группы они превращаются в агглютиноиды или преципитоиды, которые могут только связывать антигены, но не дают с ними осадка. Это соединение их с антигенами доказывается тем, что последние уже не могут быть осаждены нормальными антителами второго порядка с неразрушенной зимофорной группой.

Антитела, наконец, могут иметь еще иное действие на антигены — они могут разрушать их. Это производится при помощи рецепторов третьего порядка, имеющих две (или несколько) гаптофорных группы. При помощи одной из них они захватывают питательный материал — клеточки, бактерии или белки, а посредством другой — тот фермент,

который воздействует на этот материал и разрушает его. Выброшенные в кровь рецепторы третьего порядка превращаются в так называемые амбоцепторы, которые соединяются с антигенами, но не влияют на них, пока к ним не присоединится вещество, имеющееся в каждой свежей крови и называемое комплементом.

Этот комплемент есть тот агент, который был открыт, как указано в главе II (см. стр. 32) исследованиями в лабораториях Ал. Шмидта и Флюгге и благодаря которому свежая сыворотка крови разрушает и убивает бактерий. Бухнер нашел, что это бактериеубийственное действие уничтожается получасовым нагреванием сыворотки до 55°. Он назвал это хрупкое вещество алексином и посвятил много работ изучению влияния его на бактерии. Этот алексин имеется в крови различных животных в неодинаковом количестве. Особенно много его в крови морской свинки, которой обыкновенно и пользуются для опытов с алексином.

При иммунизации животных бактериями в их крови увеличивается содержание амбоцепторов; количество же алексина не изменяется от вакцинации, но может колебаться в зависимости от различных иных условий. Амбоцепторы гораздо более стойки, чем алексины, и не разрушаются от нагревания от 55° до 60°. Изучая иммунную сыворотку, Борде (Bordet — Ann. Pasteur, т. 13, 1899) показал, что бактериолитическая ее способность разрушается подобным нагреванием, но восстановляется в прежней силе при прибавлении небольшого количества свежей нормальной сыворотки. Этим опытом была установлена необходимость двух различных веществ для бактериолиза. Иммунизацией животных вызывается выработка довольно стойкого «превентивного» вещества, специфичного по отношению к тем бактериям, которые применялись в качестве вакцин. Это вещество — сенсибилизатор Борде или амбоцептор Эрлиха или, вообще, иммунное тело или антитело позднейших авторов — может накопляться в крови в очень больших количествах, но само по себе не может разрушать бактерий. Оно нуждается в помощи другого «бактерицидного» вещества, неспецифического, присутствующего во всякой нормальной свежей крови — Бухнеровского алексина. Вслед затем Борде нашел, что красные шарики крови подвергаются гемолизу (выхождению гемоглобина) в крови иммунизированных ими животных и что этот гемолиз также зависит от совместного действия двух веществ — стойкого антитела и нормального алексина. Затем, Эрлих и Моргенрот подробно изучили явления гемолиза и разработали их с точки зрения теории боковых цепей (Berl. Kl. Woch., №№ 1, 21 и 22, 1900). Они, кроме того, установили два важных факта. Они нашли, что амбоцептор нагретой

до 56° сыворотки (инактированной) соединяется со своим антигеном (эритроцитами или бактериями) даже при 0°. Комплемент же не может непосредственно соединяться с антигеном, а только присоединяется к комплексу антиген + амбоцептор и то лишь при t выше 0° и быстрее всего при 40°. На схеме это показано конфигурацией гаптофорных групп комплемента и антигена, входящих, как ключ в замок, в соответственные группы амбоцептора, но не сцепляющихся одна с другой.

В виду того, что у одного и того же животного можно получить иммунитет к самым различным бактериям и клеточкам, необходимо признать возможность возникновения множественных амбоцепторов, а следовательно и бесчисленного количества рецепторов III порядка в клеточках животных. Но, кроме того, и антигены — бактерии или иные клеточки — должны иметь много гаптофорных групп. Поэтому даже бактерии или эритроциты одного вида могут вызвать образование многих амбоцепторов и это может объяснять существование групповых (см. стр. 47) реакций, как видно на схеме.

Гораздо больше значения имеет вопрос о множественности или единичности комплемента. Эрлих и его школа утверждали, что в сыворотке одного и того же животного может быть много комплементов для действия на различные сенсибилизированные (т. е. соединенные с амбоцепторами) эритроциты и бактерии. Борде же, не отрицая того, что комплементы крови различных животных неодинаковы по своему качеству и силе, считал более вероятным, что сыворотка каждого животного имеет всего один комплемент, функционирующий со всеми сенсибилизированными клеточками.

Для разрешения этого вопроса Борде и Женгу поставили следующий знаменательный опыт, так называемый «поглощения комплемента» (Bordet et Gengou — Ann. Pasteur, т. 15, 1901). Они взяли эмульсию из суточной агарной культуры чумных бактерий в качестве антигена, инактированную противочумную лошадиную сыворотку как антитело и свежую сыворотку морской свинки для алексина и приготовили следующие смеси:

1) алексин + чумные бактерии + инактивированная антисыворотка,
2) алексин + чумные бактерии + инактивированная нормальная сыворотка,
3) алексин + инактивированная антисыворотка,
4) алексин + инактивированная нормальная сыворотка,
5) чумные бактерии + инактивированная античумная сыворотка,
6) чумные бактерии + инактивированная нормальная сыворотка.

Пробирки с пробными смесями были поставлены на 5 часов в термостат, после чего в каждой из них были прибавлены сенсибилизированные красные кровяные шарики кролика, т. е. эритроциты, соединенные с соответственным кроличьим гемолизином (амбоцептором кроличьих эритроцитов, приготовленным иммунизацией ими барана). В результате произошел гемолиз во всех пробирках, кроме 5-й и 6-й, где не было алексина, и 1-й, где алексин был фиксирован или поглощен сенсибилизированными чумными бактериями. Таким образом, бактерии, будучи сенсибилизированы, становятся способными поглощать алексин и препятствовать его последующему действию на сенсибилизированные эритроциты. Что такой результат не есть исключительное явление, было доказано дальнейшими опытами с сенсибилизированными сибиреязвенными, тифозными бактериями и протеем.

Будучи крайне наглядной и в высшей степени чувствительной, эта реакция Борде-Женгу приобрела громадное значение. Она позволила легко и скоро определять по известному антигену присутствие или отсутствие соответственного амбоцептора или, наоборот, по известному амбоцептору характер неизвестного антигена. Так, впоследствии Борде и Женгу применили эту реакцию для доказательства специфического этиологического значения открытого ими при коклюше бацилла, дававшего поглощение комплемента с сывороткой больных коклюшем детей (Ann. Past., 1906).

Затем, Женгу нашел, что такая же фиксация комплемента происходит при взаимодействии антител с соответственными растворимыми антигенами. «Сыворотки, получаемые у кроликов впрыскиванием больших доз коровьего молока и т. п., заключают кроме преципитинов Борде и Чистовича также и сенсибилизины, описанные Борде в бактериологических и гемолитических сыворотках и найденные впоследствии в большинстве антимикробных сывороток» (Ann. Past., т. 16, 1902). Гей (Gay, C. B. f. Bakt. I Orig., т. 93, стр. 603, 1905) указал, что при преципитации происходит поглощение комплемента.

Впоследствии оказалось, что эта последняя реакция гораздо более чувствительна, чем преципитация, так что может быть констатирована при отсутствии видимого осадка. Так, Дин (Dean — Zeitschr. f. Imm., т. 13, 1912) приходит к заключению, что поглощение комплемента и преципитация являются двумя фазами одной и той же реакции — хлопчатый осадок представляется окончательной стадией изменения, которое в своей более ранней и незаконченной стадии выражается фиксацией комплемента. Наиболее важное применение открытие

Борде и Женгу получило в так называемой Вассермановской реакции для обнаружения сифилиса.

Только что подробно изложенная теория Эрлиха сыграла большую роль в иммунологии, вызывая для своей проверки многочисленные опыты и ведя к установлению новых фактов. Долгое время она была господствующей, хотя и встречала не мало возражений. В настоящее время она в значительной своей части оказывается поколебленной. Основными по отношению к ней вопросами являются — характер реакции между антигеном и антителом и происхождение антител. По Эрлиху антиген и антитело соединяются между собою химически, как сильная кислота с сильной щелочью. Приэтом, для объяснения тех сложных явлений, которые получаются при нейтрализации токсина антитоксином, ему пришлось допустить существование многочисленных модификаций токсина (протоксоиды, дейтеро-, тритотоксоиды, токсоны), различающихся своей жадностью к соединению с антитоксином — токсинные спектры. Аррениус и Мадсен (Arrhenius — Immunochemie, 1907) предложили простое объяснение этих явлений, предполагая, что антиген и антитело соединяются между собой, как слабая щелочь со слабой кислотой (аммиак, например, с борной кислотой), причем наступает равновесие по закону действия масс Гульдберга и Вааге, в зависимости от сравнительного количества реагирующих веществ. Этой теории противоречат, однако, многие факты. Так, например, при разбавлении не наступает диссоциации соединения токсина с антитоксином, что требовалось бы по теории Аррениуса.

В настоящее время все большее и большее значение приобретает высказанная впервые Борде теория адсорпции. Борде сравнивает действие антител на антигены с явлениями при окрашивании, когда краска окрашивает весь материал более или менее сильно в зависимости от количественного соотношения между краской и адсорбирующим веществом. Таким образом, при действии одной единицы антитоксина на 10 единиц токсина не произойдет нейтрализации одной единицы токсина с неизменностью остальных 9 единиц, как бывает при химическом соединении, а, напротив, антитоксин распределяется по всем частицам токсина, что несколько видоизменяет их ядовитость, но не вполне ее нейтрализует.

Действительно, сходство между иммунными реакциями между антигеном и антителом и явлениями адсорпции коллоидов чрезвычайно велико, как на это было указано Нейссером и Фридеманом (Neisser und Friedemann — M. M. W., 1904), Бехгольдом (Bechhold — Zeitschr. f. phys. Chemie, 1904), Бильцем (Bilz, l. c., 48, 1904) и другими.

Приведем для примера следующую таблицу:

Осаждение бактерий антитифозной сывороткой		Осаждение гидроокиси циркона раствором коллоидного золота	
Разведение сыворотки	Выпадение	мг ZrO_2	Выпадение
10	0	32,5	0
100	0	16,25	0
1.000	Почти полное	6,5	0
5 000	» »	3,25	0
10 000	Неполное	1,95	Большой осадок
15 000	»	1,62	Полное выпадение
20 000	Значительные следы	1,65	Мельчайшие хлопья
25 000	Следы	0,325	» »
30 000	Хлопья.	0,065	0
35 000	Мельчайшие хлопья	—	—
40 000	» »	—	—
45 000	0	—	—

В числе первых, указавших на значение явлений адсорпции в живом организме, был Страуб (Straub — Arch. f. Phisiol., I, 1904), установивший, что поглощение вератрина сердечной мышцей есть типичный процесс адсорпции. О явлениях агглютинации только-что было сказано. Но и соединение опсонина с бактериями (Ledingam — Journ. of Hygiene. 1912), между дифтерийным токсином и антитоксином (Бильц, Ландштейнер — в Oppenheimer Handbuch d. Biochemie, II), явления гемолиза (Rohner — Hermann — Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1925) при количественном определении следуют законам так называемой адсорпционной изотермы. Формула этой изотермы выведена Фрейндлихом (Freundlich — Kolloidzeitschrift, 2, 1907 и Kapillarchemie, 3 изд. Leipzig, 1922), который доказал ее всеобщую применимость. Эта формула следующая: $a = \alpha . c - \frac{1}{n}$. Приэтом a есть адсорбированное количество на 1 грамм адсорбирующего вещества; c — концентрация равновесия раствора после адсорпции; α и n — константы, α — зависящая от вещества, а величина $1/n$ колеблется только между 0,1 и 0,5. Если полученную этим способом для какого бы то ни было процесса адсорпции изотерму внести в систему координатов, в которой a обозначает ординаты, а c абсциссы, то получается кривая всегда одного и того же типа. Эта адсорпционная

кривая сначала быстро поднимается, чтобы затем все более уплощаться. Это значит, что из мало концентрированных растворов адсорбируется сравнительно очень много, а при дальнейшем повышении концентрации прирост адсорпции очень не велик. Эта особенность процесса адсорпции совершенно характерна и отличает его от химических соединений. По ней можно установить, что данное явление основано на адсорпции. Ж. Дюкло предлагает такую формулу адсорпции: $C_1 = kC_2^m$, причем C_1 выражает концентрацию в адсорбирующем теле, C_2 — концентрацию в жидкости, а m есть число, всегда меньшее единицы.

За адсорпционную природу иммунных реакций говорит и тот факт, что соединение антигена с антителом с течением времени делается крепче, стабилизируется, что вполне соответствует свойствам коллоидальных соединений (процесс окрашивания, осаждения белков спиртом).

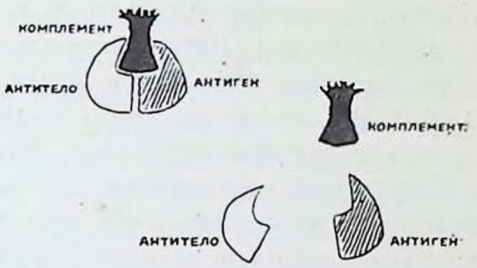


Рис. 22. Схема Борде.

Отметим кстати, что в противоположность теории Эрлиха воззрение Борде может быть изображено следующей схемой (рис. 22). Отсюда видно, почему Борде вместо термина «амбоцептор» пользуется термином «сенсибилизин».

Есть, однако, одно обстоятельство, которое представляет большие затруднения для адсорпционной теории реакций иммунитета: это — строгая специфичность, которая характеризует отношения антител к антигенам и которая, будучи понятной в виду различного строения рецепторов Эрлиха, необъяснима при коллоидальном состоянии реагирующих веществ. Поэтому многие ученые и П. Мюллер (P. Th. Müller — Vorlesungen über Infection und Immunität, 3 изд., стр. 269, 1910) в их числе примыкают к воззрению Борде, который различает в иммунных реакциях, а, именно, при агглютинации, две фазы: первую фазу (phase d'impression), во время которой реагирующие тела сочетаются между собой, и последующую, когда — по физико-химическим основаниям — совершается самая реакция (в данном случае агглютинация бактерий). Нам еще придется вернуться к этой труднейшей задаче объяснения специфичности по поводу критики эрлиховской теории.

Перейдем теперь к вопросу о природе антител.

Со времени первых исследований Эрлиха установилось мнение, что агглютинины, преципитины и другие антитела являются различными веществами, образующимися в организме животного часто

в ответ на введение одного антигена. Краусс (Krauss — в Kolle und Wassermann—Handbuch, I изд., стр. 617 и 618, 1904) говорит: «Так же, как тело бактерии заключает разнообразные антигены, так мы можем допустить, что животный протеин состоит из большого числа различных антигенных элементов. Если действовать на животный организм такими веществами, которые в нем находят подходящие рецепторы, то получается образование многих качественно различающихся антител».

В дальнейшем, однако, стали появляться указания на возможное отождествление некоторых из этих различных антител. Пальтауф (Paltauf), а затем ф. Эйслер (v. Eisler — в Krauss und Levaditi Handbuch, 2, стр. 835, 1909) высказались за идентичность агглютининов и преципитинов. Еще дальше пошли Байль и Гок (Bail und Hoke — Arch. f. Hygiene, т. 64, стр. 313, 1908), которые, изучая преципитирующее и бактериолитическое действие нормальной бычьей и иммунной кроличьей сыворотки на холерных вибрионов, пришли к заключению, что в этих сыворотках имеется только одно антитело, которое вызывает различные реакции в зависимости от условий, при которых наблюдается. Сторонником унитарного взгляда на различные антитела выступил Циссер (Zinsser — Infection and Resistance, 3-е изд., стр. 318 и след., 1923). Он определяет свою точку зрения следующим образом. Возможно, что сложная клетка, как, например, тифозная бактерия, заключает в себе различные антигенные вещества, которые вызовут появление различных сенсибилизующих антител. Но при действии единичного антигена, в его чистом виде, получается только одно антитело, которое способно специфически с ним соединяться. В результате этого соединения антиген изменяется в физическом, а, может быть, и в химическом отношении. В результате с этим сенсибилизованным антигеном наблюдаются реакции (агглютинация, преципитация, поглощение комплемента и т. д.), которые определяются и различиями в природе антител, с которыми антиген соединился, но скорее физическим состоянием самого антигена, природой сопутствующих веществ (алексин, лейкоциты, тканевые клеточки) и условиями обстановки, при которой ведется наблюдение. Так, когда антитело входит в контакт с очень тонко разделенным антигеном, как при экстракте бактерий или лошадиной сыворотке, если присутствуют электролиты и еще, быть может, другие необходимые факторы в виде наличия сыворотки и т. п., то произойдет преципитация. Если мы имеем дело с целой бактерией сравнительно большого объема и, следовательно, малой поверхностью соприкосновения, то наблюдается агглютинация, причем нельзя ожидать количественного параллелизма с реакцией преципитации в виду гораздо большей деятельности анти-

гена в последнем случае. В присутствии алексина произойдет фиксация комплемента или гемолиз или бактериолиз в зависимости от других условий. В присутствии лейкоцитов возможен фагоцитоз антигена, а при поглощении антитела тканевыми клетками имеет место анафилактическая сенсибилизация (см. след. главу). Имеется много фактов в пользу унитарного мнения. Байль и Цуда (Bail und Tsuda — Zeitschr. f. Immun., Orig., I, стр. 546, 1909) диссоциировали преципитаты (т. е. осадки), образованные действием козьей сыворотки на холерные экстракты, и получили бактериолизины. Байль и Бок (l. c.) имели сходные результаты с иммунной кроличьей сывороткой. Гей и Чикеринг (Gay and Chickering; цит. по Цинссеру, стр. 321) извлекали слабым раствором соды предохранительные антитела из специфических преципитатов, полученных от действия антисыворотки на пневмококковые экстракты. Гентуну (Huntoon, — Journ. of Immun., т. 6, стр. 185, 1921) удалось, обрабатывая при 55° агглютинированных ланцетовидных стрептококков (пневмококков) слабощелочным солевым раствором, извлечь из них антитела в раствор, почти лишенный протеинов. Замечательно, что этот раствор имел предохранительное и даже лечащее действие, но был совершенно лишен способности агглютинировать пневмококков. Цинссер, впрыскивая Гентуновский экстракт в кровь зараженных пневмококками кроликов, наблюдал в ней иногда агглютинацию (стр. 323 — 324). Унитарную теорию разделяет также Фридбергер, Дин (Dean), Николль (Nicolle), Уент (Went — Zeitschr. f. Immun., 39, стр. 76, 1924) и Уэльс (H. E. Wells — Die chemischen Anschauungen über Immunitätsvorgänge, стр. 89 — 91, 1927), а также Барыкин. Он, кроме того, очень последовательно проводит коллоидное объяснение явлений иммунитета (журн. экспер. биол. и медиц., № 16, 1927 г.). Приэтом он стоит на почве теории коллоидов Ж. Дюкло (J. Duclaux, Коллоиды, 1924), по которой они слагаются из большой инертной массы и соединенного с нею ничтожного количества активного вещества. При помощи этого последнего возможно дать отчет о химических реакциях коллоидов. Барыкин подвергает справедливой критике Эрлиховскую теорию, а также допущение существования всевозможных антител. Вместо участия последних он объясняет явления иммунитета различными изменениями физико-химического состояния коллоидов в организме. Трудно, однако, согласиться с его отрицанием специфичности при иммунитете. В связи с этим отрицанием ему приходится допустить, что «и в нормальном полученном по наследству состоянии организм располагает группами коллоидов, настроенных на тот или другой антиген». Не есть ли это возврат к предсуществующим рецепторам Эрлиха?

Мы приходим, таким образом, к заключению, что существует, в сущности, для каждого антигена только одно антитело, которое можно назвать сенсибилизином или антиинфекционной способностью (см. стр. 35). Это, разумеется, значительно упрощает учение об иммунитете.

Это упрощение еще увеличивается тем, что, как я доказал, антигеном является не сложное белковое вещество, как до сих пор предполагали, но биогенный амин (летучий в случае вибрионов).

С такими предпосылками становится легче подойти к решению самого трудного вопроса иммунологии — причины специфического отношения антитела к антигену.

По теории Эрлиха это специфическое отношение объясняется тем, что каждый антиген находит в клеточках специфический, относящийся к нему, рецептор. Специфичность, следовательно, не объясняется, а считается предсуществующей, потому что те вещества, которые не находят соответствующих рецепторов, не являются антигенами, т.-е. не вызывают появления антител. Но эта гипотеза Эрлиха заставляет предполагать присутствие в клеточках несметного количества рецепторов, которые никогда во всей жизни животного и ни у кого из его предков не приходили в соприкосновение со своими антигенами. Так, например, Дунгёри (Dungern) вводит в брюшину кролика плазму морской медузы и получает специфические преципитины. Между тем, едва ли подлежит сомнению, что никогда в течение веков — до опытов Дунгерна — брюшина кроликов не испытывала воздействия этой плазмы. Существование множества никогда не употреблявшихся — до появления экспериментаторов — рецепторов и само по себе неправдоподобно и противоречит основному биологическому закону — атрофии от бездействия.

В виду невозможности допустить предсуществование в клеточках неопределенного громадного количества рецепторов приходится отказаться от теории Эрлиха.

Но, в таком случае, для объяснения специфического отношения антител к антигенам нужно вернуться к теории Бухнера, т.-е., что антитела образуются из антигенов. В таком случае, однако, предстоит считаться с теми возражениями, которые были выдвинуты (см. стр. 51) против этой теории, а именно, с количественным несоответствием между антигеном и антителом и с длительным выделением антител, даже после удаления всей первоначальной крови. Третье возражение — о существовании дифтерийного антитоксина в крови нормальных лошадей — разъяснено опытами Гленни (Glenny), как мы увидим в главе о дифтерии. В последнее время появились две теории, стоящие на Бухнеровской точке зрения —

Настюкова (Биохимическая теория туберкулезного иммунитета, Москва, 1926) и Меца (Maz, — M. M. W., стр. 1832, 1926). Настюков объясняет тот факт, что из одной единицы токсина может возникнуть 100 тысяч единиц антитоксина, а из одной единицы вакцины — 30 миллионов бактериолизинов, тем, что антитоксины и бактериолизины действуют как специфические катализаторы. Из одной единицы токсина возникает только несколько единиц антитоксина; но антитоксин обладает по отношению к токсину специфическим каталитическим действием: как всякий катализатор или фермент, антитоксин способен изменять (в данном случае переводить в недеятельное состояние) громадное количество субстрата (токсина), которое в несколько сот тысяч раз превышает количество фермента. Но этому мнению Настюкова противоречит хорошо установленный факт, что антитоксин не разрушает токсина, а связывает его в определенных количественных отношениях.

Сходное объяснение перепроизводства антител предлагалось Кассовицем (Kassowitz, — Metabolismus und Immunität, Wien, 1907). Он описывает, что антиген соединяется с рецептором клеточки, выхватывает его в кровь, теряет приэтом сродство к нему, захватывает новый сидящий в клеточке рецептор и повторяет этот процесс множество раз. Не говоря о недоказанности таких перемен настроений антигенов, в теории Кассовица остается тот же слабый пункт теории боковых цепей — предсуществование специфических рецепторов.

Мец утверждает, что в нормальной сыворотке имеется вещество, действующее на все антигены. Это вещество есть конглютинин Борде, и на нем нам приходится остановиться. Борде (Bordet et Gay, — Ann. Past., т. 20, стр. 467, 1906) описал следующее. Если прибавить к свежей лошадиной сыворотке эритроциты свинок, то наступает легкий гемолиз. От инактивированной бычьей и свежей лошадиной сыворотки наступает полный гемолиз. То же наблюдается и при агглютинации. Нагретая бычья сыворотка имеет только слабое агглютинирующее действие на эритроциты свинки; также и свежая лошадиная агглютинирует их только слабо и медленно. А обе вместе дают полную и немедленную агглютинацию. В инактивированной бычьей сыворотке имеется, следовательно, вещество, которое способно ускорять и усиливать слабые нормальные гемолизины и агглютинины свежей лошадиной сыворотки. Это вещество бычьей крови было названо Борде конглютинином.

Затем, такое же отношение конглютинина было установлено и по отношению к алексину свежей сыворотки морской свинки. Это видно из следующего опыта Борде и Гея:

1. Эритроциты + нагретая бычья сыворотка + алексин свинки = = отсутствие агглютинации; слабый гемолиз на следующий день.

2. Эритроциты + амбоцептор (сыворотка кролика, иммунизированного красными кровяными шариками свинки) + нагретая бычья сыворотка = слабая агглютинация, отсутствие гемолиза.

3. Эритроциты и амбоцептор + нагретая бычья сыворотка + алексин = полная агглютинация и гемолиз в 10 минут.

4. Эритроциты + амбоцептор = легкая агглютинация, отсутствие гемолиза.

В пробирке 1-й произошел легкий гемолиз вследствие небольшого количества нормального амбоцептора в бычьей сыворотке. В пробирке 2-й и 4-й легкая агглютинация объясняется агглютинирующей способностью амбоцептора. В пробирке 3-й обнаруживается мощное ускоряющее действие конглютинина на агглютинацию и гемолиз сенсибилизированных амбоцептором эритроцитов в присутствии алексина. Конглютинин или бычий коллоид не разрушается нагреванием до 56° и способен соединяться с сенсибилизированными шариками в присутствии алексина. Он может быть удален из сыворотки абсорпцией ее сенсибилизированными и обработанными лошадиным алексином бычьими эритроцитами.

Стренг (Streng, — Zeitsch. f. Immun. Orig., т. 2, стр. 415, 1909) доказал, что конглютинин обнаруживает такое же действие и на сенсибилизированных бактерий. Он нашел конглютинин еще в крови коз, овец, антилоп и некоторых других травоядных, но не нашел у кошек, собак, свинок и птиц. Затем, как мы видели (стр. 65), Байль и Цуди могли извлечь бактериолизины из преципитатов, вызванных нормальной бычьей сывороткой в холерных экстрактах. При этой преципитации действовал, очевидно, конглютинин, который, следовательно, может также ускорить действие преципитинов.

Мец (он ссылается на подробные работы Mez und Ziegenbock, — Arch. f. Botanik, XII, 1925) утверждает, что конглютинин является источником образования антител. Техника его опытов чрезвычайно проста: бактерии смешиваются с инактивированной бычьей сывороткой и помещаются на сутки в термостат, в результате получаются бактериолизины.

Мец не является первым добывшим бактериолизины (т.-е. специфические растворители бактерий; впоследствии это название было Эрлихом неправильно дано бактериальным гемолизинам) in vitro. Первые опыты принадлежат мне (сводка в Основах общей бактериологии, Одесса, 1899). Действуя на бактерий (главным образом сибиреязвенную и холерную) в нейтральной среде кофеином, глутами-

новым аммонием и, лучше всего, трипсином, я вызвал их растворение, осаждал получавшийся раствор уксусной кислотой, собирал осадок и растворял его в аммиаке. Этот последний раствор обладал чрезвычайно бактериолитической способностью по отношению к свежим живым бактериям. Такой процесс мог повторяться произвольно много раз, являясь переносимым из пробирки в пробирку лизисом. В последнее время несколько работ о получении антител в пробирках сообщено Здравосмысловым (Профилактическая медицина № 5—6, 1923; Вестник микробиологии и эпидемиологии, вып. 1—2, 1924; Микробиологический журнал, вып. 1—2, 1926; Журнал экспериментальной биологии и медицины, № 12, 1926). Обрабатывая бактерии или токсин трипсином,[1] а эритроциты недеятельным панкреатином, Здравосмыслов получал в результате бактериолизины, агглютинины, антитоксины и гемолизины, которые он считает продуктами соединения разрушенных антигенов с видоизмененными ферментами. Он полагает, так же как и Мец, что антитела образуются в животных соках (в межклеточных пространствах, по его мнению, в крови — по Мецу). Этому противоречит восстановление антител после кровопускания, а также многие другие ранее указанные факты.

Более правдоподобно объяснение происхождения антител, высказанное Ландштейнером (Landsteiner und Jagic, — M. M. W., № 18, 1903; Landsteiner und Reich, — Zeitschr. für Hyg., т. 58, 1908). Он указывает, что попадающий в клетку антиген вызывает коллоидальные реакции, которые нарушают имеющееся в ней равновесие. К коллоидам же приложим закон Ле Шателье (Le Chatelier), по которому всякое влияние, нарушающее их равновесие, ведет к противодействующей ему реакции. Так, повышение температуры коллоидальной системы вызывает процессы, поглощающие теплоту. Точно также такие системы обладают способностью отвечать на выключение части находящейся в равновесии системы реакциями, благодаря которым восстановляется первоначальное состояние и возникают новые количества утерянных веществ.

Эта же теория объясняет избыточное образование антител (см. стр. 55). Кроме того, быть может, роль умножения и усиления их следует приписать только что указанному конглютинину, который, очевидно, является киназой, т.-е. принадлежит к классу веществ, обладающих способностью увеличивать действие других. Так, энтерокиназа усиливает протеолитическое действие трипсина.

[1] Впервые мною было доказано, что дифтерийный токсин разрушается трипсином и пепсином (C. R. de la Soc. de Biol. 20 февр. 1892).

На применении закона Ле Шателье к явлениям иммунитета особенно настаивал Ле Дантек (Le Dantec — Traité de Pathologie Générale, 1909). На закон Ле Шателье опирается также и Куликов (Моск. медиц. журнал, № 10, 1926 и C. R. de la Soc. de Biolog., № 25, 26/VIII 1927) в своих интересных исследованиях о равновесии ионов. Шаде нашел, что воспаленная ткань (и вообще всякая поврежденная клеточка) имеет кислую реакцию. По принципу же Ле Шателье этот воспаленный очаг вызывает реакцию, заключающуюся в накоплении вокруг него щелочных ионов. Приэтом по закону гиперкомпенсации Вейгерта (см. стр. 55) количество этих ионов во много раз (до 100 000) больше, чем их надо было бы для нейтрализации in vitro ионов к поврежденной ткани. В последней из цитированных работ Куликов приходит к следующим выводам: 1. Всякий ион, введенный в большом количестве, вызывает появление ионов-антагонистов. 2. Появляющиеся в большом количестве (ионная гиперкомпенсация) эти антионы могут нейтрализовать предыдущие. 3. Этим можно объяснить некоторые случаи резистентности микробов. 4. Продолжительное употребление одного и того же вещества в дозах и концентрации, не вызывающих местного раздражения и образования антионов, рекомендуется при хронических заболеваниях.

Эти исследования Куликова важны в том отношении, что указывают еще на один вид реакции организма, имеющей, быть может, широкое распространение в болезненных процессах (ионная гиперкомпенсация и т. д.).

Следует еще указать по поводу закона Вейгерта на следующее. Вейгерт отметил, что во многих случаях регенерация дефектов носит избыточный характер. Так, например, при ранениях грануляции часто перерастают размеры потери ткани (caro luxurians); при переломах костей костная мозоль образуется чрезмерной величины и только впоследствии постепенно рассасывается до нормы. Леб (Организм как целое, стр. 47), однако, указывает, что обобщение, согласно которому при удалении какой-либо части тела имеет место избыточная компенсация утраченной части, совсем неправильно, и в ряде процессов регенерации имеет место как раз обратное, т.-е. возрожденные части меньше первоначальных. Обращаясь к использованию этого обобщения теорией Эрлиха, Леб замечает, что совпадение было бы весьма странным, если бы теория образования антител, основанная на столь ложном обобщении, оказалась правильной.

Между тем, Куликов (см. выше), говоря о ионной гиперкомпенсации по принципу Ле Шателье, связывает ее все-таки с законом гиперкомпенсации Вейгерта и указывает, что Сахаров (Биологические

методы и перспективы, 1925) видит в этом также проявление основного закона инерции.

Возможно, мне кажется, примирить эти противоречия. Если не регенерация, то вообще различного рода реакции организма, действительно, часто бывают избыточными. Это, быть может, является выражением того закона органической природы, по которому она все творит в чрезмерном количестве. Этот закон отражается и на громадном числе производимого потомства, и на движениях одноклеточных существ (Jennings — The behavior of lower organism, и Цур Штрассен — Поведение человека и животных). Такое перепроизводство обнаруживается и в избыточной реакции внутри организма (при образовании антител).

Наконец, по вопросу о месте образования антител мы уже отчасти высказались. Чтобы длительно находиться в крови, антитела должны выделяться клеточками. Уже, как мы видели, Ру описывал это выделение как внутреннюю секрецию. Пфейффер и Маркс (Pfeiffer und Marx, — Zeitschr. f. Hyg., т. 27, 1898) нашли, что холерные бактериолизины образуются в селезенке кроликов. Впоследствии такая же способность была признана за всеми кроветворными органами. Краус и Левадити (Kraus et Levaditi, — C. R. de l'Acad. des. Sc., 1904) указали на образование антител в сальнике; Ремер (Römer, — Arch. f. Opht., т. 52, 1902) — в конъюнктиве обработанного абрином глаза. Дальнейшими опытами, о которых мы будем говорить, разбирая вопрос о местном иммунитете, было доказано, что антитела могут образовываться повсюду, куда проникает антиген, и что, поэтому, его выработку следует отнести ко всеобще распространенной ткани. Таковой является так называемая ретикуло-эндотелиальная система, роль которой в явлениях иммунитета ныне все более и более подчеркивается. Откладывая подробности о ней до позднейшей главы, мы здесь укажем только, что эта система, состоящая из соединительной ткани и сосудов, проникает повсюду в животном теле и берет на себя захватывание всех посторонних попадающих парэнтерально веществ.

Глава 5.

АНАФИЛАКСИЯ.

Параллелизм между выработкой антител и иммунитетом. Противоречащие этому факты. Открытие Ш. Рише. Анафилаксия. Феномен Артюса. Сывороточная болезнь. Аллергия. Антитела при анафилаксии. Различия между анафилактинами и преципитинами. Неполные анафилактогены. Анафилаксия свинок. Изучение при ее помощи соотношения между химическим составом и специфичностью. Видовая и структурная специфичность. Сложные комплексные антигены. Гетерогенный антиген Форссмана. Гаптены Ландштейнера. Идиосинкразии. Пассивная анафилаксия. Особенности анафилактического шока у разных видов животных. Их основное единство. Локализация шока. Опыты с вырезанной маткой. Механизм анафилаксии. Коллоидные теории. Теория анафилатоксина. Исследования Вогана. Работы Фридбергера. Их критика. Теория антифермента. Гистамин, его свойства и происхождение. Его участие в явлениях анафилаксии. Бактерийная анафилаксия. Чувствительность к туберкулину и ее отношение к анафилаксии. Остаточные антигены Циссера. Работы с анафилатоксином бактерий Фридбергера и с расщеплением бактерий Вогана. Протеиновые яды. Альбуминовые болезни. Различная локализация чуждых протеинов в организме. Единство антител для всех реакций иммунитета и анафилаксии. Сенсибилизация токсинами. Повышенная чувствительность больных клеточек. Антианафилаксия. Ее практическое значение.

Изучение иммунитета, как мы видели, началось с исследования способов получения невосприимчивости к инфекциям. Приэтом одни за другими были открыты — оспопрививание, аттенуированные вирусы или живые вакцины, химические вакцины или иммунизация убитыми микробами и их продуктами. Затем при изучении механизма активной иммунизации были обнаружены замечательные явления в организме вакцинированных животных, а именно, возникновение антител в сыворотке их крови. Это открытие антител подверглось тщательнейшему изучению и было очень скоро обобщено, приведя к закону образования в животном организме антител на парэнтеральное введение не только микробов и их продуктов, но самых разнообразных антигенов: форменных элементов или растворимых веществ животного или растительного происхождения. Эти различные антигены уже не имели никакого отно-

шения к инфекциям. Многие из них — как кровяные шарики, растительные или животные белки — совсем не были ядовиты. Поэтому реакция животного организма на их введение не имела прямого отношения к иммунитету, т. е. к повышенной невосприимчивости к инфекциям. Тем не менее, явления нарастающей продукции антител продолжались считаться выражением иммунитета, т. е. увеличенной сопротивляемости по отношению к инфекциям или, по крайней мере, к антигену. Но затем стали обнаруживаться факты, противоречащие такому параллелизму между выработкой антител и сопротивляемостью действию антигена. Отмечалось, именно, что повторное введение антигена иногда оказывается не менее, а более ядовитым для животных.

Но систематическое исследование этих явлений было сделано Ш. Рише (Richet et Portier, — C. R. de la Soc. de Biol., стр. 170, 1902). Уже в 1898 году Рише и Эрикур (Richet et Héricourt — C. R. de la Soc. de Biol.) отметили, что токсическая сыворотка угря, впрыснутая вторично собакам, убивает их в таких дозах, которые переносятся свежими. Изучая ядовитое действие актиноконгестина, выделенного из щупальцев актиний, Рише и Портье обнаружили такое явление: собаки, перенесшие сублетальные дозы актиноконгестина и поправившиеся, погибают от нового впрыскивания, безвредного для свежих собак. Таким образом, первое впрыскивание вызвало повышенную восприимчивость к яду. Для ясного обозначения значения этого явления Рише назвал его «анафилаксией», т. е. искусственно увеличенной чувствительностью, в противовес профилаксии, т. е. предохранительному действию. Впоследствии Рише дополнил свои исследования этого вопроса и изложил их в отдельной монографии (Anaphylaxie, Paris, 1904). Дальнейшие шаги в этом направлении были сделаны Артюсом (Arthus, — C. R. de la Soc. de Biol., т. 55, стр. 817, 1903; см. также его книгу De l'anaphylaxie à l'Immunité, Paris, 1920). Он нашел, что лошадиная сыворотка совершенно безвредна, даже в больших количествах, для кроликов. Но повторное подкожное ее введение, даже в небольших дозах, приводит к все более и более вредным последствиям: на месте введения появляются инфильтраты, отеки, абсцессы и даже гангрена. Эти подобным образом вызываемые местные явления получили название «феномена Артюса». Артюс ясно понял значение этого феномена и его аналогию с наблюдением Шарля Рише. Он и назвал своих кроликов анафилактизированными. Затем, Теобальд Смис (Theob. Smith), Отто (Otto) и Розенау и Андерсон (Rosenau and Anderson) открыли анафилаксию у свинок, которые вследствие своей чувствительности к подобным воздействиям и типичности своих реакций стали в дальнейшем главным объектом для изучения анафилаксии. Наконец,

Пирке и Шик (Pirquet und Schick — Die Serum Krankheit, Leipzig, 1905) описали анафилаксию у человека, появляющуюся при введении сыворотки. Приэтом Пирке создал, ставший быстро популярным, термин «аллергия» для обозначения изменения сопротивляемости, вообще, повышения или понижения ее. Поэтому все изменения реакции организмов на введение различных веществ могут быть классифицированы по Деру (Doerr — в Handbuch Kolle und Wassermann, второе изд. том II, стр. 964) следующим образом:

- Аллергия
  - Повышение сопротивляемости — иммунитет
  - Повышение воспримчивости
    - сверхчувствительность к не-антигенам
    - сверхчувствительность к антигенам — настоящая анафилаксия
  - . .

Повышение чувствительности к антигенам выделяется под названием настоящей анафилаксии из области сходных явлений в виду того, что при ней наблюдается реакция образования антител. Сыворотка крови анафилактизированных животных, введенная свежим, делает их также сверхчувствительными, передает им анафилаксию, точно так же как сыворотка вакцинированных передает иммунитет.

Начнем с изучения этой типичной анафилаксии. По общепринятому взгляду, она характеризуется не только анафилактизирующим действием сыворотки, но также и присутствием остальных антител. Цинссер (l. c., стр. 411 и след.) говорит, что сенсибилизующие вещества во всех отношениях сходны с остальными антигенами, и что всякое вещество, способное вызвать образование антител, может служить антигеном для получения сверхчувствительности или анафилаксии. Иначе говоря, все протеины являются анафилактическими антигенами, и только они. Цинссер отмечает, однако, что существуют и противоречащие такому взгляду наблюдения, как, например, анафилактическое действие продуктов разложения белков, не дающих реакции преципитации, но считает это действие слабо выраженным и неопровергающим предыдущего общего вывода. В виду этого, он — с унитарной точки зрения (см. стр. 64) — полагает, что и анафилактическое антитело тождественно с иммунным телом реакции Борде-Женгу, с амбоцептором бактериолизинов, с агглютинином и т. д. Такого же мнения придерживается и Уэллс (l. c., стр. 224 и след.).

Между тем Артюс доказал на кролике (De l'anaphylaxie à l'Immunité, стр. 61 и след.), что типичная анафилаксия получается от растворов желатины, пептона Витте и даже гликоколля (аминоуксус-

ной кислоты). Относительно последнего, однако, он отметил одну чрезвычайно интересную особенность (l. c., стр. 69): гликоколль вызывает анафилактическое состояние, но не является ядовитым для анафилактизированного животного; иначе говоря, он — анафилактоген, но не анафилаксин. Так же действует и нагретая до 100° (разведенная в 4 раза) сыворотка лошадиной крови: она вызывает сверхчувствительность кроликов, которые, однако, не реагируют на нее, а только на ненагретую сыворотку. Цунц (Zuns) констатировал подобные же факты при действии триглицина, тетраглицина и пептоглицина. Они все сенсибилизуют животных, но не ядовиты для них (C. R. de la Soc. de Biol., стр. 427, 1915 и стр. 562, 1917). Более же сложные пептиды являются уже и анафилактогенами и анафилаксинами.

Эти факты имеют, разумеется, громадное значение. Они опровергают возможность отожествления анафилаксинов с преципитинами и, тем более, что аминокислоты совершенно лишены способности вызывать появление преципитинов в сыворотке обработанных ими животных: они — не антигены для реакции преципитации, но они служат антигенами для анафилаксии.

С другой стороны, опыты Артюса и Цунца доказывают, что анафилактоген (желатина, гликоколль, нагретая сыворотка) может не вызывать анафилаксии, будучи неядовитым для сенсибилизированного животного. Этому виду анафилактогенов недостает очевидно какой-то составной части, чтобы вызвать ту реакцию клеточек, которая ведет к их отравлению. Нечто подобное мы уже видели в предыдущей главе, но только с обратными результатами. Там были описаны гаптены и остаточные антигены, которые не являются преципитогенами, но дают преципитацию с сыворотками, полученными при иммунизации полными антигенами. Возникает вопрос: не способны ли эти остаточные антигены вызывать анафилаксию у кроликов? Почему для этих опытов необходимо пользоваться кроликами, станет ясно при рассмотрении вопроса о специфичности анафилаксии.

Изучая эту специфичность анафилаксии на морских свинках, исследователи пришли к очень интересным результатам. Так, было найдено, что обыкновенные вещества, употребляемые для реакций анафилаксии и вообще для получения антител, как яичный белок, кровяная сыворотка и т. д., являются, в сущности, смесями, заключающими в себе различные протеины, каждый из которых может обладать своей индивидуальной специфичностью. Дель и Гартли (Dale and Hartley, — Bioch. Journ., т. 10, стр. 110, 1916) обнаружили на чрезвычайно чувствительном реактиве для анафилаксии — матке свинки (см. дальше), — что евглобулин, псевдоглобулин и альбумин лошадиной сыворотки каждый

сам по себе являются отличными один от другого анафилактогенами. Точно также анафилактогены с индивидуальной специфичностью были найдены Уэллсом и Осборном (Wells and Osborne, — Journ. of Infect. Diseases, т. 59, стр. 200, 1921; а также Wells, l. c., стр. 53 и след.) в яичном белке и в зернах растений. При выделении отдельных кристаллических белков и зерен различных злаков оказалось, как мы уже указывали раньше (см. стр. 47), что химически тождественные белки (например, глобулин из зерен тыквы и дыни) являются тождественными и для анафилактической реакции. Специфичность эта связана, повидимому, не со всей протеиновой молекулой, но зависит от свойств ее некоторых, а именно, ароматических составных частей. Впрочем, исследования Ландштейнера и его сотрудников (Landsteiner, — Bioch. Zeitschr., т. 86, стр. 343, 1918) приводят к несколько иным выводам. Они показали, что видовая специфичность протеинов (см. стр. 48) может быть нарушена и помимо влияния на их ароматическое ядро. Эстерификация их кислым спиртом, ацетилирование ангидридом кислоты и метилирование диазометаном создают искусственную специфичность, совершенно не соответствующую биологическому сродству. Так, антитело, вызванное обработкой животного метилированным протеином лошадиной сыворотки, реагирует с метилированными протеинами самых различных животных и даже с метилированными растительными протеинами. Так, впрочем, давно было доказано, что протеин хрусталика имеет не видовую, а тканевую специфичность: антитело, вызванное хрусталиком одного вида животных, реагирует с хрусталиками других видов и даже того животного, которое вырабатывает это антитело (Uhlenhuth, — Zeitschr. f. Immun., т. 21, стр. 150, 1914; Hectoen, — Journ. of Inf. Diseases, т. 31, стр. 72, 1922). С другой стороны, сывороточный протеин кролика, обработанный формальдегидом, дает — при впрыскивании кролику — антитело, которое реагирует с кроличьим формальдегидным протеином, но не с формальдегидными протеинами других животных (Ландштейнер). Таким образом, в протеинах могут происходить химические изменения, которые делают их антигенами для собственного вида. Ацетилирование же, как мы видели, имеет обратное влияние; оно уничтожает видовую специфичность, вызывая специфичность химического строения: антитело, вызванное ацетилированной лошадиной сывороткой, реагирует с ацетилированными сыворотками других животных, но не с нормальной лошадиной сывороткой. Опыты с многочисленными сложными протеинами, полученными присоединением к их молекуле разнообразных радикалов, показали, при перекрестных реакциях, что последние получаются только с антисыворотками, вызванными посредством протеинов, заключающих близко родственные ароматические группы. Иммунная сыворотка всегда реагирует со своим

гомологичным антигеном; только некоторые из антисывороток реагировали также с антигенами, которые содержали ароматические боковые цепи, изомерные или химически близко стоящие к боковой цепи гомологического антигена. Важным фактором представляется положение кислотной и диазогруппы в ароматическом ядре. Перекрестные реакции получаются, когда эти группы занимают одинаковое положение, независимо от других составных частей ядра или от того, находятся ли эти группы в орто, пара или в мета-положении одна к другой. Напрашивается вывод, что специфичность зависит от химической структуры небольших сравнительно частей огромной протеиновой молекулы. Возможно, что антитело может, хотя и в более слабой степени, реагировать и с различными сродными, но не идентичными антигенами. Специфичность есть выражение количественно нарастающего сродства, достигающего максимальной величины при определенной комбинации, осуществляемой при реакции с гомологичным антигеном, но проявляющегося также, хотя с меньшей интенсивностью, и с более или менее близкими антигенами. Доказательство, что специфичность зависит не от всей протеиновой молекулы, а от отдельных групп в ней, представлено Ландштейнером (Biochem. Zeitschr., т. 93, стр. 106, 1919) еще и другими опытами, имеющими большое значение для всего вопроса об анафилаксии. Обрабатывая животных соединениями протеина с непротеиновым радикалом, так, например, метаниловой кислотой (m-аминобензолсульфонкислотой), р-арсениловой кислотой (р-аминофениларсинкислотой) или р-аминобензойной кислотой, он получал антитела, которые реагировали с соединениями этих радикалов с разнообразными протеинами, как, например, сывороткой кролика, глиадином пшеницы и казеином молока. Эти радикалы — сами по себе — не в состоянии вызвать образования антител, но они могут реагировать с последними, даже когда они не соединены с протеинами. То же в частности было найдено и для атоксила, который с посторонней сывороткой вызывает анафилаксию, после чего атоксил, хотя и не вызывает сам по себе реакции, но может десенсибилизировать, т. е. предупреждать ее (Landsteiner, — Journ. of Exper. Med., т. 39, стр. 631, 1924). Оказывается, таким образом, что вся протеиновая молекула необходима, чтобы повести к выработке антител, но что специфичность связана не с нею, а с прибавленными к ней радикалами. Здесь мы снова находим те отношения, которые указаны по поводу гаптенов (остаточных антигенов): неспособность вызвать появление антител, но возможность реагировать с ними. К такому же заключению приводит и изучение липоидов как антигенов. По этому вопросу долгое время существовало разногласие, которое ныне устранено. Это было достигнуто при изучении

так называемого Форссмановского гетерогенного или гетерофильного антигена. Этот антиген находится в органах группы животных, относящихся к типу морской свинки, и отсутствует у других — типа кролика (см. обзор в Journ. of the Amer. Medic. Assoc., т. 83, стр. 1465, 1924; а также Th. Schmidt — Die heterogenetischen Hammelblutantikörper und ihre Antigene, Leipzig, 1924). Так как красные шарики овцы принадлежат к органам первого типа, то впрыскиванием эмульсий из органов животных типа морской свинки получаются гемолизины для бараньих эритроцитов, называемые гетерогенными в отличие от изогенных, которые образуются от введения красных шариков барана. Этот гетерофильный антиген обладает отличительной особенностью — быть растворимым в спирту. Вещество, переходящее в спирт, дает с соответственным антителом реакцию поглощения комплемента, преципитацию и поглощает из иммунной сыворотки антитела, т. е. лишает ее способности реагировать. Но оно совершенно неспособно вести к образованию антител при впрыскивании его животным, тогда как это легко удается с первоначальными эмульсиями органов — до обработки их спиртом. На этих-то свойствах алкогольной вытяжки гетерофильных органов и было создано Ландштейнером его понятие о гаптенах. Эти гаптены делаются полными антигенами только с присоединением к ним белков. В доказательство этого Ландштейнер и Симмс (Landsteiner und Simms — Journ. of Exp. Med., т. 38, стр. 127, 1923) приводят опыты впрыскивания смеси алкогольной вытяжки со свиной или человеческой сывороткой, ведущие к образованию гетерогенетических антител, тогда как каждая из этих составных частей в отдельности является недействительной. Ландштейнер думает, что сочетанием алкогольной вытяжки и белка образуется сложный продукт (комплексный антиген), аналогичный ранее указанным соединениям протеинов с азорадикалами (см. стр. 48) и обладающий иммунизирующим действием. Закс, Клопшток и Вейль (Sachs, Klopstock und Weil, — D. M. W., № 15, 25, 1925), которым удалось — путем сочетания со свиной сывороткой — вызывать образование антител к ряду липоидов и именно к алкогольным экстрактам из органов различного происхождения, а также к холестерину и лецитину, придерживаются иного мнения. Они полагают, что липоид является таким же полным антигеном, как и белок, но что его действию в живом организме препятствует плазма крови, охватывающая его частицы и не допускающая его к вырабатывающим антитела органам. Липоид как бы ларвируется плазмой впрыскиваемого животного, тогда как чужая сыворотка является для него переносчиком (Schlepper) в места образования антител.

Дерр и Галлауер (Doerr und Hallauer — Zeitschr. f. Immun.,

т. 45, стр. 170, 1925) доказали, что Форссмановский антиген в смеси со всякой чужеродной (по отношению к впрыскиваемому животному), а не только со свиной сывороткой делается полным антигеном, т. е. ведет к образованию антител. Это активирование липоидов чужеродной сывороткой они рассматривают как чисто физический процесс, дозволяющий липоиду вступить во взаимодействие с производящими антитела эндотелиями. Они, следовательно, как и Закс с сотрудниками, считают липоиды не полуантигенами, а полными антигенами, вырабатывающими антитела, когда — при посредстве сыворотки — им удается вступить в реакцию на надлежащих местах. Дерр и Галлауер нашли также, что активирование липоидов удается не только сыворотками, но также живыми и убитыми сапрофитными и патогенными бактериями, дрожжами и протеинами растворенных чуждых эритроцитов.

Гейнсгеймер (Heinsheimer — Zeitschr. f. Immun., т. 46, стр. 438, 1926) доказал — в подтверждение данных Дерра и Галлауера, что в гетерогенетических антисыворотках, полученных действием смеси алкогольных экстрактов со свиной сывороткой, имеются два различных антитела — против липоида и против сыворотки, одно из которых можно удалить соответственным отдельным антигеном, оставляя в полной и даже увеличенной силе другое.

Благодаря указанным находкам удалось перебросить мост от анафилаксии к давно известной и казавшейся вначале чуждой ей области явлений идиосинкразии.

Идиосинкразии характеризуются своеобразным отношением некоторых людей к совершенно безвредным для всех остальных веществам. Раки, яблоки, земляника, яйца и т. д. вызывают — при соответственной идиосинкразии — расстройства при приеме внутрь, выражающиеся в виде гастроэнтеритов или одышки или, чаще всего, крапивницы. Подобные же расстройства могут следовать и при действии некоторых веществ на кожу, а еще лучше при интракутанном их введении. Нередки субъекты, которые не переносят — без указанных расстройств — некоторых лекарств, как, например, иода, хинина, ртути. Вдыхание некоторых веществ также может вести к расстройствам. Наиболее известный пример последних — сенная лихорадка или сенной катарр, бывающий у одних весною, у других осенью и появляющийся вследствие раздражения слизистых оболочек пыльцею различных растений. Сюда же, наконец, относится и особая чувствительность туберкулезных людей и животных к действию туберкулина, обнаруживаемая, между прочим, известной реакцией Пирке. Эти различные виды идиосинкразии долгое время представлялись совершенно загадочными и только после открытия анафилаксии появились попытки сближения этих двух родов.

явлений. Так, Вольф-Эйснер (Wolff-Eisner, — Derm. Centralbl., т. 10, стр. 164, 1907), опираясь на свои исследования сенной лихорадки, отнес всю область сверхчувствительности к протеинам и лекарственных дерматозов к явлениям анафилаксии. Он предположил, что различные вещества, действуя на белки крови, видоизменяют их, делают их структур-специфичными и сенсибилизирующими организм к подобным же структур-специфичным белкам. (Напоминаю об опытах Обермейера и Пика с видоизменением антигенной специфичности белков нагреванием, Ландштейнера — с сенсибилизацией азопротеинами).

Препятствием к сближению идиосинкразии с анафилаксией являлась открытая Артюсом и подтвержденная Отто и другими передача анафилаксии нормальным животным сывороткой анафилактических. Это не удавалось при идиосинкразии, пока Прауснитц и Кюстнер (Prausnitz und Küstner — C. B. f. Bakter., Orig., т. 86, стр. 160, 1921) не указали надлежащего для этого метода. Он заключается во внутрикожном введении испытуемой сыворотки с последующим (через сутки) помещением в то же место предполагаемого антигена. Этим методом была доказана принадлежность к анафилаксии различных идиосинкразий. Так, Биберштейн (Bieberstein, — Zeitschr. f. Immun., т. 48, стр. 297, 1926; там же подробная литература) перенес при помощи сыворотки повышенную чувствительность ко ртути, сальварсану, висмуту и пирамидону. Все эти вещества являются, очевидно, — согласно гипотезе Вольф-Эйснера и исследованиям Ландштейнера — радикалами, присоединяющимися к протеинам для образования антигенов.

Чтобы покончить с неполными антигенами и липоидами, в частности, укажу еще на опыты Витебского (Witebsky, — Zeitschr. f. Immun, т. 48, стр. 369, 1926) с липоидами человеческих красных шариков различных типов. Ему удалось — при помощи смеси этих липоидов со свиной сывороткой — вызвать образование антител, специфичных для второго и третьего типов. Все анафилактические опыты ведутся, как я говорил, почти исключительно на свинках. Они, поэтому, не всегда могут быть правильно обобщаемы. Это особенно относится к вопросу о специфичности. Артюс, между тем, доказал неоспоримо, что анафилаксия кроликов совершенно не специфична: для анафилактизированных сывороточными белками кроликов ядовиты всякие другие белки, также как и для анафилактизированных желатиной или гликоколлем. Иммунитет же у кроликов по отношению к различным токсинам (Артюс преимущественно изучал змеиный яд) вполне специфичен. Это является еще одним доводом против отождествления анафилактина с другими антителами (см. стр. 74). К этому вопросу мы еще вернемся в конце главы. Анафилаксия кроликов отличается еще иными

особенностями от анафилаксии свинок. У кроликов нельзя вызвать антианафилаксии впрыскиванием малых доз протеинов и нельзя также предотвратить — посредством анэстезии — анафилактического шока. Анафилаксия кроликов, как говорит Артюс, есть состояние стойкое в отличие от нестойкой анафилаксии свинок.

Перейдем теперь к явлениям анафилаксии и анафилактического шока. Эти явления неодинаковы у различных животных.

Мы уже говорили о «феномене Артюса», наблюдаемом при повторном подкожном введении кроликам протеинов. Это — постепенное изменение местной реакции, начинающейся с бесследного всасывания первых доз, образования отеков, инфильтратов, нагноений и некрозов — при последующих. В конце концов опыт заканчивается истощением, кахексией и смертью животного.

При внутривенном впрыскивании анафилактическому кролику наблюдаются явления шока, которые слагаются из падения кровяного давления, анурии, уменьшения свертываемости крови, полипнеи, или учащения дыхательных движений, выбрасывания экскрементов.

Обстоятельное исследование явлений анафилаксии у собак было сделано Бидлем и Краусcом (Biedl und Krauss — Wien. Kl. Woch., 18 марта 1909, а также Kraus und Levaditi — Handbuch'Ergänzungsband, I), а затем Артюсом (l. c.). Анафилактический кризис у собак характеризуется: падением кровяного давления, несвертываемостью крови, гиполейкоцитозом. Эти явления тождественны с теми, которые вызываются отравлением собак раствором пептона, как это известно со времени работ Шмидт Мюльгейм (Schmidt Mülheim — Arch. f. Physiol., стр. 33, 1880) и Фано (Fano — Arch. f. Physiol., стр. 277, 1881). Даже такие подробности, как усиление течения лимфы и увеличения отделения панкреатического сока, установленное для пептонного отравления, были затем найдены при анафилактическом шоке собак. Эта тождественность обоих отравлений важна потому, что механизм действия пептона на собак подробно изучен, особенно по отношению к изменению свертываемости крови. Исследования физиологов показали, что несвертываемость крови происходит при необходимом участии печени, где образуется вещество, называемое антитромбином. К этому факту нам придется вернуться позже.

У морских свинок явления шока также очень характерны. Через некоторое время (от части минуты до нескольких минут после впрыскивания в кровь антигена) свинка делается беспокойной и трет нос лапками, может чихать и кашлять; дыхание учащается и шерсть взъерошивается. Затем животное слабеет, падает на бок, мышцы ноги туловища вздрагивают, дыхание делается медленным и поверхностным; по-

является одышка инспираторного типа: объем грудной клетки недостаточно сокращается. Наконец, при общих конвульсиях животное погибает.

У человека анафилактический шок может проявляться (см. стр. 74) застоем в области печени и n. splanchnici, иногда развивается бронхиальный спазм, чаще же всего важнейшим симптомом являются кожные изменения. Громадное большинство населения мало подвержено анафилаксии. Обезьяна нечувствительна к анафилаксии, так же как мыши и крысы, хотя у всех этих животных анафилактические явления все-таки могут быть вызваны.

Хотя симптомы анафилаксии так разнообразны у кроликов, собак и свинок, но их внимательный анализ способен сгладить эти различия. Так, смерть кроликов наступает от препятствий кровообращению в малом кругу вследствие сокращения стенок легочных артерий. Через вырезанные у погибших от шока кроликов легкие нельзя протиснуть кровь так легко, как через нормальные легкие (Cóca — Proc. of the Exp. — Biol. and Med., т. 16, стр. 47, 1919). Правое сердце у погибших от шока кроликов оказывается растянутым.

Свинки погибают от спазма мышц в бронхиолах. Легкие их представляются растянутыми.

У собак наиболее резкое явление — застой во всей области n. splanchnici, часто с геморрагическим энтеритом: это вызывается, повидимому, сокращением стенок печеночных вен (Simonds, — Journ. of the Amer. Med. Assoc., т. 73, стр. 1437, 1919).

Таким образом у всех этих животных анафилактический шок вызывается сокращением гладких мышечных волокон, и различие в симптомах обусловливается только различной локализацией этого спазма. Уэллс объясняет эту неодинаковую локализацию различной мощностью соответственного мышечного слоя. Так, гистологическое исследование легких морских свинок показывает чрезвычайное развитие мускулатуры бронхов, причем мелкие бронхиоли состоят почти исключительно из мышечных трубок. У кроликов легочные артерии представляют замечательную мощность мышечного слоя, аналогичную бронхиолям свинок. Что касается собак, то у них стенки печеночных вен отличаются от таковых у других животных высокой степенью развития своей мускулатуры. Можно, поэтому, предположить, что различия анафилактических явлений у этих животных объясняются различным распределением гладких мышечных волокон. Так, астматические субъекты отличаются гипертрофией мускулатуры бронхиол, как и морские свинки, и припадки могут вызываться у них введением сыворотки (см. Zinsser, l. c., стр. 438).

Что гладкие мышцы, именно, являются местом, где проявляется анафилаксия сенсибилизированных животных, было доказано при помощи

так называемого физиологического метода Шультца-Деля. Шультц (Schultz) наблюдал, что изолированные отрезки кишек сенсибилизированных животных, совершенно обезкровленные, энергично сокращаются при соприкосновении с гомологичной сывороткой.

Дель (Daln. — Journ. of Pharm. and Exp. Ther., т. 4, 1913) разработал этот метод. Он извлекал матку морских свинок, основательно промывши ее от крови посредством пропускания Рингеровского раствора через ее сосуды. Он подвешивал ее в раствор Рингера и измерял — обычными методами физиологов — сокращения, вызываемые прибавлением различных протеинов. Он нашел, что матка свинки, сенсибилизированной лошадиной сывороткой, реагирует на разведения последней в 2 000 и до 10 000 раз, тогда как матка пормальной свинки чувствительна только к разведениям не более чем 1 на 20. После специфической реакции наступает десенсибилизация — антианафилаксия. Он нашел также, что матка не может быть сенсибилизирована погружением в раствор, содержащий анафилактин сыворотки. Ричард Вейль (Richard Weil — Journ. of Med. Research., т. 25, 27 и 30, 1914) подтвердил работу Деля и доказал, что непромытый от крови орган сенсибилизированной свинки не реагирует на антиген, потому что антитела сыворотки крови связывают антиген и препятствуют его действию на ткани.

Этим физиологическим методом был разрешен в пользу тканей спорный вопрос о локализации анафилактической реакции в крови или тканях. Подобный же вывод мог быть сделан из опытов Мануаринга (Manwaring — Zeitschr. f. Immun., т. 8, стр. 1, 1910), который обескровливал сенсибилизированную собаку и переливал ей кровь свежей; собака не теряла своей анафилаксии.

Однако Фридбергер и Зейденберг (Friedberger und Seidenberg — Z. f. Immun. Forsch., т. 51, 3 — 4 тетр.) недавно повторили опыты на изолированных органах. Они нашли, что при основательной их промывке анафилактический шок не получается. Они делают поэтому вывод, что анафилаксия зависит не от внутриклеточных, а от циркулирующих антител.

Но исчерпываются ли этой реакцией мышечных волокон все явления анафилактического шока? От этой реакции, очевидно, зависят изменения, ведущие к смерти животных, — нарушение легочного кровообращения у кроликов, асфиксия морских свинок, кишечные симптомы у собак. Другие явления, как падение кровяного давления и температуры, увеличенное отделение желез и лимфообразование, расстройства в нервной системе, представляются, быть может, вторичными последствиями основной (мышечной) реакции. Но, как мы увидим дальше, следует, быть может, допустить при анафилактическом шоке также изменения в иных органах и в крови.

Такой вывод напрашивается при рассмотрении вопроса о причинах анафилактического поражения тканей, о факторе, вызывающем их расстройства. Ответ на этот вопрос отыскивался в двух направлениях. Одно из них объясняло расстройства механическими факторами — коллоидальными изменениями вследствие соединения антигена с антителом. Другое рассматривало весь процесс как интоксикацию ядом, происходящим вследствие реакции антитела с антигеном.

К первой категории относится теория Нолфа (Nolf — Arch. Intern. de Physiol., т. 10, стр. 37, 1910), который изучал в анафилаксии потерю свертываемости крови (см. стр. 81). Он думает, что при шоке происходит свертывание фибрина, который осаждается на клеточки или в клеточках тканей. Также и Люмьер (Lumière — Rôle des Colloides chez les êtres vivants, Paris, 1922) объясняет анафилаксию появлением нерастворимых частиц. Он говорит (l. c., стр. 37 и след.): впрыскивание белкового вещества, отличного от протеинов тканей и соков животного, вызывает в животных соках свойство флокулировать (давать хлопья) смещением с новой дозой того же вещества: агглютинированный осадок производит все острые и хронические расстройства анафилаксии. Он указывает, что сходные с анафилактическим шоком явления могут быть вызваны впрыскиванием в кровь мелких инертных порошков. Так, он приготовляет взвесь сернокислого бария, заключающую в одном *куб. см* 0,0265 осадка с размерами частиц от 2 до 4 микронов. При введении 10 *куб. см* этой взвеси в art. carotis собаки наблюдаются все симптомы анафилактического шока: зуд, параплегия, учащение дыхания, беспокойство, расширение зрачков, падение кровяного давления и температуры, рвота, гиперемия кишек с кровавым поносом, геморрагия и смерть. Быстрое оправление после несмертельных доз, антианафилаксия, задержка шока анастэтиками и суживающими сосуды средствами одинаково наблюдаются и при этом баритическом шоке.

Различные виды животных дают такую же различную картину шока, как и при обыкновенной анафилаксии. Если сенсибилизированное белковым антигеном животное десенсибилизировать малыми возрастающими дозами по методу Безредки, оно делается также нечувствительным к баритическому шоку и, наоборот, вакцинацией от баритического шока животные предохраняются также от ядовитого вторичного впрыскивания антигена. Рядом цветных фотографий Люмьер доказывает полное сходство анатомических и гистологических поражений при анафилактическом и баритическом шоке. Наконец, если перевести сернокислый барий в коллоидальное состояние посредством лимоннокислого натрия, то он не вызывает шока. Люмьер полагает, что шок

вызывается через нервные центры флокуляцией, раздражающей эндотелий капилляров мозга. Хронические же болезни, результат анафилаксии через кишечник — по Люмьеру — происходят вследствие флокуляции в тех или иных территориях организма. Уэллс (l. c., стр. 238), критикуя воззрения Люмьера, упрекает его в том, что он не принимает во внимание явлений тромбоза капилляров и легочной эмболии при баритическом шоке. Но этот упрек несправедлив, так как Люмьер совершенно устраняет возможные с этой стороны возражения (l. c., стр. 50 и след.).

Мы остановились на теории Люмьера как на наиболее разработанном механическом или коллоидном объяснении шока.

Учение же о яде как о причине шока тесно связано с развитием так называемых гуморальных теорий анафилаксии.

Наиболее ранние из этих исследований об анафилактическом яде принадлежат Вогану и Уилеру (Vaughan and Wheeler — Journ. of Inf. Diseases, т. 4, 1907). Они основываются на прежних работах Вогана и его сотрудников (Journ. of the Amer. Med. Assoc., т. 36, 43 и 44, 1901, 1904 и 1905) об извлечении токсических продуктов из белков. Кипячением протеинов в абсолютном алкоголе, содержащем два процента едкого натра, получается расщепление его на два вещества: ядовитое, растворимое в спирту, и неядовитое, остающееся в осадке. Первое дает белковые реакции и считается ими настоящим протеином (по Уэллсу — пептон или полипептид). Второе есть также протеин. Первое при впрыскивании свинкам вызывает симптомы, сходные с анафилактическим шоком. Нерастворимое же вещество, не будучи ядовитым, сенсибилизирует свинок по отношению к нативному протеину в дозах от 0,001 до 0,005. На основании этого Воган (Zeitschr. f. Immun., т. 1, 1909) дает следующее объяснение механизма анафилаксии. При первом парэнтеральном введении белка происходит его постепенное разложение, причем предрасполагающая (нерастворимая в алкоголе) его составная часть ведет к образованию антитела ферментного характера, которое — при реинъекции того же белка — производит быстрый его распад и отравление его токсической (растворимой в алкоголе) фракцией.

Может быть, в связи с этой теорией Вогана следует упомянуть о высказанной ранее Николлем (Nicolle et Abt — Ann. Past., т. 22, 1908). Николль предполагает, что введение белка вызывает появление двух родов антител: альбуминолизинов, которые расщепляют белок и освобождают от него токсины, и альбуминокоагулинов или преципитинов, которые его свертывают и предотвращают интоксикацию; от преобладания тех или других зависят анафилаксия и иммунитет. (Позднее Никколь счел возможным ограничиться допущением одного антитела.)

Чем производится это расщепление белка? Внимание исследователей остановилось прежде всего на алексине. В опытах Николля и Абта (l. c.), а также Дерра и Русса (Doerr und Russ — Zeitschr. f. Immun., т. 3, 1909) происходит его поглощение при реакции сенсибилизированной сыворотки с антигеном. Шлезвик (Sleeswik — Zeitschr. f. Immun., т. 2, 1909) нашел, что алексин исчезает из крови при анафилактическом шоке. Это было подтверждено Фридбергером и Гартохом (Friedberger und Hartoch — Zeitschr. f. Immun., т. 3, 1909), которые, кроме того, обнаружили, что если воспрепятствовать поглощению комплемента гипертоническим раствором соли, введенным в кровь непосредственно перед впрыскиванием антигена, то последний не вызывает шока. Леффлер (Loeffler — Zeitschr. f. Immun., 1910) поставил такой опыт: анафилактическим свинкам вводится в брюшину большое количество сенсибилизированных красных шариков (т. е. соединенных с амбоцептором); последние поглощают комплемент из крови свинок, и последующее впрыскивание антигена не вызывает шока.

В виду таких результатов явилась мысль о возможности приготовить анафилактический яд in vitro воздействием алексина на комплекс антигена с антителом. Первый осуществил эту мысль Фридеманн (Friedemann — Zeitschr. f. Immun., т. 2, 1909). Найдя, что анафилаксия может быть вызвана у кроликов промытыми гетерологическими эритроцитами, он обработал сенсибилизированные красные шарики алексином и до наступления гемолиза впрыснул их в кровь кроликам. В результате получилось сходное с анафилаксией отравление. Фридбергер (Berl. Kl. W., № 32 и 42, 1910; Zeitschr. f. Immun,, т. 4, 1910), работая на свинках, произвел многочисленные опыты в этом направлении. Он получил преципитаты (из сыворотки овцы с соответственным преципитином кролика), собирал их, промывал, прибавлял к ним комплемент в виде свежей сыворотки свинки, оставлял на 12 часов в термостате при 37,5°, после чего впрыскивал отстоявшуюся от осадка жидкость в кровь свинки. Получался тяжелый анафилактический шок. Он объяснил его появлением особого яда — анафилотоксина — вследствие действия алексина на преципитат. Такое толкование представлялось, однако, сомнительным по следующим основаниям. Анафилатоксин получался и из кипяченого антигена, а также из одного антигена без прибавления антисыворотки, как в случае обработки туберкулезных и других бактерий комплементом.

Кейссер и Вассерманн (Keysser und Wassermann — Zeitschr. f. Hyg., т. 68, 1911) получили идентичное ядовитое действие совсем без антигена и антисыворотки, обрабатывая лошадиную сыворотку каолином и прибавляя к ней комплемент. Затем Борде (Bordet — C. R. de

la Soc. de Biolog., т. 74, стр. 877, 1913) нашел, что тот же яд получается из одной свежей сыворотки свинки взбалтыванием ее с агаром. Приэтом в ней получалось нарастание непротеиновых азотистых веществ, что указывало на разложение ее протеинов.

Подробное исследование этих явлений было произведено Нови и де-Крюйфом (Nowy and de Kruif — Journ. of Inf. Diseases, т. 20, стр. 499, 1917; Journ. of the Amer. Med. Assoc., 26 мая 1917). Изучая действие агара на сыворотку, они нашли, что физическое состояние агара, который должен быть в фазе большой дисперсии, имеет существенное значение. Его нужно ничтожное количество, так что яд возникает не из него, а на счет самой свежей сыворотки. Они приходят к заключению, что в выпущенной из сосудов крови происходят каталитические процессы, ведущие одновременно к образованию нерастворимого фибрина из фибриногена и растворимого анафилотоксина.

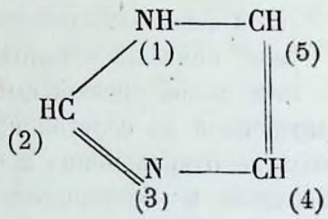
Фридеманн, изучая обмен веществ при анафилактическом шоке, нашел, что приэтом в организме происходит разложение протеинов, далеко превышающее то количество, которое вводится в виде антигена.

Джоблинг и Петерсен (Jobling and Petersen — Journ. of Exp. Med., т. 19, № 5, 1914 и т. 22, стр. 401 и 590) дали объяснение этому протеолизу. Они нашли, что прибавлением бактерий к свежей сыворотке, а также агаром и каолином и экстракией хлороформом из нее удаляется нормально присутствующий антифермент. Во всех этих случаях сыворотка делается токсической и эту токсичность они объясняют тем, что — после адсорпции антифермента — протеаза сыворотки расщепляет белки ее и вызывает появление ядовитых продуктов. Также и Бронфенбреннер (Bronfenbrenner — Journ. of Exp. Med., т. 21, стр. 4, 1915) объясняет все положительные результаты в этих опытах удалением или подавлением существующих в нормальной сыворотке антиэнзимов, вследствие чего наступает протеолиз.

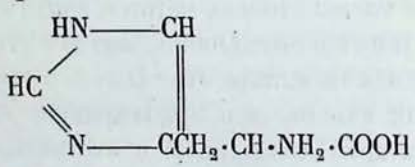
Джоблинг с сотрудниками констатировал следующие изменения при анафилактическом шоке: а) мгновенное появление большого количества неспецифической протеазы; б) исчезновение антиферментов; в) увеличение количества несвертываемого азота сыворотки; г) увеличение количества аминокислот; д) исчезновение сывороточных протеоз. Отсюда он заключает, что интоксикация происходит вследствие расщепления протеинов и протеоз сыворотки через стадию пептона неспецифическим ферментом; специфичность же выражается в быстрой мобилизации этого фермента и в коллоидальных изменениях сыворотки. Приэтом яд, сходный или тождественный с анафилатоксином Фридбергера, происходит не из антигена, а является дериватом протеинов сыворотки подвергшегося шоку животного.

Дальнейший шаг в этом направлении был сделан благодаря исследованиям, посвященным гистамину. Гистамин, подробно изученный Делем и Лейдлау (Dale and Laidlaw — Journ. of Physiol., т. 52, стр. 355, 1919) есть биогенный амин, производный гистидина — аминокислоты, имеющийся во всяком полноценном протеине. Гистидин принадлежит к гетероциклической серии и имеет имидазольное ядро.

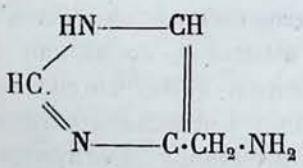
Имидазол — пятиатомное ядро, конституционная формула которого обыкновенно пишется так:



Гистидин есть α-амино-β-имидазолинпропионовая кислота и имеет следующее строение:



а гистамин, получающийся путем ее декарбоксилации (потери CO_2) есть β-имидазолилэтиламин:



Иначе он может быть назван 4=аминоэтилимидазол. Он получается из гистидина при разложении его микробами — бактериями и грибками. Благодаря последним он содержится в спорынье, которая отчасти и ему обязана своим фармакологическим действием. Некоторым бактериям (bac. aminophilus, типа bac. Fridländeri; одной разновидности bac. coli; бактериям, вызывающим газовую гангрену) приписывается особенная способность превращать гистидин в гистамин. Впрочем, O'Brien нашел эту способность у 30 различных видов. В связи с этим гистамин был найден при различных гнилостных процессах: в гнилых бобах сои, в экстракте дрожжей, в слизистых тонких кишек, в содержимом кишек, но не в испражнениях. Различные экстракты органов, которые обладают специфическим действием, приписывавшимся особым веществам, как гастрин, вазодилатин, секретин (гормон),

заключают в себе, как действующее начало, гистамин. Гистамин извлечен также из различных высушенных и свежих органов — гипофизы, слизистой тонких кишек, печени, поперечнополосатых мышц. Он находится также в моче собак с удаленными паратиреоидными железами. Гистамин легко изолируется из бактериальных культур благодаря трудной растворимости его пикрата.

Гистамин является сильным ядом для теплокровных животных. Для кролика dosis minime letalis равняется 3 *мг* на *кг*; для свинки — 0,1 *мг*; для кошки — 34 *мг*. Дель и Лейдлау (l. c.) кладут в основу фармакологического действия гистамина прямое раздражение гладких мышечных волокон, в которых в зависимости от дозы наблюдается повышенная ритмическая деятельность или полный максимальный тонус. Кроме того, гистамин обладает раздражающим действием на парасимпатическую нервную систему и независимой от нервного участия способностью расширять капилляры. Гистамин имеет как сосудорасширяющее, так и сосудосуживающее действие, первое обнаруживается на капиллярах, а второе на артериях и венах.

У кошек и собак гистамин вызывает падение кровяного давления вследствие расширения капиллярной сети и сужения печеночных вен. У кроликов происходит сужение легочных артерий, а у свинок — спазм бронхиальной мускулатуры. На железы панкреаса и желудка гистамин производит эфект парасимпатического раздражения, вызывая усиленную секрецию. При подкожном впрыскивании 0,003 *мг* на *кг* собака с желудочной фистулой выделяет столько же сока, сколько при полном обеде. То же наблюдается и у человека. При свертывании крови и при распаде кровяных пластинок появляются вещества, имеющие гистаминоподобное действие на гладкие мышцы, но тождество с гистамином также не вполне доказано для них, как и для вызывающего анафилаксию яда. Биологическое определение гистамина основывается на его реакции с вырезанной маткой и тонкой кишкой свинки (см. стр. 83). С этими объектами его присутствие явственно обнаруживается в разведении 1 на 200 миллионов. Минимальная действующая, вызывающая сокращения тонкой кишки, доза равна разведению 1 на 500 миллионов (дальнейшие подробности и литературу см. Гугенгейм — Guggenheim — Die biogene Amine, второе издание, стр. 196 — 235, Berlin, 1924).

Замечательно, что гистамин воспроизводит все явления анафилактического шока: бронхиальный спазм у свинок, торможение легочного кровообращения у кроликов, падение кровяного давления у собак. Он вызывает также на коже и слизистых крапивницу, совершенно сходную с кожными реакциями при идиосинкразии или сывороточной

болезни. Для всего этого потребны лишь ничтожные его дозы, аналогичные вызывающим шок малым дозам антигена.

Против участия гистамина в анафилактическом шоке выдвинуты следующие аргументы (см. Уэллс, l. c., стр. 235).

1. Он не вызывает антианафилаксии у сенсибилизированных животных и возбуждает сильную реакцию в десенсибилизированной матке. Но раз он является продуктом анафилактической реакции, т. е. соединения антител с антигеном, он не должен вести к десенсибилизации, которая состоит в предупреждении этого соединения.

2. Он не ведет к температурным реакциям, наблюдаемым при анафилактическом шоке.

3. Не вызывает изменений в свертываемости крови. Но явления со стороны температуры и свертываемости крови могут причиняться иными продуктами, получающимися при шоке.

4. Хинин повышает восприимчивость анафилактического животного к антигену, но не к отравлению гистамином. Но действие хинина, быть может, направлено на реакцию антител с антигеном, а не на отравление.

Существуют и иные возражения против гистаминной теории анафилактического шока. Так Дерр (Ergebn. der Hyg., т. 5, стр. 226, 1922) указывает, что гистамин получается только экстенсивным гидролизом кислотами и что такое быстрое и коренное расщепление протеинов мало вероятно при простом соединении антигена с антителом. Но, быть может, сенсибилизация состоит именно в такой перестройке протеинов, при которой гистидин делается способным — при воздействии антигена — быстро отщепляться с превращением в гистамин. Дерр утверждает также, что появление гистамина в клетке делает невозможным дальнейшее продолжение ее жизни, между тем как десенсибилизированная после шока матка морской свинки не только надолго сохраняет свои сократительные свойства, но обнаруживает повышенную раздражимость.

Здесь следует обратить внимание на новейшие исследования, которые указывают на важную роль гистамина в здоровом и больном организме. Так, великобританский медицинский исследовательский совет сообщает (Lancet, 26/II 1927) о целом ряде работ о гистамине. Дель, Баджер и Лейдлау (Dale, Barger and Laidlaw) извлекли гистамин из спорыньи. Люис (Th. Lewis) с сотрудниками нашел, что реакции кожи на различные инсульты — краснота и опухоль — тождественны с тою, которая вызывается гистамином. Дель и Бест (Dale and Best) открыли гистамин (и холин) в экстракте печени; Торп (Thorpe) изолировал его из легких. Таким образом, давно известные вещества,

извлекаемые из тканей и расширяющие капилляры, оказываются гистамином.

Люис с сотрудниками напечатал сообщение о ряде исследований реакции кожи на раздражения (Heart, т. 12, № 2 и 3, 1927).

Эта реакция, вероятно, состоит в выделении гистамина, который вызывает отек и красноту. После этого наступает рефрактерное состояние, при котором различные раздражители (холод, жар и т. п.) неспособны вызвать гиперемию. Выводы Люиса: «Все формы острого и подострого отека кожи вызываются поражением его, ведущим к клеточной реакции, которая освобождает гистаминоподобные вещества. Этим последним обязана своим происхождением сосудистая реакция, выражающаяся в расширении сосудов и повышении проницаемости их стенок». По поводу анафилаксии сделано наблюдение над субъектом, чувствительным к селедке (в 170 раз сильнее, чем к гистамину, а к последнему — в разведении 1 на 3000). Из селедки было извлечено вещество характера нуклеиновой кислоты, которое вызывало такую же, что и селедка, анафилактическую реакцию — по всей вероятности, путем освобождения гистаминоподобных веществ. Рональд Гер (Ronald Hare — ibid.) подтвердил на анафилаксии к лошадиной сыворотке и к пыльце растений (сенная лихорадка) тот же механизм: освобождение гистаминоподобных веществ, вызывающих местное расширение капилляров, повышенную проницаемость их и рефлекторное расширение соседних артериол.

Итак, мы видим, что гистамин легко образуется из гистидина, что он является весьма распространенным в организме как при нормальных, так и при патологических условиях, и что, если не он сам, — что весьма вероятно, — то какие-то его дериваты с подобным ему действием являются агентами анафилактического шока. Основные, ведущие к смерти, явления шока разыгрываются в тканях, а, именно, в гладких мышечных волокнах, где, вероятно, и происходит выделение гистамина из подготовленных к этому протеинов. Но сходные протеины имеются и в крови, где также имеет место реакция антител с антигеном, вследствие чего наступает свертывание крови или распад пластинок, после чего — при участии печени — вырабатывается вещество, задерживающее свертывание крови (антитромбин).

Теперь нам осталось еще рассмотреть бактерийную анафилаксию.

Бактерийные протеины также могут сенсибилизовать, как и другие. Розенау и Андерсон (Rosenau and Anderson — U. S. Public Health and M. H. S. Hyg. Lab. Bulletin, т. 36, 1907) вызывали анафилаксию экстрактами a. coli, tuberculosis, anthracis, typhi, subtilis и дрожжей. Они доказали, что эта анафилаксия вполне аналогична сыворо-

точной. В общем, однако, сенсибилизация бактерийными протеинами удается труднее, чем сывороткой. Цинссер (l. c., стр. 495) объясняет это малым количеством свертываемых белков в бактериях, а также тем, что, попадая в фагоциты, они не могут сенсибилизировать. Цинссер и Паркер (Zinsser and Parker — Journ. of Exper. Med., стр. 411, 1917) изучали анафилаксию к тифозным бактериям по методу Деля (см. стр. 83). Они нашли, что матки сенсибилизированных свинок реагируют на экстракты из тифозных бактерий, но нечувствительны к живым промытым бактериям. Этот факт еще раз подтверждает целлюлярную природу бактериальной анафилаксии (см. стр. 83).

Спорной до сих пор является принадлежность туберкулиновой реакции к анафилаксии.

Туберкулиновая реакция основана на известном открытии Коха. Туберкулин (вытяжка из туберкулезных бацилл) не вызывает никаких явлений у нормальных свинок, туберкулезные же реагируют на очень малые его дозы.

Пирке (v. Pirquet — Berl. Kl. Woch., стр. 644 и 699, 1907) нашел, что помещение капли 25% раствора туберкулина на слегка скарифицированную кожу плеча туберкулезного больного вызывает типичную реакцию, не наблюдаемую у здоровых. Оставляя подробное изложение вопроса до специальной главы о туберкулезе, я укажу здесь только на основные работы. Балдуин (Baldwin — Journ. of Med. Research., т. 22, стр. 189, 1910) установил, что реактивность кожи вызывается только заражением живыми организмами. Цинссер (Journ. of Exp. Med., т. 34, стр. 495, 1921) подтвердил работы Балдуина и других относительно основных отличий туберкулиновой реакции от анафилаксии, а именно, что первая появляется только при инфекции живыми, а не при введении убитых бацилл как анафилаксия, и что она не переносится пассивно сывороткой. Он, кроме того, нашел, что у свинок можно произвести два типа реакций, как и у людей. Если свинкам много раз вводить экстракт растертых туберкулезных бактерий, то у них вызывается типичная анафилаксия, обнаруживаемая опытом с маткой (по Делю), но никогда не получается туберкулиновой реакции на коже. Последняя, в свою очередь, всегда получается на 8-й, 9-й или 10-й день после заражения свинок живыми туберкулезными бациллами. У них, кроме того, развивается и типичная анафилаксия, но не раньше как через 3 или больше недели после заражения. Таким образом, явилась возможность отличить типичную, медленно развивающуюся и некротическую туберкулиновую реакцию от настоящей анафилаксии тем, что инфицированные животные сначала долго обнаруживают только туберкулиновую реакцию без признаков анафилаксии. А, с другой стороны,

животные, обработанные убитым материалом, развивают настоящую анафилаксию, но не чувствительность кожи к туберкулину. Туберкулиновая реакция, однако, может быть, по опытам Цинссера, вызвана особым веществом, которое приготовляется следующим образом: растертые бациллы (человеческого типа) экстрагируются в течение трех, четырех часов в сотрясательном аппарате 0,02% раствором едкого натра в физиологической воде. Экстракт оставляется на сутки на льду, а затем центрифугируется до состояния легкой опалесценции. Затем он подкисляется до p_H 5 или 6. 2% уксусной кислотой на холоду. Появляющийся осадок удаляется центрифугированием и фильтрацией через свечу Беркефельда, и фильтрат кипятится в подкисленном состоянии. Образующийся приэтом осадок снова удаляется фильтрацией через свечу. Полученный фильтрат дает осадок с алкоголем. Этот осадок, растворенный в физиологическом растворе, и является тем, что Цинссер называет остаточной протеозой или остаточным антигеном (см. стр. 51). Эти остаточные антигены, полученные из различных бактерий, обладают свойством преципитировать с антисыворотками и давать с ними реакцию поглощения комплемента, но они не ведут к образованию антител. Цинссер указывает на их сходство с гаптенами Ландштейнера. Следует прибавить, что впоследствии Цинссеру и Петрову удалось вызвать туберкулиновую кожную реакцию у свинок, которым долго вводились большие количества убитых бактерий.

Сходные с туберкулиновой реакции были получены при соответственных инфекциях с тифоидином, маллеином и абортином. Эти реакции, а особенно туберкулиновая, повели к возникновению так называемой анафилатоксиновой теории инфекции. Первая мысль об этом принадлежит Вогану (Vaughan — Zeitschr. f. Immun., т. 1, 1909). Он говорит что при тифозной инфекции человека и животных болезнь — после инкубации — начинается тогда, когда организм сенсибилизируется и начинает расщеплять бациллы. Под расщеплением он разумеет химический протеолиз с выделением ядовитой группы из протеиновой молекулы (см. стр. 85).

Фридбергер (Berl. Kl. Woch., № 32 и 42, 1910) применил к бактериям свою теорию анафилатоксина, доказав ядовитость смеси сенсибилизированных (соответственным амбоцептором) бактерий со свежей сывороткой свинки. Поставив затем со своими сотрудниками обширные опыты в этом направлении (Zeitschr f. Immunun., т. 9, 1911), он пришел к следующим результатам.

1. От действия алексина на сенсибилизированные и несенсибилизированные бактерии возникают ядовитые вещества, которые вызывают типичный анафилактический шок у нормальных морских свинок.

2. Такие яды — анафилатоксины — добываются из всяких бактерий — патогенных и непатогенных (vibrio metchnikovii, b. tuberculosis, typhi, prodigiosus, subtilis).

3. Они получаются как из свежих, так и из убитых кипячением бактерий.

4. Из различных бактерий происходит одно и то же ядовитое вещество — анафилатоксин.

5. Анафилатоксин может быть добыт и in vivo впрыскивая эмульсию бактерий в брюшину свинок. Жидкая часть вызываемого таким образом эксудата, освобожденная центрифугированием от бактерий, производит у свинок тот же анафилактический шок.

На основании этих опытов Фридбергер объясняет патогенез инфекции так же, как и Воган. Распадающиеся в различных частях организма и в различных количествах бактерии вызывают болезненные явления всегда одним и тем же ядом. Поэтому различные бактерии могут проявляться одинаковыми клиническими формами. Так, крупозная пневмония от ланцетовидного стрептококка очень походит на вызываемую бациллой Фридлендера; холера nostras часто клинически неотличима от азиатской и т. д. С другой стороны, один и тот же микроб может вызывать очень разнообразные заболевания в зависимости от его локализации и распределения. Так, стафилококк является возбудителем нарывов, остеомиэлитов и пиэмии.

Мы уже видели (см. стр. 86), что механизм возникновения анафилатоксина, предположенный Фридбергером, не подтвердился дальнейшими изысканиями, которые показали, что ядовитые вещества возникают не из бактерий, а из самой сыворотки.

Воган, однако, доказывает, что и из бактерий может быть получено токсическое вещество, сходное с анафилатоксином. Вернемся, поэтому, к его теории, снова недавно изложенной им самим (Epidemiology and Public Health, т. 1, гл. 2; Albuminal Diseases, London, 1922; см. также Vaughan, V. C. and Vaughan, J. Walter — Protein Split Products in Relation to Immunity and Disease. Philadelphia, 1913). Воган также находит, что все бактерии — при указанном им расщеплении (см. стр. 85) — дают одно и то же ядовитое вещество — протеиновый яд. Такое же расщепление происходит и в организме при введении в него убитых бактерий, которые все более или менее ядовиты. Вообще говоря, наиболее патогенные бактерии оказываются наименее ядовитыми при впрыскивании в брюшину свинок. Так, туберкулезные бациллы ни в каком количестве не убивают свинок, а bact. prodigiosus убивает свинку в дозах одной части *мг*. Тела сибиреязвенной бактерии убивают свинку в количестве одной части на 1700 частей ее веса, а

b. coli дает тот же эфект в отношении одной части на 75 тысяч частей ее веса. Такое соотношение между патогенностью и малоядовитостью бактерийного вещества Воган считает вполне понятным, так как те бактерии, которые не расщепляются в теле животного и поэтому оказываются неядовитыми в мертвом состоянии, беспрепятственно в нем живут, размножаются и ведут, наконец, к смерти. Из тел бактерий Воган, как сказано, добыл протеиновый яд со следующей характеристикой: 1) ядовитая часть продуктов расщепления бактерий при помощи кипячения в 2% растворе едкого натра в абсолютном алкоголе легко растворима в таком алкоголе; неядовитая в нем нерастворима; 2) ядовитая часть не содержит углеводов; в нерастворимую переходят все имеющиеся в первоначальном протеине углеводы; 3) ядовитая часть дает Миллонову реакцию; неядовитая очень слабо или совсем не дает ее; 4) в ядовитой части нет фосфора, который содержится в неядовитой; 5) ядовитая часть физиологически и — в главных чертах — физически и химически всегда одна и та же, из какого бы протеина она ни произошла; неядовитая же более или менее различается в зависимости от происхождения. Произведя такое расщепление в различных бактериях, Воган стал изучать действие кипящего щелочного алкоголя на всевозможные протеины животного и растительного происхожденяя. Во всех настоящих полноценных протеинах (но, например, не в желатине) он нашел те же две части — всегда одинаковое ядовитое растворимое в спирту вещество и нерастворимое различного характера.

Отсюда он сделал вывод, что, во-первых, все заразные болезни являются, в сущности, протеиновыми или, как он впоследствии их назвал, альбуминовыми болезнями, так как болезненные явления вызываются расщеплением бактерийных протеинов и получающимся при этом протеиновым ядом; и, во-вторых, что всякие и неживые протеины могут являться причиной сходных болезней. Если неживые протеины — в отличие от микробов — не могут размножаться в организме, то бывают условия, когда они постоянно внедряются в организм, как, например, при сенной лихорадке. Сенная лихорадка — от многократно вдыхаемой пыльцы растений — есть такая же болезнь, как и корь, хотя и производится не размножающимся, но непрерывно вдыхаемым протеином.

Ход заразной болезни у свинки, зараженной через брюшину кишечной палочкой — с отсутствием симптомов во время инкубации, пока организм не начнет расщеплять микробов, с повышением температуры при небольшом количестве выделяемого протеинового яда, с падением ее при приближении смерти, с геморрагическим перитонитом на вскрытии — является типичным для действия протеинового яда, с той только раз-

ницей, что при введении готового яда отсутствует инкубация, уходящая при живых бактериях на их размножение и последующее расщепление.

Протеиновый яд — один из наиболее убийственных. Введение 0,5 *мг* его в кровь свинки убивает ее в несколько минут со всеми явлениями анафилактического шока. Нет надобности повторять описание наблюдаемых у свинки явлений. Достаточно сказать, что они вполне соответствуют описанным для анафилаксии (см. стр. 81). Воган подробно иллюстрирует протеиновую лихорадку. Он ссылается на мои старые опыты с расщеплением бактерий у лихорадящих кроликов (Ann. Past., 1888) и дает кривые лихорадок различного типа, вызываемых у кроликов повторным внутривенным введением яичного белка. Он следующим образом формулирует свои выводы: 1) Большие дозы нерасщепленного протеина — при введении в брюшину, под кожу или в кровь — не ведут к лихорадке. 2) Малые дозы, особенно повторные, вызывают лихорадку различного типа в зависимости от доз и промежутка между ними. 3) Температурный эфект наступает более быстро у сенсибилизированных, чем у свежих животных. 4) Лаковые красные шарики, даже в единичной дозе и в малых количествах, дают быстрое и явственное повышение температуры. 5) Тот же эфект имеют лаковые шарики после удаления стромы фильтрацией. 6) Протеиновую лихорадку можно затянуть на недели повторным впрыскиванием и получить кривую, неотличимую от брюшнотифозной. 7) Протеиновая лихорадка сопровождается повышенным выделением азота и постепенным истощением. 8) Протеиновая лихорадка может имитировать все виды клинической. 9) Животные, убиваемые экспериментальной лихорадкой, обыкновенно обнаруживают быстрое падение температуры перед концом. 10) Лихорадка, вызванная бактериальными протеинами и закончившаяся выздоровлением, ведет к иммунитету. 11) Сыворотка животных после протеиновой лихорадки переваривает гомологический протеин in vitro. 12) Лихорадка вызывается парэнтеральным перевариванием протеинов. 13) Есть два вида парэнтеральных протеолитических энзимов — специфический и неспецифический. 14) Выработка неспецифического фермента легко и быстро может быть повышена. 15) Для появления специфического фермента необходимо более продолжительное время. 16) Сенсибилизация и литический иммунитет — различные проявления одного и того же процесса. 17) Посторонние протеины, живые или мертвые, форменные или растворенные, введенные в кровь, быстро диффундируют по тканям и сенсибилизируют клеточку. Различные протеины имеют излюбленные места локализации, где они, главным образом, перевариваются, и это дает характерные для различных болезней симптомы и поражения (при

сыпных болезнях протеины перевариваются в коже). 18) Протеиновый яд в малых дозах дает повышение температуры, а в больших падение ее, чем объясняется субнормальная темпаратура в течение или в конце болезней. 19) Лихорадка должна рассматриваться как благоприятное явление, поскольку она производится процессом, начинающимся в клеточках, для избавления организма от посторонних веществ. 20) Источники избыточного тепла при лихорадке: а) необычная деятельность клеточек, доставляющих фермент; б) расщепление чужого протеина; в) разрушительная реакция между продуктами расщепления постороннего протеина и протеинами организма. Воган ссылается на аналогичные опыты Тиля и Эмблетона (Thicle — Dobell Lecture, 1920) и Фридбергера (l. c.).

Неядовитая (щелочная, нерастворимая в алкоголе) часть протеина bac. coli (ее можно ввести в брюшину морским свинкам в количестве до 500 *мг* без всякого для них вреда) легко вакцинирует морских свинок и кроликов от инфекции живой бактерией. Вакцинированные — при заражении — кажутся сначала более больными, чем контрольные, но выживают, тогда как контрольные погибают. Объясняется это быстрым расщеплением живых бактерий в крови вакцинированных и образованием приэтом большого количества яда. Вакцинация не делает животных менее восприимчивыми к яду (найдено впервые мною для вакцинации от холеры и моего Мечниковского вибриона — см. Vaccination chimique, Ann. Past., 1889). Для увеличения сопротивляемости протеиновому яду нужно вводить последний или нерасщепленный протеин. Но эта сопротивляемость не может быть повышена более, чем до двух смертельных доз. Это повышение сопротивляемости неспецифично, тогда как вакцинация от живых бактерий нерастворимым в спирту веществом специфична для отдельных бактерий. Вакцинировать животных удалось только бактерией тифа, кишечной (b. coli) и туберкулезной.

Очень интересны исследования Вогана о судьбе протеинов, внесенных парэнтерально в организм, — в кровь, под кожу или в брюшину: 1) они могут быть перенесены в кишки и там переварены (подтверждено недавно в работе Здравосмыслова — Микробиологический Журнал, 1926). Перенос происходит через печень в кишки, как Воган доказал сенсибилизуя свинок соответственным протеином и затем вызывая у них шок несколькими каплями желчи или экстрактом печени животного, которому был парэнтерально введен этот протеин. Но и непосредственно из крови протеин может диффундировать через стенки кишечника в его полость. Это наблюдается при тифозной инфекции (установлено мною для заражения птичьим вибрионом: см. Localisation

Intestinale — Ann. Past., 1889). 2) Но чужой протеин может выбрасываться без изменения мочей. Доказано для яичного белка на анафилактических свинках, вызывая шок мочею. 3) Чужой протеин может быстро исчезать из крови и откладываться в различных тканях, где его можно отыскать анафилактическим опытом. Каждый протеин имеет повидимому излюбленное место локализации, где он, сенсибилизуя клетки, вызывает выработку специфического фермента, который его переваривает. Приэтом порождается протеиновый яд, который может вызвать поражения тканей и смерть. Это безразлично бывает и с растворимыми и с оформленными (бактериями) протеинами.

В частности, с яичным белком были сделаны опыты, показавшие: 1) введенный в желудок кролика, он может отчасти всосаться без изменения и быть открытым (анафилактическим опытом) в крови; 2) введенный per rectum он также может переходить в кровь; 3) введенный в брюшину он может без изменения переходить в кровь; 4) введенный в кровь, он быстро из нее исчезает; 5) после этого он может быть найден в полости брюшины; 6) а также и в желчи; 7) и в некоторых иных органах (как, например, в коже). Все это, вообще говоря, приложимо и ко всяким протеинам.

В частности, по вопросу об анафилаксии Воган высказывает следующие положения: 1) сенсибилизация заключается в развитии у животного специфического протеолитического фермента, который действует только на вызвавший его образование протеин. 2) Этот специфический протеолитический фермент, скопляющийся в клеточках вследствие первой обработки животного протеином, остается там в виде зимогена (профермент), активируемого вторичным введением того же протеина. 3) Это образование зимогена следует рассматривать не как появление нового вещества, а как результат изменения молекулярной структуры в клеточках. 4) Это изменение при некоторых чуждых протеинах длительное, а при других скоропреходящее. 5) Бактериальный иммунитет и белковая анафилаксия, в сущности, одно и то же явление — расщепление чуждого протеина специфическим ферментом. Попавшие в вакцинированный организм бактерии уничтожаются прежде чем они успеют размножиться. Введенный в большом количестве в сенсибилизированное животное протеин вызывает проходящий или смертельный шок. Бактериальные поражения вполне объясняются локализацией и расщеплением чужеродного белка, который выделяет протеиновый яд, вызывающий воспаление и лихорадку. 6) Характерные для различных инфекций симптомы и поражения зависят не от жизни микробов, а от их протеина, локализирующегося в тканях, к которым имеет сродство, распадающегося в них после их сенсибилизации и отравляю-

щего клеточки. 7) Специфические ферменты, изготовляемые клеточками организма, зависят от протеинов, которые ведут к их образованию, но процесс происходящего приэтом молекулярного перераспределения остается неизвестным. Установлено только как физиологический закон, что клетки, приходящие в соприкосновение с чуждыми протеинами, вырабатывают специфические ферменты, ведущие к перевариванию и уничтожению последних.

Я подробно остановился на опытах и выводах Вогана потому, что излагаемая им теория, с незначительными изменениями, является приемлемой. Протеиновый яд Вогана — по вышеуказанным исследованиям (см. стр. 88) — есть гистамин; специфический же его фермент есть просто антитело. Воган имеет в виду только одну функцию антитела — бактериолиз. Но, как указано раньше (см. стр. 64), с точки зрения уницистов при помощи одного антитела (иммунные тела, амбоцепторы, сенсибилизины) можно объяснить все иммунитетные реакции (преципитацию, агглютинацию и т. д.). Эта точка зрения особенно убедительно изложена недавно Дерром и Галауером (Doerr und Hallauer — Zeitschr. f. Immun., т. 47, стр. 363 — 406). Начиная с доказательства, что при фракционировании иммунной сыворотки все различные антитела (анафилактин, преципитин и т. д.) переходят в одну и ту же фракцию, они переходят к критике обозначения антител «преципитинами», «агглютининами», «лизинами» и т. д. Вполне доказано, что ни одно антитело не имеет, само по себе, приписываемого ему действия. Антителам присущи только два свойства — специфичность и сродство к антигену. Различаться антитела поэтому могут только в этих двух отношениях. Различия иммунитетных реакций основаны не на особой деятельности отдельных антител, но лишь на свойствах тех индикаторов, при помощи которых всегда одинаковый процесс — реакция антигена с антителом — делается доступным наблюдению (см. стр. 64, рассуждение Циннсера). Дерр и Галлауер указывают, что благодаря открытию Рамоном (Ramon — C. R. de la Soc. de Biolo, стр. 661, 711, 813, 1922) преципитации дифтерийного токсина с антитоксином и этот процесс сводится к той же реакции соединения антигена с антителом, как и все остальные, включая сюда анафилаксию и фиксацию алексина.

Мы приходим, таким образом, к более удовлетворительному объяснению явлений иммунитета, чем это было возможно до сих пор. В следующей главе — в связи с вопросами о местном иммунитете и о терапевтической иммунизации — нам придется еще говорить о природе вакцинируемых веществ и о происхождении специфичности антител и их сродстве с антигеном.

Чтобы покончить с повышенной чувствительностью, нужно еще сказать о сенсибилизации токсинами. Беринг первый отметил (D. M. W.,

1893) под именем сверхчувствительности к ядам то явление, что животное, однажды впрыснутое токсином дифтерии или тетануса, приобретает бо́льшую чувствительность к ним, чем свежие животные. Этот вопрос был затем подробнее изучен Кнорром (Knorr—Habilitationsschrift, стр. 18, Marburg, 1895) и Берингом и Киташима (Behring und Kitachima, — Berl. Kl. Woch., № 6, 1921). Они показали, что свинки под влиянием повторных малых доз дифтерийного токсина могут не только вакцинироваться, но, напротив, делаться настолько ранимыми, что погибают от половины той дозы, которая смертельна для нормального животного. Сходные наблюдения были сделаны на лошадях Саломонсеном и Мадсеном (Salomonsen et Madsen — Ann. Past., 1897) и Крецом (Kretz — Zeitschr. f. Heilk., № 23, 1902). Вакцинированные от дифтерии лошади реагируют на нейтральную для свежих лошадей смесь токсина с антитоксином. Благодаря этой же «парадоксальной реакции» вакцинируемые от столбняка лошади могут погибать от ничтожных доз столбнячного токсина, имея вместе с тем в крови количество антитоксина, пригодное для нейтрализации — при впрыскивании свежим животным — количества токсина, во многие сотни раз превышающего то, которое их погубило. Больные животные обнаруживают притом специфические симптомы отравления столбнячным токсином, так что их заболевание нельзя объяснять анафилаксией по отношению к белкам столбнячных культур. Соединение антигена (токсина) с антителом происходит у них в тканях, минуя антитела крови. Я объясняю это тем общим законом фармакологии, по которому больные клеточки всегда обладают повышенной чувствительностью, благодаря которой на них часто прежде всего отражаются всякие воздействия (см. Schultz — Allgemeine Therapie). На этом основано элективное действие лекарств.

Следует еще сообщить об интересных опытах Безредки с антианафилаксией, о которой вскользь упоминалось (см. стр. 84). Безредка (см. Roger, — Traité de Physiol., т. 7, Anaphylaxie; литература) назвал антианафилаксией то состояние нечувствительности к антигену, которое наступает у животных, переживших анафилактический шок. Он нашел, что подобную же антианафилаксию можно вызвать и помимо шока, вводя сенсибилизированным животным малые и постепенно возрастающие дозы, doses subintrantes, антигена. Притом его сотрудники — в противоречии с опытами Артюса (см. стр. 80) — доказали, что внутривенным впрыскиванием антигена можно десенсибилизировать кролика и уничтожить повторение у него «феномена Артюса». Антианафилаксия имеет большое практическое значение для предупреждения шока при серотерапии.

Глава 6.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ИММУНИЗАЦИЯ.

Инкубация или созревание иммунитета при вакцинациях. Продолжительность этой инкубации. Объяснения ее необходимости. Лечение инфекций серотерапией. Происхождение вакцинотерапии. Антагонизм бактерий. Опыты с бактерией синего гноя и другими. Туберкулин. Бактериотерапия. Работы Райта. Опсонины. Критерий клинической успешности. Протеинотерапия. Специфическая и неспецифическая терапия. Природа вакцинирущих веществ. Вакцинамины. Предрасполагающие вещества. Работы прежних исследователей. Значение веществ в отеках, в капсулах и в эктоплазме бактерий. Исследования Эвери с сотрудниками о полисахаридах пневмококков. Их реакция с антителами и их отношение к патогенности. Неполные остаточные антигены и гаптены. Исследования Баха и его сотрудников о вакцинации ферментами. Необходимость примеси к активному веществу другого для получения антител. Чистый активный фермент есть неполный антиген. Вакцинируют ли предрасполагающие вещества? Выделение этих веществ (предиспозинов) из культур бактерии синего гноя и других. Влияние предиспозинов на результаты тифозной вакцинации в Германии. Работы Шпета. Влияние введения белковых веществ. Коллоидокластический или протеиновый шок. Гистамин и его влияние. Специфические результаты протеинотерапии. Объяснение их. Ictus immunisatorius Эрлиха. Поиски чистых антигенов. Обезжиренные и обезвреженные вакцины. Идеальный антиген. Вакцинамины и их приготовление. Антивирус Безредки. Его приготовление и свойства. Бактериолизины; пиоцианаза; бактериофаги; пиокластин. Летучие вакцины. Антивирус есть та же химическая вакцина. Местная иммунизация. Ее применение при сибирской язве, при кишечных и кокковых инфекциях. Теория иммунитета Безредки. Ее критика. Отношение между местным и общим иммунитетом. Антитело действует не на клеточки, а на антиген. Объяснение благоприятного эфекта местной вакцинации.

Предохранительные прививки или вакцинации имеют своей задачей доставить иммунитет здоровому организму, прежде чем он придет в соприкосновение с заразой. Такой характер имеют оспопрививание и первые пастеровские прививки — от куриной холеры, краснухи свиней и сибирской язвы. Вакцинация от бешенства является отступлением от этого общего правила, так как она производится укушенным, т. е. уже зараженным вирусом бешенства. Однако, в виду продолжительной инкубации бешенства укушенные долгое время оста-

ются совершенно здоровыми, так что могут благодаря прививкам приобрести иммунитет до наступления заболевания.

Но для всех перечисленных вакцинаций, а также и для последовавших — от брюшного тифа, холеры и других — было выведено общее правило, что при наступившем заболевании они являются бесполезными. Более того — они также оказывались бесполезными в конце инкубационного периода, так как на доставление вакцинального иммунитета, который в состоянии предотвратить болезнь, необходимо некоторое время. Это время, уходящее на приобретение иммунитета, — инкубация или «созревание» его — многократно определялось для оспопрививания и считалось равным приблизительно неделе. В связи с этим и Пастер, в своих прививках животным, употребляя для них по две вакцины (см. стр. 23), вводил их через две недели одну после другой и также через две недели считал готовыми для контроля. При других инфекциях это созревание иммунитета представляется более медленным и при бешенстве, например, его наименьший срок — по моим опытам — три недели.

Когда материалом для вакцинации, т. е. вакцинами, служили живые микробы, как при оспе и при всех пастеровских прививках, то это медленное приобретение иммунитета объяснялось тем, что внесенные вакцины должны размножаться и вызвать некоторое заболевание, только оправившись от которого, организм делается иммунным. Когда стали применяться «растворимые вакцины» или тела убитых бактерий, то предполагалось, что организму требуется время, чтоб преодолеть производимое ими более или менее выраженное отравление. По теории Эрлиха, захваченные антигенами рецепторы должны были успеть регенерироваться в избыточном количестве и наполнить собою кровь для создания иммунитета.

Таким образом, вакцинации не могли служить для лечения проявившихся инфекций. Но для этого последнего Шарлем Рише и Берингом было открыто могучее средство — серотерапия (см. стр. 34): вакцинацией животных создавалось накопление антител в сыворотке их крови и эта сыворотка оказалась пригодной для лечения уже развившейся болезни. Правда, полезность серотерапии не для всех инфекций одинакова и для многих совершенно отсутствует, как мы увидим в специальной части. Явились поэтому попытки применять вакцинацию и в течение наступившего заболевания. Это казалось наиболее целесообразным при длительных болезнях, когда можно надеяться успеть помочь организму выработать иммунитет. Так возникла вакцинотерапия — употребление вакцин для лечения протекающей инфекции. Нужно, однако, указать, что вакцинотерапия произошла не таким пря-

мым путем из вакцинаций. Этому мешал прочно установившийся взгляд на бесполезность предохранительных прививок при начавшемся уже заболевании. Вследствие этого вакцинотерапия, т. е. лечение инфекций специфическими для последних продуктами, появилась лишь вслед за бактериотерапией, т. е. лечением не специфическими, но антагонистическими бактериальными веществами.

В основу бактериотерапии легло клиническое наблюдение, что иногда новая болезнь, присоединяясь к основному страданию, ведет к его излечению. До открытия антисептики рожистое осложнение ран и язв было частым явлением. Благодаря этому было замечено, что в некоторых случаях такое осложнение вело к улучшению и даже излечению волчанки, гонорреи с ее последствиями, опухолей и т. п. С возникновением бактериологии подобные явления стали объясняться антагонизмом между соответствующими бактериями. Уже Пастер (C. R. de l'Acad. des. Sc., т. 58, стр. 107, 1877) отметил, что прививка животному сибиреязвенной бактерии в смеси с другими иногда мешает ее развитию, вследствие чего животное не заболевает. Основываясь на таком антагонизме Кантани (Cantani 1885) предложил — под именем бактериотерапии — лечить чахотку вдыханием распыленных культур гнилостных бактерий. Эта попытка успеха не имела. Ракуза (Врач, 1886) впрыскивал неоперабильной раковой больной приготовленные мною убитые культуры чудесной палочки (bac. prodigiosus). Эммериху (Emmerich — Arch. f. Hygiene, т. 6, стр. 442, 1887) удалось подтвердить предохранительное и лечебное действие стрептококка по отношению к кроликам, зараженным сибирской язвой. Затем, согласными опытами многих исследователей — Павловского (Virchow's Arch., т. 108. стр. 494, 1887), Ватсон-Чейна (Watson Cheyne — London. Med. Rec., 1887), Бушара (Bouchard C. R. de l'Acad. des. Sc., т. 108, стр. 713, 1889) было установлено, что некоторые бактерии и особенно палочка синего гноя (bac. pyocyaneus) могут не только в культурах, но и в организме животных препятствовать развитию сибиреязвенных бактерий. Фрейденрейх (Ann. de Microb., стр. 465, 1889) и Вудгед и Вуд (Woodhead et Wood — Ann. Past., т. 4, стр. 689, 1890) нашли, что такое действие оказывают, кроме живых бактерий, также и их стерилизованные продукты. В виду таких данных Румпф (Rumpf — D. M. W., 1893) лечил брюшнотифозных больных впрыскиванием убитых культур бактерий синего гноя. Но уже вслед за тем Френкель (Fränkel, 1893; см. Zinsser, l. c., стр. 625) применил с тою же целью стерильные брюшнотифозные культуры. За ними следовали Петрушки (Petrushky — C. B. f. Bakt., I, т. 19, 1896), Неттер (Netter, см. Zinsser, l. c.), а в позднейшее время Ишикава (Ishikava; см. Zinsser, l. c.), Уоттерс и Итон

(Watters and Eaton — Medic. Record, т. 79, стр. 717, 1911), Каллисон (Callison — ibid., стр. 1129), Боане (Boinet — Ann. Past., т. 28, стр. 540, 1914) и Гей (Gay — Arch. of Int. Med. 1914). Мы еще вернемся к этим работам по вакцинотерапии брюшного тифа.

Нет сомнения, что значительный толчок к ним был дан открытием и применением туберкулина Коха (R. Koch — Международный медицинский съезд в Берлине в 1890). В основе туберкулинотерапии, однако, лежит иной, новый принцип. Туберкулин — не вакцина, так как не имеет предохранительного действия, он также не является препятствующим росту туберкулезных бактерий веществом. Он есть средство, вызывающее реакцию (местную, общую и очаговую) и, как таковой, является предтечей современной протеинотерапии (см. стр. 106).

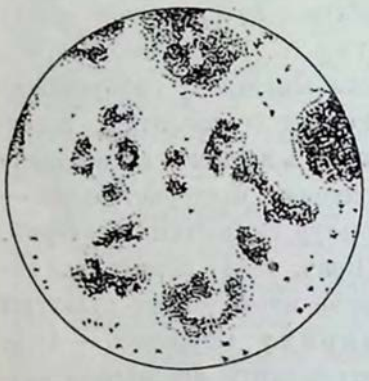


Рис. 23. Менингококк свободный.

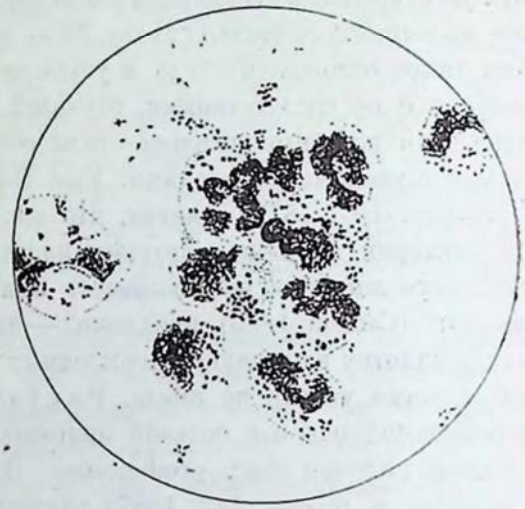


Рис. 24. Менингококк фагоцитированный после опсонизации.

Обширное применение вакцинотерапия получила от Райта (Wright — Lancet, 1902; Основы вакцинотерапии, 1907; см. также стр. 111), который пришел к ней путем изучения открытых им опсонинов (рис. 23 и 24). Вакцинотерапия Райта основана на утверждении, что введение вакцин ведет к повышению пониженной при инфекции опсонической способности крови и что это повышение благоприятствует выздоровлению. Сосчитывая опсонический индекс крови (относительное количество поглощающих бактерий лейкоцитов) при введении вакцин он нашел, что вслед за этим введением следует понижение индекса (отрицательная фаза), а уже после значительное повышение его (положительная фаза) (рис. 25). Колебаниям опсонического индекса соответствуют — по Райту — и изменения сопротивляемости организма инфекции. Отрицательная фаза при вакцинотерапии аналогична тоже отмеченному падению —

вслед за впрыскиванием токсина — количества антитоксина в крови вакцинируемой лошади (Solomonsen et Madsen — Ann. Past., т. II, стр. 319, 1897). Нам еще придется вернуться к этим отрицательным колебаниям. Самим Райтом и по его примеру вакцинотерапия применяется к самым разнообразным и преимущественно подострым и хроническим заболеваниям. Причем, однако, контроль ее — при помощи изменения опсонической силы крови — обыкновенно не применяется в виду его затруднительности и сомнительности его результатов. Его точность зависит от стольких неподдающихся контролю перемен, что он является

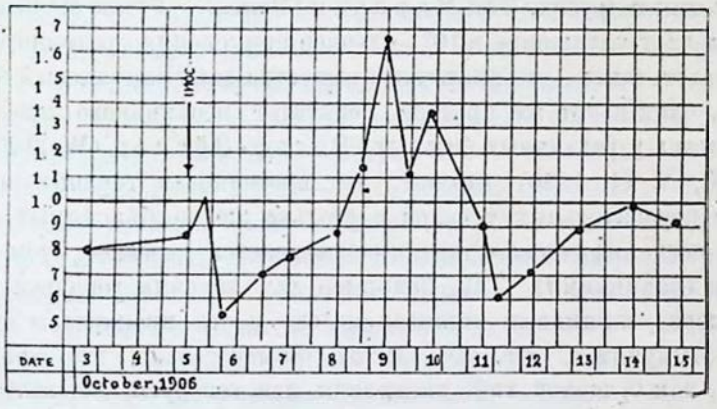


Рис. 25. Кривая опсонизации: падение опсонической способности крови вслед за впрыскиванием бактерий (шок) с последующим повышением ее.

совершенно бесполезным (Zinsser, l. c., стр. 576). В виду этого единственным критерием полезности вакцинотерапии является ее клиническая успешность.

На этой последней почве происходит полное смешение специфических и неспецифических факторов. Уже, как мы видели, Френкель со специфической и Румпф с неспецифической терапией брюшного тифа получали одинаково ободряющие результаты. Ишикава (см. выше) отмечает, что, применяя с поразительным успехом (падение температуры и сокращение болезни) внутривенное введение тифозной вакцины брюшнотифозным больным, он имел такой же успех и от паратифозных бактерий. Краус (Kraus; см. Zinsser, l. c., стр. 526) имел хорошие результаты от кишечной палочки (bac. coli commune) при тифе, синегнойной инфекции, стрептококковой септицемии. Затем появились смешанные — полимикробные вакцины — для самых разнообразных заболеваний. Так, очень распространенная во Франции вакцина Делбе (Delbet; см. Sergent — Traité de Therapeutique, т. II, стр. 109, 1922) содержит три вида микробов. Но есть и такие (Pochon et Mar-

bois; см. Sergent, l. c., стр. 108—109), которые заключают в себе 12 различных видов. Имеются вакцины, которые состоят из специфических бактерий вместе с различными белковыми веществами (promonta Муха). Применяется также совершенно неизвестная смесь бактерий вместе с болезненными продуктами — спутотерапия и пиотерапия Lutz — D. M. W., № 43, 1925). А затем употребляются с лечебною целью самые разнообразные протеиновые и непротеиновые (соли металлов — Walbum — D. M. W., № 52, 1925) вещества. Все эти терапевтические средства дают хорошие результаты в ряде случаев и оказываются несостоятельными в других. Так Мариани (Mariani — Presse Médicale, № 1, 1925) отмечает улучшение в 10% случаев применения протеинотерапии; он указывает также, что различные вещества дают одинаковый эфект и, наоборот, один и тот же протеин действует неодинаково на одну и ту же болезнь у различных больных. Вольф-Эйснер (Wolff-Eisner — M. M. W., № 44, 1926) говорит, что протеиновая терапия имеет за себя ряд поразительных успехов и столько же необъяснимых неудач. Нередко неспецифическая терапия оказывается полезнее, чем специфическая (вакцинами). Так, например для лечения гонорреи предпочтение перед вакцинами отдается молоку и его препаратам (Розенталь — Иммунитет, стр. 205, 1925). Замечательно, что при таких болезнях, как брюшной тиф, пневмония или гоноррея, где возбудители хорошо известны, вакцинотерапия наименее действительна, и наоборот, пользуется наибольшим успехом при воспалениях слизистых и серозных оболочек, где этиология остается спорной или неизвестной (David Campbell Brit. Med. Journ, 13 декабря 1924).

При указанной противоречивости клинических показаний и терапевтических результатов теоретическая основа вакцино- и протеинотерапии очень неясна. Активирование протоплазмы (Weichardt — Ergebn. d. Hygiene, т. 5, 1922) и раздражение клеточек (Bier — M. M. W., № 6, 1921) едва ли что-нибудь объясняют. Как общие принципы они опровергаются прямыми опытами. Так впрыскивание пептона не повышает количества антитоксина в крови и не имеет никакого ни предохранительного, ни лечебного действия по отношению к дифтерийному и дизентерийному токсинам, пневмококковой инфекции и стрихнинному отравлению (R. A. O'Brien — Brit. Med. Journ., 13 декабря 1924). Это же подтверждено опытами Вольф-Эйснера, l. c.) для столбнячной инфекции и для отравления рицином и токсинами дифтерии и тетануса; он применял лошадиную и бычью сыворотки, а также различные протеиновые смеси (ятрен-казеин, новопротин, аолан).

В виду всего изложенного неудивительно, что на последнем съезде германских естествоиспытателей и врачей протеинотерапия встретила

bois; см. Sergent, l. c., стр. 108—109), которые заключают в себе 12 различных видов. Имеются вакцины, которые состоят из специфических бактерий вместе с различными белковыми веществами (promonta Муха). Применяется также совершенно неизвестная смесь бактерий вместе с болезненными продуктами — спутотерапия и пиотерапия Lutz — D. M. W., № 43, 1925). А затем употребляются с лечебною целью самые разнообразные протеиновые и непротеиновые (соли металлов — Walbum — D. M. W., № 52, 1925) вещества. Все эти терапевтические средства дают хорошие результаты в ряде случаев и оказываются несостоятельными в других. Так Марпани (Mariani — Presse Médicale, № 1, 1925) отмечает улучшение в 10% случаев применения протеинотерапии; он указывает также, что различные вещества дают одинаковый эфект и, наоборот, один и тот же протеин действует неодинаково на одну и ту же болезнь у различных больных. Вольф-Эйснер (Wolff-Eisner — M. M. W., № 44, 1926) говорит, что протеиновая терапия имеет за себя ряд поразительных успехов и столько же необъяснимых неудач. Нередко неспецифическая терапия оказывается полезнее, чем специфическая (вакцинами). Так, например для лечения гонорреи предпочтение перед вакцинами отдается молоку и его препаратам (Розенталь — Иммунитет, стр. 205, 1925). Замечательно, что при таких болезнях, как брюшной тиф, пневмония или гоноррея, где возбудители хорошо известны, вакцинотерапия наименее действительна, и наоборот, пользуется наибольшим успехом при воспалениях слизистых и серозных оболочек, где этиология остается спорной или неизвестной (David Campbell Brit. Med. Journ, 13 декабря 1924).

При указанной противоречивости клинических показаний и терапевтических результатов теоретическая основа вакцино- и протеинотерапии очень неясна. Активирование протоплазмы (Weichardt — Ergebn. d. Hygiene, т. 5, 1922) и раздражение клеточек (Bier — M. M. W., № 6, 1921) едва ли что-нибудь объясняют. Как общие принципы они опровергаются прямыми опытами. Так впрыскивание пептона не повышает количества антитоксина в крови и не имеет никакого ни предохранительного, ни лечебного действия по отношению к дифтерийному и дизентерийному токсинам, пневмококковой инфекции и стрихнинному отравлению (R. A. O'Brien — Brit. Med. Journ., 13 декабря 1924). Это же подтверждено опытами Вольф-Эйснера, l. c.) для столбнячной инфекции и для отравления рицином и токсинами дифтерии и тетануса; он применял лошадиную и бычью сыворотки, а также различные протеиновые смеси (ятрен-казеин, новопротин, аолан).

В виду всего изложенного неудивительно, что на последнем съезде германских естествоиспытателей и врачей протеинотерапия встретила

отрицательное отношение со стороны докладчиков (Freund и H. Sachs — M. M. W., № 44, 1926). Со стороны же английских ученых выражается мнение, что, быть может, клинические успехи и экспериментальные неудачи неспецифической терапии объясняются тем, что животные не поддаются внушению (O'Brienсd. — Brit. M. Journ. ii, стр. 1098, 1924). Нет сомнения, что вопрос о вакцине и протеинотерапии очень сложен, и для того, чтобы разобраться в нем, необходимо расчленить отдельные входящие в эти воздействия факторы. Начнем с вакцин.

В том виде, как они обыкновенно применяются, т. е. убитых культур бактерий, они являются смесью чистых вакцинирующих антигенов или вакцинаминов (так как я доказал возможность вакцинировать летучими вакцинами, не заключающими белковых веществ — см. стр. 50), бактерийных протеинов и белков питательной среды. Вакцинамины имеют предохранительное и по — опытам Брюля (см. Гамалея, Les poisons bactériens, Paris, 1892) — даже лечебное действие и не вызывают никакой иной реакции кроме образования специфических антител.

Среди бактерийных протеинов несомненно имеются вещества с противоположным действием. Это — так называемые «предрасполагающие вещества» прежних авторов. Исследования Арлоэна (Arloing), Курмона и Родэ (Courmont et Rodet, см. Courmont — Revue de Médecine; стр. 842, 1891) и Роже (Roget; см. Bouchard, — Lesmicrobes pathogènes, Paris, 1892) доказали, что имеются особые продукты бактерий, которые вызывают повышенную восприимчивость животных к инфекции этими бактериями. Эти растворимые предрасполагающие вещества (produits solubles prédisposants) не имеют сами по себе заметного вредного действия, что их сразу отличает от токсинов. Но они вызывают особую восприимчивость к ядовитому влиянию токсических продуктов соответственных бактерий. В некоторых случаях одновременное введение обоего рода веществ — ядовитых и предрасполагающих — не дает заметного эфекта: вторые нуждаются в некотором промежутке времени для создания восприимчивости; но влияние их в таком случае длительное. Это Курмон наблюдал по отношению к b. tuberculosis, staphylococcus aureus, streptococcus pyogenes. В других случаях действие предрасполагающих веществ немедленное, но скоропреходящее, как, например, у b. pyocyaneus, b. Chauvei (бактерии симптоматического карбункула).

Подобное же влияние на инфекцию, вызываемую одним микробом, могут оказывать продукты другого. Так Роже уничтожал иммунитет кролика к симптоматическому карбункулу (рис. 26) впрыскиванием растворимых продуктов чудесной палочки (bac. prodigiosus). Монти (Monti; см. Bouchard, l. c.) нашел, что продукты сапрофита (bac. proteus vulgaris) повышают ядовитость пневмококка и стрептококка.

С воцарением Эрлиховской теории это учение о предрасполагающих веществах временно замерло, чтобы затем оживиться по поводу иных исследований.

Я уже упоминал (см. стр. 42) о своих находках, что сибиреязвенный отек быстро убивает кроликов, подавляя обычную температурную реакцию, а также, что в плевритических эксудатах крыс и кроликов накопляются при вибрионовых (и стрептококковой) инфекциях особые вещества, придающие чрезвычайную ядовитость соответственным бактериям. Я говорил также об установленном Грубером и Футаки значении образующейся у «животной» сибиреязвенной бактерии капсулы, о предохраняющем бактерии действии их капсул, вообще, и о теории эктоплазмы Айзенберга (Eisenberg, Kraus und Uhlenhuth — Handb. der Microbiolog. Technik, т. I, стр. 229 и сл., 1923; литер). Учение о значении капсулы связывает эти прежние работы с новейшими исследованиями Эвери и сотрудников о найденных ими в пневмококковых культурах углеводах, представляющих большой интерес.

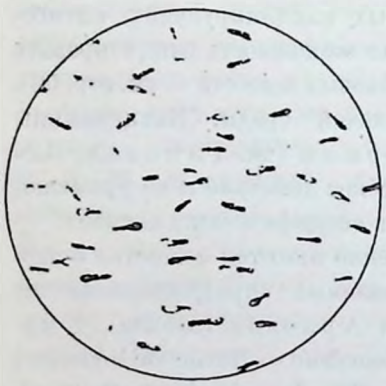


Рис. 26. Бактерии симптоматического карбункула.

Дочец и Эвери (Dochez and Avery — Journ. of Exp. Med., т. 26, стр. 411, 1917) нашли, что в бульонных культурах пневмококка имеется вещество, которое преципитирует с антипневмококковой сывороткой. Оно же находится в крови и в моче зараженных пневмококком животных, а также людей, больных крупозной пневмонией. Подобное же вещество было найдено Циннсером и Перкер (Journ. of Exper. Med., т. 37, стр. 275, 1923) в растертых пневмококках. Оно не вызывало образования прецепитинов, но преципитировало с иммунной сывороткой и было отнесено к группе «остаточных антигенов» (см. стр. 51). Затем, Гейдельбергер и Эвери (Heidelberger and Avery — Journ. of Exp. Med., т. 38, стр. 73, 1923) из больших количеств культуры (75 литров 8-дневного роста) изолировали это вещество и нашли, что оно принадлежит к углеводам, а именно к полисахаридам, построенным из глюкозы. Оно дает преципитацию с антисывороткой того же типа (второго) в разведении 1 на 3 миллиона. С другой стороны, они же изолировали (ibidem, стр. 81) из тех же культур протеин, который обнаружил не типовую, а видовую (с пневмококками разных типов) специфичность. Затем, Эвери и Морган (Avery and Morgan — Journ. of

Exp. Med., т. 43, стр. 347, 1925) нашли, что углевод не имеет антигенных свойств, протеин же вызывает антитело, которое реагирует с протеином пневмококков и не реагирует с углеводом. В дальнейших работах с Нейлем (Avery and Neill — ibid., стр. 355) и с Гейдельбергом (ibid., стр. 337) было показано, что расщепленный пневмококк теряет способность вызывать появление специфических типовых агглютининов и преципитинов, как это делает цельный пневмококк; и что, теряя способность вырабатывать углевод, пневмококк делается неядовитым. Так как при повышенной ядовитости пневмококки имеют максимальную капсулу, то связь между ними, специфическим углеводом и ядовитостью становится весьма вероятной. Кроме того Сиа (Sia — Proc. of the Exp. Biol. and Medic., т. 22, стр. 262, 1924 — 25) показал, что прибавление углевода к культурам пневмококка в смеси нормальной сыворотки с лейкоцитами уничтожает препятствующее росту действие этой смеси. К совершенно сходным результатам о двух составных частях streptococcus viridans пришла Лансефильд (Lancefield — Journ. of Exp. Med., т. 42, стр. 377, 1925). Полисахарид был также вслед за Тениссеном (Toenissem — C. B. f. Bakt. I. Orig., — т. 85, стр. 225, 1921) найден Крамером (Kramär — ibid., т. 87, стр. 401, 1922) Гейдельбергером, Гебелем и Эвери (Heidelberger, Goebel and Avery — Journ. of Exp. Med., т. 42, стр. 901 и 709, 1925), в bac. Fridbänderi, причем он казался очень сходным химически и серологически с углеводом из пневмококка второго типа.

Чрезвычайно важны в этом отношении работы Баха и его сотрудников (Бах и Энгельгардт — Biochem, Zeitschr., т. 148, стр. 456, 1924; Бах, Энгельгардт и Замыслов — Biochem. Zeitschr., т. 160, стр. 261, 1925) об антиферментах. Они подходят к вопросу об антигенных свойствах ферментов с той точки зрения, что не сами ферменты, а сопутствующие им белковые вещества являются антигенами. Этим они объясняют тот установленный ими факт, что энзимологически неспецифические ферменты могут дать — в зависимости от характера примесей — строго специфичные сыворотки. Так, в опытах иммунизации препаратами инвертазы удалось, очищая аутолизный сок дрожжей от примесей главным образом белкового характера, вызвать понижение антигенной способности аутолизата при сохранении полной активности фермента. Точно так же Замыслов нашел (Журн. эксп. биол. и мед., т. 5, стр. 18, 1927), что водная вытяжка из хрена, заключающая в себе пероксидазу и вызывающая — при парэнтеральном введении кроликам — появление антипероксидазных свойств в их сыворотке, теряет эту антигенную способность при основательной ее очистке. Кипячение этой водной вытяжки не ослабляет ее антигенных свойств; получаю-

щиеся сыворотки так же активны, как сыворотки, полученные при иммунизации неочищенной активной ферментной жидкостью (найдено также и для инвертазы ранее цитированными Бахом и его сотрудниками). Отсюда Замыслов выводит заключение, что сам фермент, по крайней мере его активная часть, не служит антигеном. Очищение производилось следующим образом. 1 500 *куб. см* вытяжки было осаждено 200 *куб. см* насыщенного на холоду раствора сулемы. Через отфильтрованную от осадка жидкость пропускался 20 минут сероводород. По отфильтровании жидкость осаждалась десятикратным объемом 96% алкоголя. Раствор декантировался, а осадок растворялся в 200 *куб. см.* дестиллированной воды. Полученный раствор, не дававший биуретовой реакции, был в три раза активнее по отношению к ферментативным свойствам, чем исходный неочищенный продукт, но иммунизированные им животные не обнаруживали никаких следов антител в сыворотке. Тем не менее, этот очищенный фермент парализовался антисывороткой, полученной при помощи неочищенной активной и даже кипяченой вытяжки. Он, значит, вступает в реакцию с антителом и поэтому справедливо сближается Замысловым с гетерогенными, парциальными антигенами, полученными Ландштейнером (см. стр. 50)!

Могут ли эти предрасполагающие вещества вакцинировать? Иначе говоря: может ли это создаваемое ими вначале предрасположение превращаться через некоторое время в иммунитет? Байль утверждает, что при помощи его аггрессинов легко удается вакцинировать животных, причем, как он думает, вырабатываются антиаггрессины — особые антитела. С нашей унитарной точки зрения различных иммунных тел существовать не может, так что и при антиаггрессивном иммунитете появляется все то же единое антитело. Но, быть может, к аггрессинам примешан и чистый антиген — вакцинамин.

Остаточные антигены Цинссера (см. стр. 51) вызывают повышенную чувствительность, а последняя повышает невосприимчивость, как это установлено для туберкулеза и как это понятно с точки зрения единого антитела (см. стр. 93). Но — по методу добывания — остаточные антигены должны заключать и вакцинамины.

Бактерийные углеводы Эвери являются условием патогенности соответственных микробов. Но они неполные антигены и не вызывают появления агглютининов. Могут ли они повести к выработке чистого антитела (превентивной способности), мне неизвестно. Нам (в институте Дженнера), повидимому, удалось отделить предрасполагающее вещество от вакцинирующего, пользуясь их различной растворимостью в алкоголе. Первое нерастворимо в очень крепком алкоголе (например, метиловый спирт), в котором соли вакцинаминов растворяются. Так

что двойной обработкой спиртом удается получать в отдельности оба искомых вещества (это мы нашли при приготовлении безвредного пиокластина; см. о последнем — Гигиена и эпидемиол., № 1, 1924 г.). Предрасполагающее вещество осаждается также при насыщении его растворов сернокислым аммонием. Оно, повидимому, не белкового, но углеводного характера, так как после кипячения с кислотами редуцирует феллингову жидкость. Это вещество, будучи само по себе малоядовитым, обладает способностью усиливать патогенность микробов. Так, впрыснутое с пневмококком, оно вызывает усиленное размножение последнего и образование им отеков. Дает ли оно само по себе иммунитет, я еще не знаю.

В виду присутствия в сложных вакцинах предрасполагающих веществ следует вспомнить о существовании отрицательной фазы при вакцинотерапии Райта и задаться вопросом: не может ли вслед за введением вакцины обнаружиться повышенная восприимчивость к инфекции?

Произведенная за время последней войны в грандиозных размерах противотифозная вакцинация позволяет дать утвердительный ответ на этот вопрос. В работе Ш п е т а (Spät — Zeitschrun. f. Imm., т. 46, стр. 216, 1926) очень убедительно доказывается, что вслед за вакцинацией повышается заболеваемость и смертность от брюшного тифа. Он дает следующую интересную таблицу. Из 328 тифозных заболело:

в	1-й	месяц	после	прививок 122
»	2-й	»	»	» 98
»	3-й	»	»	» 42
»	4-й	»	»	» 20
»	5-й	»	»	» 18
»	6 й	»	»	» 12
»	7-й	»	»	» 12
»	8-й	»	»	» 4

Были сделаны для всех троекратные прививки. Подобные же данные Шпета находят в статистике Мюллера, где из 130 случаев заболело:

в	1-й	месяц	после	прививок 35
»	2-й	»	»	» 79
»	3-й	»	»	» 13
»	4-й	»	»	» 4

Тот же результат и в цифрах Гюнермана (см. Шпета). Заболело:

в	1-й	месяц	после	прививок 128
»	2-й	»	»	» 133
»	3-й	»	»	» 133
»	4-й	»	»	» 68
»	5-й	»	»	» 28
»	6-й	»	»	» 39

Эти данные Шпета заставляют вспомнить об отрицательной фазе Райта (см. стр. 104) и о предрасполагающих веществах. Вероятно, в зависимости от различной восприимчивости людей эти предиспозины могут оказывать более или менее сильное влияние. Возможно, что на эту различную восприимчивость влияют и внешние условия. Так недавно было сообщено о трех случаях предохранительных брюшнотифозных прививок, предпринятых перед отъездом из Индии в Европу и закончившихся у всех заболеванием брюшным тифом по окончании путешествия.

Кроме предиспозинов в обычных вакцинах имеются еще специфические (из бактерий) и неспецифические (из питательных сред) протеины. Явления, которые вызываются протеинами в больном организме, очень подробно изучены. Они сводятся к уже упомянутым по поводу туберкулина местной, общей и очаговой реакциям и объясняются коллоидокластическим или протеиновым шоком, имеющим большое сходство с анафилактическим. Как мы уже видели (см. стр. 87), при этом шоке происходит усиленное распадение белка (Pick und Hachimodo, Friedemann) и выделяется гистамин. Последнему, вероятно, обязаны своим происхождением протеиновые реакция и шоки; в том числе и воспалительная очаговая реакция, в которой Вольф-Эйснер видит пользу протеинотерапии, вызывается (см. стр. 91) гистамином или гистаминоподобными веществами.

Но, кроме того, парэнтеральное введение разнообразных веществ ведет также и к специфическим изменениям. Уже давно было отмечено, что самые разнообразные воздействия могут повышать содержание антител в сыворотке. Наиболее известный пример есть кровопускание (см. стр. 51); вместе с возрождением кровяной ткани происходит новообразование антител или, по крайней мере, выхождение их в кровяную плазму (см. также O'Brien, l. c.). Возможно, что и гистамин имеет такое же влияние. Самые разнообразные воздействия (например, введение молока и других протеиновых тел) повышают вирулицидность сыворотки крови вакцинированных от оспы. Даже не вызывающая образование папул ревакцинация кроликов усиливает вирулицидность их крови (Васюточкин и Лимонова; см. Гамалея — Оспопрививание, 1924). Но в этом последнем случае играет, вероятно, роль специфический фактор.

Итак, с одной стороны, имеются опыты, доказывающие выделение специфических антител при неспецифических воздействиях (см. также: Conradi and Bieling — D. M. W., т. 42, стр. 1280, 1926 и Нестоен — Journ. of Inf. Diseases, т. 21, стр. 279, 1917), и с другой, такие, которые, как у О'Бриена и Вольф-Эйснера (см. стр. 106), опровергают такое влияние. Возможно, что это противоречие объясняется различием в изучавшихся инфекциях и интоксикациях.

В конце концов, я думаю, что специфический эфект от парэнтерального введения протеинов больных можно объяснить следующим образом. Имеющийся у этих больных специфический антиген не имеет вследствие своей неядовитости (каковая установлена на вакцинаминах) достаточно раздражающего влияния на ретикуло-эндотелиальную систему, чтобы побудить ее к надлежащей выработке антител, и для осуществления последней в полной мере он нуждается в комбинировании с протеинами. Так, и антитела против липоидов вызываются только при введении их с белками (см. стр. 50). За это объяснение говорят такие факты. Чистый вакцинамин (летучая вакцина) дает иммунитет, повидимому, более слабый и с меньшим образованием антител, чем тот, который получается от введения цельной (т. е. смешанной) вакцины или от вакцинации живыми бактериями. Возможно, что бывающий при этих последних протеиновый шок (альбуминовая болезнь Вогана, см. стр. 95) и выделяющийся гистамин дают необходимое для выработки антител раздражение (ictus immunisatorius Эрлиха).

Мы видим таким образом, что вакцинотерапия и протеинотерапия одинаково ведут к неспецифическим и специфическим изменениям. К первым относятся явления шока и троякой реакции; ко вторым — увеличение соответственных антител. При вакцинотерапии неспецифическое (и даже антиспецифическое — предиспозины) принадлежит протеинам бактерий и питательных сред, а специфическое зависит от особых иммунизирующих веществ — антигенов. Такого же мнения придерживается и Мак Интош (Mc Intosh — Lancet, № 18, 1926), который различает при вакцинотерапии те же два фактора — бактериальные белки и антигены.

Явления, как мы видим, чрезвычайно сложны, и этой сложностью объясняется разнообразие и противоречивость получаемых клинических результатов.

Вполне естественно, что для получения более чистого специфического эфекта неоднократно делались попытки изолировать в чистом виде антигены и отделить их от сопутствующих примесей. Так, например, появились обезжиренные (defatted) и обезвреженные (detoxicated) вакцины. Мы не станем подробно останавливаться на них, так как целым рядом согласных между собою исследований доказано, что вакцинирующее их действие недостаточно (Dunlop — Brit. Med. Journ.) т. II, стр. 1108, 1924).

Недавно Гордер и Ферри (Brit. Med. Journ., июль 31, 1926, «в поисках идеального антигена» постарались выделить чистый антиген. Они экстрагировали водой свежие агаровые культуры бактерий

и избавлялись от последних центрифугированием (фильтрация задерживает антиген) и стерилизовали их не нагреванием, а 3% крезола. Здесь, разумеется, нет ничего нового, так как подобные экстракты давно многократно употреблялись [наиболее известна антитифозная вакцина Венсана (Vincent), стерилизованная эфиром]. Но затем они очищали антиген ацетоном и осаждали фосфорно-вольфрамовой кислотой; осадок разлагался уксуснокислым ураном и от урана освобождались фосфорнокислым натрием. Полученный антиген они называли «иммуногеном» и установили, что он может вызывать агглютинины у животных. Но они, как справедливо замечает в передовой статье редакция журнала (где помещена их работа), не доказали, что их вещество дает иммунитет. Иммуногены разрушаются щелочью и антиформином. Они добыли иммуногены из b. typhi, coli communis, гонококка, пневмококка, стрептококка и бактерий коклюша.

Как видно из описания, иммуногены близко подходят к найденным мною вакцинаминам (летучим вакцинам), которые, как вообще биогенные амины, осаждаются фосфорно-вольфрамовой кислотой.

Мною уже давно (в работе Брюля, l. c.) описан иной способ их добывания. Он сводится (по Ар. Готье — Chimie Biologique) к избавлению от белков при помощи уксуснокислого свинца (культуры были предварительно прокипячены с кислотой и затем усреднены), удалению свинца щавелевой кислотой, выпариванию с прибавлением последней для удаления уксусной кислоты, экстрагированием сухого остатка алкоголем, отгонке алкоголя (из кислого раствора). От наиболее трудно удалимых предрасполагающих веществ (см. стр. 111) избавляются при помощи повторного извлечения абсолютным спиртом.

Есть еще одна разновидность вакцины, которая употребляется, повидимому, с большим успехом в некоторых, по крайней мере, случаях. Это так называемый антивирус. Антивирус готовится в жидких культурах стрептококка и стафилококка. Восьми или 10-дневные культуры фильтруются через свечу и в фильтрат вторично сеется та же бактерия, которая более или менее плохо растет. По окончании роста культура снова фильтруется и применяется для вакциногерапии. Безредка (Местная иммунизация, Париж, без даты), открывший антивирус, предполагает, что в организме микробов на ряду с вирусом (токсином) имеется также и антивирус (антитело). Он основывает этот вывод на двух доказательствах. Во-первых, в старых культурах бактерии постепенно отмирают и теряют свою патогенность, как это было установлено впервые Пастером для куриной холеры (см. стр. 22). Фильтраты этих культур заключают в себе задерживающие вещества по отношению к соответственным микробам, тогда как

другие растут в них почти так же обильно, как при посеве на простом бульоне. Это задерживающее влияние обнаруживается и in vivo; если впрыснуть свинке под кожу одновременно этот фильтрат (2 *куб. см*) и живые стафилоккоки (один *куб. см* суточной бульонной культуры), то поражения гораздо менее значительны, чем, если микроб впрыснуть с простым бульоном.

Во-вторых, эти фильтраты при действии на кожу животных (путем инъекции или компрессов) сообщают ей местный иммунитет, проявляющийся уже на следующий день, что исключает, по мнению Безредки, возможность участия антител, находящихся в крови.

Антивирус нетоксичен, термостабилен (выдерживает, не меняя свойств, получасовое нагревание до 100° или двадцатиминутное до 120°) и специфичен.

Вопрос о том, не имеется ли в старых культурах бактерий особых задерживающих веществ (substances empêchantes), был поднят еще Пастером и вызвал немало исследований. В результате их выработалось мнение, что препятствия к продлению жизни бактерий в старой питательной среде — неспецифического характера: недостаток питательного материала (Пастер), избыток щелочи или кислоты (Сиротинин), образование таких общих ядовитых веществ, как фенол или перекись водорода. От времени до времени появлялись, правда, указания на особую ядовитость старых культур для соответственных микробов, но проверочными опытами эти указания не были подтверждены (см. Kruse — Allgemeine Mikrobiologie.)

Мне, однако, удалось найти в бактериях сибирской язвы особое вещество (бактериолизин), которое вело к их растворению (Основы общей бактериологии). Эммерих и Лев, почти одновременно со мною, нашли в культурах бактерии синего гноя так называемую пиоцианазу, которая, однако, не обладала специфичностью, так как растворяла различных бактерий. Из тех же культур я выделил вещество аминного характера (пиокластин), имеющее также разрушительное действие на бактерии. Но затем д'Эрелль (d'Herelle — Le Bactériophage et son comportement, Paris, 1926; литература) открыл бактериофагов — специфических агентов, разрушающих бактерии. Громадное число работ, посвященных за последние годы вопросу о бактериофагах (д'Эрелль дает список 690), не дали еще окончательного его решения. Одни ученые — вместе с д'Эреллем — считают бактериофагов ультрамикробами, другие — химическим агентом. Но во всяком случае в микробах — при некоторых условиях — имеется специфическая составная часть, ведущая к их разрушению. Затем Мух нашел, что пленки одной разновидности bac. mesentericus выделяют вещество, растворяющее

различных бактерий, а Розенталь констатировал то же для различных видов bac. tyrotrix. Я думаю, что эти саморастворители особенно обильно выделяются спорообразующими бактериями и служат для освобождения их спор из тела бактерий. Бактериофагов же я считаю теми же размельченными — посредством саморастворителей — до невидимости бактериями. Розенталь предполагает, что они являются спорами бактерий.

Таким образом в пользу мнения Безредки можно привести целый ряд фактов, хотя имеются, правда, и противоположные. Кроме того, как раньше указано (см. стр. 111), в старых культурах и в телах бактерий содержатся также и предрасполагающие вещества. Так, термостабильный и специфический углевод пневмококков благоприятствует их росту и усиливает их ядовитость. Нечто подобное отмечено и для стрептококков.

Что из культур бактерий можно извлечь неядовитые термостабильные специфические вещества, давно доказано мною (и подтверждено Ермольевой — Журн. эксперим. биол. и мед., т. 5, стр. 1, 1927) открытием летучих вакцин. Но добывается этот безвредный антиген более сложным путем, чем у Безредки.

После всего изложенного следует притти к заключению, что антивирус Безредки есть не что иное, как давно известная химическая вакцина (substances solubles vaccinantes прежних авторов).

Но чрезвычайная оригинальность исследования Безредки заключается не в самом материале, а в способе его применения — для местной иммунизации.

Вопрос о местной иммунизации представляет большой интерес и заслуживает подробного рассмотрения.

Основываясь на том, что каждый микроб имеет свое излюбленное место локализации в организме, где он и вызывает поражения (см. Воган, стр. 97), Безредка сделал вывод, что целесообразнее всего вакцинировать именно эту поражаемую ткань путем местной иммунизации. После целого ряда работ о местной вакцинации при поражениях дыхательных и пищеварительных органов, — о чем мы скажем впоследствии, — он перешел к кожным.

Особенно замечательны его опыты, посвященные сибирской язве. Здесь он нашел, отчасти подтверждая и обобщая результаты прежних исследователей, что бактерия сибирской язвы даже для такого восприимчивого животного, как морская свинка, опасна только тогда, когда она вносится в кожу. Привитая же под кожу, в брюшину, в кровь, если при этом избегнуть заражения кожи, она совершенно безвредна и переносится в громадных количествах, не вызывая ни

болезни, ни иммунитета. Через кожу же легко вакцинировать свинку. Для этого нужно употреблять первую сибиреязвенную вакцину, смазывая ею выбритую кожу свинки или внося ее при помощи внутрикожного впрыскивания. На месте введения появляется краснота и воспаление, которое быстро проходит, после чего свинка безнаказанно выдерживает заражение второй вакциной или даже вирусом. Приэтом в крови свинки не образуется никаких антител. Этот же метод внутрикожного введения был применен и для вакцинации крупных животных, как, например, лошадей, и дал блестящие результаты, значительно, повидимому, превосходящие те, которые получаются при обычных Пастеровских прививках.

Интересны еще такие опыты Боке (Boquet — у Безредки): при кормлении сибиреязвенными бактериями (со спорами) свинки не погибают, как это известно со времени опытов Пастера, Шамберлана и Ру, но они и не приобретают иммунитета. Замечательно, однако, что у многих из них (у 6 из 10) в кровь проходят сибиреязвенные бактерии. Поэтому, если через 2 до 20 часов после их кормления сибиреязвенными бактериями взять у них кровь проколом из сердца, то они погибают от сибирской язвы и на месте прокола наблюдается опухоль. Точно также кормленные сибиреязвенными бактериями свинки погибают от антракса, если им была сбрита или выщипана шерсть или же просто нанесена какая-либо травма кожи. Боке говорит: «Факты эти подтверждают, с одной стороны, гипотезу Пастера о кишечном происхождении сибирской язвы, с другой стороны, мысль Безредки о повышенной чувствительности поврежденной кожи по отношению к этой болезни».

На основании изложенных опытов Безредка приходит к выводам, что восприимчивость животных по отношению к сибирской язве ограничена клеточками кожи, что иммунитет животных зависит от вакцинации восприимчивых клеток и что кожная вакцинация не сопровождается вовсе образованием антител.

При поверке его опытов — да и до них — многим исследователям удавалось заражать животных минуя повреждение кожи. По поводу этого Безредка объясняет, что каждый раз, когда мы вводим кролику «сильно вирулентные» или инкапсулированные, взятые из животного, бактерии (анимализированные, «животные» бациллы, см. стр. 40) или бактерии, к которым была подбавлена жидкость из отека или же просто сибиреязвенная кровь, на деле ему вводим не столько палочки, сколько сибиреязвенный токсин. Этот растворимый продукт выделения сибиреязвенной бактерии направляется к коже (см. исследования Вогана, стр. 97): при небольшом количестве он только насыщает сред-

ство восприимчивых клеточек кожи и ведет к возникновению иммунитета кожи. Если же этот токсин попадает в кожу в массивной дозе, то он парализует фагоцитарную деятельность чувствительных клеточек кожи, бактерии не встречают никакого клеточного сопротивления и беспрепятственно размножаются, причем не образуется отека, являющегося признаком самозащиты кожного покрова против бактерий. Безредка называет токсином аггрессины Байля (стр. 42) или, иначе говоря, предрасполагающие вещества, предиспозины, которые не имеют токсического действия. Его сибиреязвенные опыты, мне кажется, вполне допускают простое толкование, что сибиреязвенная бактерия не может сама по себе (без предрасполагающих веществ) вызвать заболевания (как не может этого сделать и бактерия столбняка — опыты Вайяра и Венсана — Vaillard et Vincent — Ann. Past., 1892), а вырабатывать эти вещества она может у грызунов только в коже. У других животных, способных легче заражаться через кишечник, отеки образуются и в кишечнике, как при сибирской язве человека (интестинальный микоз).

Затем Безредка перешел к опытам со стафилококком и стрептококком. В виду малой успешности обычных методов вакцинации против этих микробов он применил свой кожный способ. Приготовив антивирус, о котором мы уже говорили (см. стр. 114), он вакцинировал свинок впрыскиванием его в кожу или накладыванием на выбритую кожу животного пропитанного им компресса (vaccination «en nappe»). Если свинка была покрыта таким компрессом, хотя бы накануне впрыскивания смертельной дозы, то она выживает. На месте впрыскивания кожа остается неповрежденной или же все явления ограничиваются образованием подкожного гнойника. Контрольное же животное получает большое воспалительное затвердение, распространяющееся на подкожную клетчатку и дающее в конечном итоге большой струп, если животное до того не погибает. Подобные же благоприятные результаты были получены и со стрептококковым антивирусом.

Проверочные исследования, предпринятые де Поттером (de Potter — C. R. de la Soc. de Biol., т. 82, стр. 828, 1923) и Гойем (Goy — Journ. of Immun., т. 8, стр. 1, 1923) подтвердили, в общем, работы Безредки. Гой, однако, с вирулентным стрептококком нашел факты, уточняющие понятие о местном иммунитете. Он констатировал, что кролики, которым было сделано внутрикожное впрыскивание, будучи невосприимчивыми к кожному заражению, не оказывались вакцинированными против внутривенного введения стрептококков; и, наоборот, кролики, выжившие после введения им бактерий в кровь, не

приобретали иммунитета к внутрикожному впрыскиванию стрептококков. Точно также впрыскивание стрептоккоков в полость плевры предохраняло кроликов от внутриплевральной, но не внутривенной инфекции, а внутривенная вакцинация не давала иммунитета к внутриплевральному заражению. Из этих опытов Гой вывел заключение, что на ряду с общим иммунитетом существует и местный. Но при такой формулировке кожная вакцинация теряет свое первенствующее исключительное значение и сводится к тому давно установленному факту, что антитела часто образуются в наибольшем количестве в тех местах, куда был введен антиген. К этому нам придется еще вернуться в следующей главе, а также в главе об оспопрививании.

Нужно отметить, что не всем исследователям удалось подтвердить опыты Безредки. Некоторые наблюдали слишком слабое предохранительное действие на кожу фильтратов культур, не отличающееся от такового питательных бульонов (Lange). Тем не менее, однако, метод кожной иммунизации был применен к лечению различных стрепто- и стафилококковых заболеваний у человека и нередко с превосходными результатами. Следует заметить, что на этом пути уже раньше имелся способ топовакцинации Вассермана и Цитрона (Wassermann und Citron), применявших прикладывание стафилококковой мази для лечения нарывов.

Затем Безредка излагает историю дизентерийной, тифозной, паратифозной вакцинации. При всех этих инфекциях излюбленным местом локализации бактерий и их продуктов (токсинов или эндотоксинов) является кишечник. Там же наблюдаются и специфические поражения. Соответственные бактерии, введенные в другие места организма, не обладают способностью там долго выживать, а переносятся в желчь и в кишечник. Безредка выработал метод вакцинации против этих болезней введением соответственных бактерий через рот — для тифа и паратифа с предварительным раздражением кишечника желчью, а для дизентерии — без такой подготовки. Этот способ вакцинации вызвал много проверочных исследований и был также применен для предохранения людей — обыкновенно с хорошими результатами. Большого распространения он пока не получил вследствие своей дороговизны (необходимости съедания громадного количества убитых бактерий для достижения иммунитета).

Пользу этой вакцинации Безредка объясняет уничтожением восприимчивости клеточек слизистой кишечника, которые делаются непроходимыми для соответственных бактерий и токсинов. Так, вначале вакцинация per os вызывает появление агглютининов в крови, но с дальнейшими приемами внутрь количество агглютининов не только не по-

вышается, а напротив, падает, что доказывает прекращение всасывания специфических веществ через кишечник (это, разумеется, ограничивает полезность подобной вакцинации).

На основании всех своих долголетних и многочисленных опытов Безредка излагает оригинальную теорию инфекции и иммунитета. Эта теория заключается в следующем. Бактерии в организме животных могут размножаться только в чувствительных к ним тканях, у всех высших животных чувствительными тканями — при сибирской язве — являются клетки сетчато-эндотелиального слоя (ретикуло-эндотелиальной системы). Поэтому инфекция и иммунитет зависят от оседлых фагоцитов этого слоя. А именно в виду сродства сибиреязвенной бактерии к чувствительным клеточкам освобождается — путем выделения или распада бактерий — особое вещество (антивирус), вызывающее отрицательный хемиотаксис и, поэтому, беспрепятственное размножение бактерий. При слабой вирулентности бактерий сродство их к чувствительным клеточкам незначительно, и особого вещества образуется слишком мало и фагоциты уничтожают бактерий, как они это делают со всякими сапрофитами. У вакцинированного животного чувствительная ткань приучена и потеряла благодаря привыканию свое сродство к сибиреязвенным бактериям. Введение их не вызывает никакой реакции и не производит образования веществ, которые могли бы задержать фагоцитов. Таким образом, восприимчивость при сибирской язве зависит от чувствительных клеток кожи (оседлых фагоцитов сетчато-эндотелиального слоя), которые, реагируя с бактеридиями, могут вызвать выделение вещества, прогоняющего фагоцитов; а иммунитет существует при отсутствии этой реакции чувствительных клеток. Для кишечных инфекций подобные же заправляющие иммунитетом чувствительные клетки имеются в кишечных стенках.

Обобщая сказанное, Безредка утверждает, что в различных органах высших животных существуют специальные клетки, играющие роль оседлых фагоцитов. Клетки эти реагируют только по отношению к определенным вирусам (патогенным микробам), в отличие от лейкоцитов или подвижных фагоцитов, которые безразлично набрасываются на всякое постороннее тело — живое или мертвое. Эти-то специальные чувствительные клетки и обладают специфическим сродством к определенным патогенным микробам, управляют хемиотактическими движениями свободных лейкоцитов и с помощью последних обеспечивают организму иммунитет. Путем вакцинации этих чувствительных клеток через привыкание их к патогенным микробам удается получать иммунитет, трудно достигаемый иными способами. Механизм этой вакцинации очень сходен с антианафилаксией (см. стр. 100). При последней

впрыскивание малых доз антигена уничтожает чувствительность ее клеток к нему и восстановляет их нормальное состояние. Предположим, что когда-то кожа свинки была сенсибилизирована сибиреязвенными бактериями; вакцинацией она десенсибилизируется и возвращается к нормальному состоянию остальных тканей. Так бывает при иммунитете, вызванном живыми бактериями. Если же мы употребляем вакцины, то привыкание клеток производится или готовым растворимым продуктом бактерий, т. е. антивирусом, или — при мертвых бактериях — тем же антивирусом, освобождаемым благодаря перевариванию бактерий лейкоцитами. Что касается роли антител при иммунитете, то она — по Безредке — второстепенная. Нужно, однако, знать, что Безредка имеет в виду те обычные антитела (агглютинины, преципитины и т. д.), которых значение для иммунитета, как мы уже указывали, не велико (см. стр. 50). «Если постепенно ослаблять, — говорит Безредка, — специфические сыворотки путем насыщения их соответствующими микробами, то можно наблюдать следующие явления: антитела исчезают, а защитительная сила сыворотки остается. Подобного рода явления наблюдались при сибирской язве, при куриной холере, при роже свиней. Антитела могут исчезнуть из специфической сыворотки, хотя сыворотка сохраняет свою активность» (см. сказанное о превентивной способности антисыворотки, стр. 35.) Борде (Bordet-Traité de l'immunité dans les maladies infectueuses, Paris, 1920) объясняет действие активных сывороток тем, что в них имеются «антиагрессивные» вещества, которые дают возможность скопляться лейкоцитам. В общем, Безредка думает, что антитела следуют за иммунитетом, но не предшествуют ему. Пассивный же иммунитет ткани — по Безредке — зависит, главным образом, от антивируса. Насыщая чувствительные клетки, он десенсибилизирует их и вызывает невосприимчивость. Отличие пассивной иммунизации от активной только в том, что в первом антивирус является готовым, а во втором изготовляется путем переваривания бактерий лейкоцитами. Роль же обычных антител заключается только в опсонизации ими бактерий для облегчения их переваривания.

Однако, активный иммунитет сохраняется, как известно, десятки лет. Откуда в таких случаях берется антивирус? Но вирусы (т. е. патогенные микробы) сохраняются в организме гораздо дольше, чем видимое проявление инфекций. Особенно это наблюдается при пироплазмозах.

Со всеми этими фактами и гипотезами Безредка переходит к объяснению механизма вакцинотерапии. По мнению Безредки, целью вакцинотерапии является не вылечивание, а локализирование очага

инфекции. Вакцинотерапия имеет задачей предохранить от заражения чувствительные клетки, оставшиеся неповрежденными и находящиеся по соседству с инфицированными клетками. С этой целью впрыскивается антивирус, действие которого двоякое: с одной стороны, он мешает размножению микробов в месте заражения, с другой же стороны, благодаря тому, что он входит в контакт с неповрежденными чувствительными клетками и адсорбируется ими, он делает их невосприимчивыми к заражению вирусом. Точно так же, как микробы, поглотившие агглютиноиды, не могут уже скучиваться от действия агглютининов, так и чувствительные клетки, соприкасавшиеся с антивирусом, не реагируют более на вирулентных микробов, так как сродство их истощилось и они потеряли свою чувствительность. Вакцинотерапия, действуя таким образом на еще неповрежденные чувствительные клетки, имеет, в сущности, чисто профилактический характер. И этот принцип предохранения чувствительных клеток применим ко всем видам иммунизации: вакцинами и сыворотками, антитоксическими и антимикробными.

Ткани, различающиеся особым анатомическим строением и особыми физиологическими функциями, должны дифференцироваться также по отношению к инфекции и иммунитету: некоторые группы клеток могут самостоятельно инфицироваться и иммунизироваться без всякого участия всего организма. Иначе говоря, «у каждого вируса есть свои излюбленные клетки, а у каждой клетки — свой иммунитет».

Мы подробно изложили содержание упомянутой книги Безредки, как ради интереса сделанных им опытов, так и в виду оригинальности его теории инфекции и иммунитета. Но мне, как, впрочем, и многим другим, например, Зобернгейму (Sobernheim — D. M. W., т. 52, № 29, 1926), Нейфельду и Мейеру (см. Bullet. Past., 31 августа 1926), эта теория не кажется приемлемой.

Вопрос о местном иммунитете давно и много раз поднимался, особенно по поводу оспенной вакцины. Он был решен в том смысле, что, будучи наиболее выраженным в месте введения антигена, иммунитет в меньшей степени проявляется и в крови, а особенно в местах предпочтительной локализации данного антигена. Но во всех этих случаях иммунитет основан на существовании антител. Антитело же вступает в реакцию не с клеточками организма, а только и исключительно с антигеном. Гипотеза о действии антител непосредственно на клетки, высказанная в свое время Мечниковым (так называемые стимулины), опровергнута прямым опытом соединения токсина с антитоксином. Гипотеза антивируса аналогична предыдущей (поскольку антивирус привлекается для объяснения действия антисывороток),

только вместо возбуждения фагоцитов ему приписывается парализующее действие на чувствительные клетки, десенсибилизация их. В противоречие с этим мнением мы считаем твердо установленной непосредственную реакцию антигена с антителом. О том, что фильтраты культур заключают кроме вакцинаминов еще и другие продукты — токсины, предрасполагающие вещества, мы уже говорили.

Но в таком случае чем можно объяснить благоприятное (правда, не всеми признаваемое) действие кожной иммунизации при сибирской язве, стафилококковой и стрептококковой инфекции и кишечной иммунизации при дизентерии, тифе и паратифе? Эфект такой местной иммунизации сказывается, по Безредке, очень быстро (через сутки) в отличие от долгого срока, необходимого для приобретения иммунитета при других видах парэнтеральной вакцинации. Такая быстрая иммунизация есть отличительный признак вакцинации холераминами. Я думаю, поэтому, что преимущества vaccination en nappe и через кишечник, кроме усиленного местного образования антител, заключается еще в том, что диффундируют через кожу или кишечник главным образом вакцинирующие биогенные амины, ядовитые же белковые вещества всасываются значительно труднее. При других же способах введения поступают в кровь все бактериальные продукты — полезные, бесполезные и вредные. В результате может получиться отрицательная фаза (см. стр. 104), временная повышенная восприимчивость и только последующий через более или менее долгое время иммунитет.

надежду найти специфические паразитотропные средства. Что хинин вылечивает малярию и ведет к исчезновению малярийных плазмодий из крови, давно хорошо известно. Экспериментальное доказательство излечения сифилиса ртутью было дано Нейссером (Neisser), который показал, что органы леченых ртутью сифилитических обезьян теряют заразительность, всегда сохраняющуюся у контрольных. Но сифилис и малярия вызываются не бактериями, а иными паразитами — протозоями.

Неудивительно поэтому, что — по выяснении вышеуказанных трудностей внутренней дезинфекции — дальнейшие усилия были направлены на нахождение веществ паразитотропных при протозойных инфекциях. Чрезвычайно благодарным объектом для этого оказались трипанозомы, различные виды которых вызывают тяжелые заболевания у человека (сонную болезнь) и многих животных. Они патогенны также для мелких лабораторных животных (мышей, крыс, кроликов и т. д.) и размножаются в крови, благодаря чему экспериментирование с ними весьма удобно. Поэтому предпринятое в различных лабораториях изучение трипаноцидных веществ не замедлило привести к положительным результатам. Оказалось, что трипаноцидным действием обладает целый ряд соединений, а именно: бензидиновые краски (трипанрот, трипанблау, трипанвиолет), трифенилметановые краски (парафуксин, метилвиолет, пиронин) и химические группы с мышьяковистой кислотой. Важнейшие открытия в этой области сделаны Эрлихом, создавшим все учение о хемотерапии — лечение инфекций химическими веществами, не вызывающими образования антител — в отличие от серотерапии, лечащей посредством этих антител.

Все учение Эрлиха является логическим развитием его юношеских работ о потребности организма в кислороде (Sauerstoffbedürfniss des Organismus, Berlin, 1885) и о прижизненной окраске тканей, которую он стал изучать в связи с первым вопросом. Уже в своих первых исследованиях Эрлих нашел, что различные введенные в организм краски не распределяются равномерно по всем тканям, но фиксируются в определенных местах, что видно по окрашиванию последних. Так, метиленовая синька красит только мельчайшие разветвления осевых цилиндров нервных волокон, нейтральрот окрашивает клеточные зернистости и т. д. Отсюда возникла идея о тропизме и о так называемом дистрибутивном (распределительном) моменте, которые поставлены Эрлихом в основу всех его работ и теорий. Все вещества распределяются в организме согласно своей органотропности, вследствие чего одни фиксируются в нервной системе (нейротропные), другие — в печени (гепатотропные), третьи — жиром (липотропные), а также имеются такие, которые поражают многие ткани (политропные). Вначале Эрлих

полагал, что эта фиксация химических веществ возникает иным способом, чем у антигенов, т. е. не посредством специфически готовых у клеточек рецепторов, но реакциями солеобразования или растворения (starre Lösung). Но впоследствии, обобщив свою теорию боковых цепей, он и органотропность химических веществ (в противоположность антигенам) стал объяснять существованием клеточных рецепторов — так называемых хемиорецепторов или хемоцепторов. Последние — по его учению — отличаются от иммуноцепторов только тем, что крепко удерживаются клеткой, не выбрасываются из нее и неспособны давать начало возникновению антител.

Точно так же, как и краски, различные яды распределяются в организме согласно своей органотропности. Фармакология и токсикология изучают чрезвычайное разнообразие элективной способности к распределению ядов. Так, кураре, например, фиксируется в окончаниях двигательных нервов; атропин, кокаин, адреналин — в различных иных участках нервной системы и т. д., согласно тем или иным хемоцепторам тканей, которым отвечают гаптофорные группы (см. стр. 57) ядов, входящие в рецепторы, как ключ в замок (как это нашел Фишер для ферментов). Фиксируясь элементами тканей, яды производят на них ядовитое разрушительное действие, которое и ведет к различным поражениям и расстройствам. Кроме гаптофорной группы яды имеют и токсофорную — носительницу вредного влияния.

Для объяснения существования этих рецепторов Эрлих обобщает свою теорию, включая в нее физиологию питания. Питательные вещества захватываются клеточками также благодаря участию клеточных рецепторов (так называемых нутрицепторов), которым соответствуют гаптофорные группы этих питательных веществ. Таким образом, основанием для предсуществования бесконечного разнообразия боковых цепей — клеточных рецепторов — является их необходимая физиологическая функция — питание. Участие же их в образовании антител или в отравлении химическими веществами представляется побочным последствием — результатом случайного тождества гаптофорных групп антигенов или ядов с таковыми же у каких-либо питательных материалов.

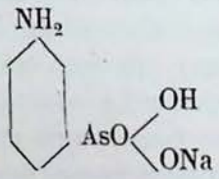
Но так ли это? Можно ли считать явления иммунитета одним из частных случаев физиологии клеточного питания, или же в них следует видеть особую защитную функцию животного организма? Нормально ведь клеточки тела никогда не питаются протеинами. Уже в кишечнике совершается расщепление белковых веществ на амидокислоты, которые всасываются и доставляются клеточкам тела в таком виде или после синтеза во всегда одинаковые протеины крови. Но ни

амидокислоты, ни автопротеины никогда не вызывают появления антител. Так что едва ли и этим способом может быть устранена невероятность предсуществования бесчисленных Эрлиховских рецепторов (см. стр. 66).

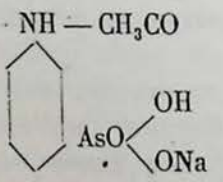
Наше критическое отношение к Эрлиховскому включению явлений иммунитета в физиологию питания отнюдь не касается его учения о значении дистрибутивного момента в отравлениях химическими ядами или белковыми веществами.

Первые работы Эрлиха по хемотерапии (см. Ehrlich — Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie, Leipzig, 1909) связаны с изучением атоксила. Это вещество, которое было получено Бешамом (Béchamp) путем сплавления анилина с мышьяковистой кислотой и трипаницидность которого была установлена в Ливерпульском Тропическом Институте, рассматривалось как мышьяковый анилид

Эрлих и Бертгейм (Bertheim) доказали, что оно имеет другое строение, т. е. является параамидоарсиновой кислотой:



причем свободная амидная группа позволяет получить и испытать на трипаницидность различные дериваты атоксила с целью добиться наиболее паразитотропных при наименьшей органотропности. На этом пути, исследовав многие сотни соединений, Эрлих достиг блестящих результатов. Так, введением остатка ацетила (остатка уксусной кислоты) в амидную группу атоксила он получил ацетил-параамидофеноларсиновую кислоту или арсацетин.



С помощью арсацетина ему удалось разрешить, как он говорит, одну из труднейших терапевтических задач. Мыши, которые заражены ядовитейшим штаммом и которые погибают без лечения через трое суток, могли быть в двух третях случаев излечены арсацетином за 12 — 14 часов

до смерти контрольных. Это изучение паразитотропности соединений мышьяка завершилось блестящим открытием сальварсана — специфического средства для лечения спирохетных инфекций и, в частности, сифилиса.

Во втором издании Колле и Вассермана о патогенных микроорганизмах Эрлих и Гондер (т. 3, стр. 337 — 374, 1913) дали систематическое изложение хемотерапии — «науки, занимающейся действием и механизмом действия химических веществ и преимущественно лекарств на клетку и, в частности, на возбудителей болезней». «Ее главная задача — систематически разыскивать лечебные средства, которые направлены специфически против болезнетворных возбудителей».

На пути к разрешению этой задачи чрезвычайно полезным оказалось изучение рецепторов паразитов. Последние, как и клеточки животного организма, снабжены — для целей своего питания — рецепторами, захватывающими различный питательный материал. Эти рецепторы — нутрицепторы по Эрлиху — делятся на такие, которые выполняют простейшие функции, как принятие липоидов и сахаров, и не ведут к образованию антител и, с другой стороны, такие, после введения которых в кровь появляются специфические антитела.

Эти последние нутрицепторы паразитов имеют большое значение в том отношении, что при истреблении хоть части паразитов в организме хемотерапевтическими средствами нутрицепторы их распавшихся микробов вызывают выработку антител, которые могут уничтожить остальных возбудителей и окончательно излечить болезнь. Так действует сальварсан при фрамбезии, вызываемой treponema pertenue (Castellani).

Но нередко бывает, что часть микробов ускользает от микробицидного действия химического препарата и приобретает сывороточную устойчивость (Serumfestigkeit): способность сопротивляться микробицидности антител сыворотки, размножаться вследствие этого несмотря на их присутствие и вызывать рецидивы. Это явление было хорошо изучено на трипанозомах.

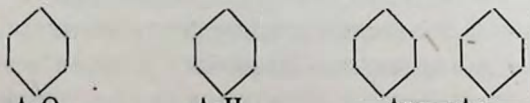
Эрлих дает ему следующее объяснение. В первоначальном штамме микробов имеется определенная группа «А» нутрицепторов. Когда часть микробов была убита и подверглась разрушению в организме, то группа «А» явилась антигеном для выработки антитела, которое захватило группу «А» в уцелевших микробах. Потеряв возможность пользоваться этим нутрицептором, многие микробы погибают, другие же испытывают превращение, заменяющее группы «А» иной группой «В». Имея группу «В» вместо «А», микробы могут снова питаться и, размножаясь, вызывать рецидив.

Указанное превращение вызывается «голодом протоплазмы», под влиянием которого зачатки нутрицепторов достигают полного развития. По числу нутрицепторов, которые могут соединяться с антителами, различают штаммы микробов: унионы (с одним нутрицептором), бинионы и плурионы. Те штаммы, которые имеют более одного нутрицептора, погибают лишь тогда, когда все соединены с антителами. Отсюда следует, что сывороточные антитела не действуют ядовито на трипанозом, а только препятствуют их питанию, являются антинутритивными, и Эрлих называет их атрептическими.

Для действия химических веществ в протоплазме микробов имеются, как сказано, преформированные рецепторы, хемоцепторы [впервые предположение о существовании в клеточках особых восприимчивых веществ, с которыми соединяются алкалоиды, было высказано английским физиологом Лангли (Langley)].

Но и по отношению к химическим агентам паразиты могут приобретать специфическую устойчивость, которая, как и сывороточная, чрезвычайно проста и передается ими по наследству в сотнях поколений. Эта устойчивость замечательна тем, что она проявляется не только по отношению к тому средству, которое ее вызвало, но и относительно всех веществ той же группы. Так, устойчивый к фуксину штамм делается невосприимчивым ко всем трифенилметановым краскам — малахитовой зелени, этиловой зелени и т. д. Но он восприимчив к соединениям мышьяка и к трипанроту. Эта устойчивость основана не на исчезновении рецепторов, как в случае нутрицепторов, а в ослаблении сродства («жадности») хемоцепторов к данному средству. Это доказывается тем, что более сильным средством соответственной группы можно победить устойчивость микроба. Кроме того, эти устойчивые в организме микробы остаются восприимчивыми к действию тех же веществ in vitro.

Эти вопросы были подробно изучены по поводу действия атоксила и его производных на трипанозомы. Все они содержат пятивалентный мышьяк и все они in vitro не ядовиты для трипанозом. Но путем восстановления из них легко получаются чрезвычайно ядовитые соединения трехвалентного мышьяка, каковы например,



AsO, AsH_2, $As=As$,

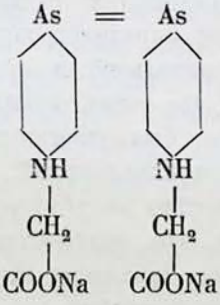
арсеноксиды фениларсины арсенобензолы

Особенно ядовиты первые два. При помощи их можно было доказать,

что и устойчивые к мышьяку штаммы могут быть более или менее восприимчивы in vitro. Затем, при помощи производных атоксила различной терапевтической силы удалось получить штаммы возрастающей устойчивости.

При помощи некоторых красок удалось наглядно демонстрировать уменьшение жадности хемоцепторов. Так, одна краска (триаминофенацетилселениумхлорид) легко прижизненно (витально) окрашивает в красный цвет ядро и протоплазму нормальных трипанозом и совсем не окрашивает живых устойчивых к мышьяку (эта краска принадлежит к ортохиноидиновым, которые действуют на те же арсенорецепторы).

Изменения рецепторов, ведущие к потери ими сродства, часто бывают внезапными и относятся к мутациям де Фриза (de Vries). Они вызываются такими веществами, которые стойко удерживаются клеточками (Zellhafter) и сравниваются Эрлихом с отравленными пулями. Они никогда не причиняются такими, которые, как, например, эозин, быстро покидают клетки (Zellspringer) и уподобляются твердым пулям. Некоторые средства имеют по нескольку гаптофорных групп, которыми они соединяются с хемоцепторами. Так, арсенофенилглицин (см. формулу) захватывает трипанозом кроме мышьяковой группы еще и остатком уксусной кислоты, что значительно усиливает паразитоцидное действие.



Хемотерапевтические средства можно сравнить со стрелой, в которой зазубренное острие соответствует гаптофорной группе, стрелочный яд — токсофорной группе, а древко стрелы – соединительному члену. Так, в сальварсане — диоксиамидоарсенобензоле — мышьяковая группа функционирует как токсофорная, амидофениловая как острие, т. е. гаптофорная, а остаток бензола как носитель обоих.

Распределение хемоцепторов у паразитов разнообразно. Это доказывается опытами, которые показывают, что устойчивый к мышьяку штамм может легче нормального терять подвижность от соответствующего средства in vitro, но убивается им труднее. С другой стороны, Вербицкий нашел, что некоторые ортохиноидные краски уничтожают в трипонозомах малое ядро — блефаробласт.

На примере атоксила легко убедиться, что в лечебном действии лекарств, кроме их самих и паразитов, принимает участие и организм хозяина. Атоксил так мало ядовит для трипанозом, что смертельной для них его концентрации в организме зараженной мыши никогда не бывает. Но тем не менее несколько его центиграммов на кило мыши достаточно, чтобы заставить в несколько часов исчезнуть из крови всех трипанозом. Организм мыши превращает малоактивный пятивалентный мышьяк в убийственный для трипанозом трехвалентный. С другой стороны, ацетарсин (см. выше), так хорошо вылечивающий мышь, бессилен по отношению к трипаномиазу лошадей, так как распадается в их организме на мало действительные анилин и уксусную кислоту.

Вообще допустимы четыре возможности:

1. Вещество энергично убивает паразитов in vivo, как in vitro. Пример — рвотный камень. Здесь, очевидно, лекарство непосредственно действует на паразитов.

2. Вещество не убивает in vitro и не лечит. Оно, значит, не находит подходящих хемоцепторов в паразитах.

3. Сильное действие в пробирке и полное отсутствие лечебного эфекта. Пример — сулема в опытах Коха (см. выше). Здесь органотропия слишком превышает паразитотропию.

4. Совершенно недействительное в пробирке вещество дает блестящий лечебный эфект. Это — так называемое парадоксальное или непрямое действие. У нас был упомянут атоксил, который в организме восстановляется в трехвалентный парааминофениларсеноксид. Но бывает и так, что вещество не убивает паразитов, но лишает их возможности размножаться, что, разумеется, также приводит к излечению инфекции. Так, например трипанрот не убивает парамецию (реснитчатую инфузорию), но даже в слабых его растворах она, живя неделями, не размножается. Спирохеты возвратного тифа (spirochaete Obermeyeri) сохраняют нормальную подвижность в растворах сальварсана, но если их отцентрифугировать от него и хорошо отмыть, то оказывается, что они утратили способность вызывать заболевание, как это делает точно также обработанная (но без сальварсана) контрольная спирохета.

5. Бывает и так, что препарат убивает in vitro и приносит вред in vivo: метиленовая синька при рекурренсе мышей. Здесь — за органотропностью препарата — на долю паразитов достается ничтожная его часть, которая имеет стимулирующее действие.

В смысле способов лечения хемотерапия употребляет три метода: 1) therapia magna sterillisans, стремящаяся одной большой дозой до-

биться полного излечения; 2) этапная терапия — повторная инъекция малых доз и 3) комбинированная терапия.

Чрезвычайно важна так называемая комбинированная терапия (Kombinationstherapie), при которой одновременно или последовательно употребляются средства, действующие на различные хемоцепторы паразитов: хинин и метиленовая синька при малярии, ртуть и сальварсан при сифилисе и т. д. Важна также комбинация хемо- и серотерапии. Уже было сказано, что при каждом терапевтическом вмешательстве происходит выработка антител. Фридбергер и Мазуда (Friedberger und Mazuda — Therap. Monatshefte, 1911) показали, что мышьяковая хемотерапия повышает действие антител. Комбинируя хемотерапию с антителами при роже, Бирнбаум (Biernbaum) повысил терапевтический эффект.

Лечебный эффект состоит в исчезновении паразитов и стерилизации организма. Это происходит двумя путями: 1) число паразитов постепенно убывает до полного исчезновения — therapia sterillisans convergens и 2) число паразитов сначала увеличивается и только затем начинает уменьшаться — therapia sterilisans semidivergens.

Бактериальные болезни гораздо труднее доступны хемотерапии. Здесь обыкновенно наблюдается то, что выше описано как третий случай действия химических средств. Но имеются и исключения.

Конради (Conradi) лечил острую и хроническую тифозную инфекцию кроликов введением им per rectum хлороформа в молоке или масле (0,5 *куб. см* хлороформа + 4,5 *куб. см* сливок или оливкового масла). Подтверждая его опыты, Гайлер, Римпау и Унгерманн (Hailer, Rimpau und Ungermann — C.B. f. Bakt., Refer., 1911) нашли, что еще лучший эффект достигается внутривенозным впрыскиванием хлоралгидрата и β-нафтола в соде.

Пневмококки, повидимому, легче других бактерий доступны химическим воздействиям. Моргенрот с сотрудниками (Morgenroth und Halberstädter — Berl. Kl. Woch., № 14, 1910 и № 34, 1911) обнаружили губительное на них действие различных дериватов хинина и, в особенности, этилгидрокупреина или оптохина. Оптохином можно было излечивать мышей. Другие дериваты хинина (эйкупин и вуцин) рекомендовались для стрептококковых инфекций, а также акридиновые производные — риваноль и трипафлавин. В специальных главах нам придется говорить о наиболее выдающихся хемотерапевтических препаратах.

Очень интересное критическое изложение современного состояния хемотерапии было недавно сделано Делем (H. H. Dale — Brit. Med. Journ., 9 сент. 1924). Дель определяет хемотерапию как специфическое лечение инфекций искусственными средствами. Лечебное действие последними не должно состоять в устранении симптомов болезни или

в укреплении больного, а должно непосредственно и специфически уничтожать инфекцию. Хемотерапия применяется уже давно. Индейцы в Перу открыли лечебное действие хинной коры при малярии, и уже в XVII веке иезуиты привезли ее в Европу. Туземцы Бразилии нашли в ипекакуане, попавшей в Европу вскоре после хины, лучшее средство от дизентерии (амебной).

Но современная хемотерапия получила свое начало благодаря изучению антител, которые специфически действуют на микробов или на их токсины подобно волшебным пулям, всегда попадающим в цель (Эрлих). П. Эрлих задался целью искусственно в лаборатории приготовить вещества, максимально паразитотропные и минимально органотропные. Обусловлено это должно было быть — по Эрлиху — хемоцепторами паразитов. Все первые и важнейшие открытия хемотерапии были сделаны на лечении трипанозомных и спирохетных инфекций, после того как Лаверан и Мениль (Laveran et Mesnil — Trypanosomes et Trypanosomiases, Paris, 1912) нашли способ, прививая мышей и крыс, воспроизводить постоянную форму болезни.

Эрлих и Шига (Ehrlich und Shiga — Berl. Klin. Woch., № 13 и 14, 1904) открыли бензидиновую краску — трипанрот, излечивающую трипанозомиаз мышей. Мениль, Николль и Обер (Mesnil, Nicolle et Aubert — Ann. Past., t. 21, 1907) нашли еще более действительную толуидиновую краску — трипансиньку (Trypanblue). Эта последняя, по исследованиям Нетталля и Гадуена (Nuttall and Hadwen), с пользой применяется для лечения пироплазм у собак и рогатого скота.

Соответствует ли теория Эрлиха действию этих веществ? Здесь имеются необъяснимые противоречия. Трипанрот совершенно безвреден для трипанозом in vitro. Но трипанозомы, обработанные трипанротом и впрыснутые мышам, их не заражают, а быстро погибают. Это средство излечивает от Trypanosoma equinum (Mal de Caderos) мышей, но не свинок, кроликов или собак. Оно не вылечивает мышей от Trypanosoma brucei (Nazana).

Мениль и Николль в 1906 г. получили поощряющие результаты с афридол-виолетом, ядро которого есть диаминодифенилмочевина. Затем, только в 1920 г. Гендель и Иеттен (Händel und Ioetten — Berl. Klin. Woch., T. 57, стр. 821) сообщили о поразительном лечебном действии тайного средства «Байер 205» «Bayer — 205» или германина. Однако, Фурно (Fourneau, Mr. et M-me Trefonel, Vallée — Ann. Past., t. 38, стр. 81, 1924) раскрыл этот секрет. Он нашел идентичное, вероятно, соединение «309» с хемотерапевтическим индексом выше ста (т. е. с лечебной дозой в сто раз меньшей, чем смертельная). Оно является сложным производным мочевины. Наиболее замечатель-

ное свойство «205» (как и «309») есть длительное сохранение его действия. При впрыскивании мыши, крысе или кролику оно не только их вылечивает, но делает резистентными к инфекции в течение недель и месяцев. Приэтом сыворотка их крови или экстракт некоторых органов имеет лечебное действие на других животных. Хемотерапия в этом случае дает серотерапевтический эфект.

Но и здесь остается многое непонятным. В пробирке опять-таки нет явственного действия на паразитов. Но трипанозомы, обработанные этим средством in vitro или взятые из леченых животных, не могут заражать свежих. В леченых же животных действие его обнаруживается не сразу, так как сначала трипанозомы усиленно размножаются. Здесь также обнаруживаются странные отличия в действии на разных трипанозом и у различных животных. Так, например, это средство не убивает Trypanosoma Lewisii в крысах. Кроме того, у человека замечается излечение симптомов сонной болезни, а трипанозомы остаются в цереброспинальной жидкости. Затем, как объяснить, что «205», легко растворимое в воде и быстро диффундирующее через коллодийные перепонки, так долго остается в организме? Может быть, оно только стимулирует организм к выработке антител. Но этому объяснению противоречит тот факт, что нагретая сыворотка не теряет лечебного действия. С другой стороны, постояв час или два с сывороткой, «205» перестает диализировать и не открывается больше в фильтрате после свертывания белков. Но и кровь от его действия изменяется в своих свойствах: она теряет способность свертываться, а протеины сыворотки крови перестают осаждаться солями ртути или таннином. Во всяком случае, это — столь паразитотропное и неорганотропное вещество — не имеет непосредственного действия на паразитов и не отличается отсутствием сродства к тканям хозяина.

Переходя к производным мышьяка, следует отметить, что ни одно из них — атоксил, сальварсан, трипарсамид — не имеет прямого действия на паразитов. Однако, Эрлих показал, что восстановление атоксила в арсеноксид дает резко трипаноцидное вещество. А также сальварсан — путем окисления — переходит в арсеноксид с резким летальным действием на паразитов. Фехтлин (Voegtlin) доказывает, что соприкосновение с тканями хозяина вызывает восстановление или окисление этих веществ, что ведет к трипаноцидному действию. Трипарсамид — в отличие от предыдущих — имеет низкий хемотерапевтический индекс, а между тем является более полезным для уничтожения паразитов внутри нервной системы. Броун и Пирс (Brown and Pearce — Journ. of Exp. Medic., 1924) объясняют его пользу тем, что он легко проникает в ткани и увеличивает их естественную сопротивляемость.

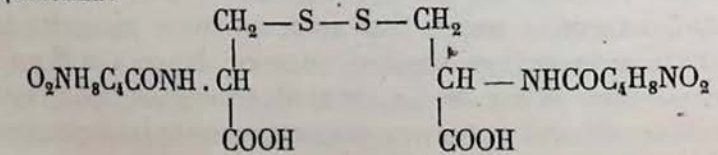
Левадити (Levaditi) объяснял действие атоксила соединением его восстановленного производного с составной частью печени или иной ткани в лечебный продукт — трипанотоксил. Он доказывал это тем, что при настаивании атоксила с печенью получается вещество, имеющее трипаноцидное действие in vitro. Но Эрлих, Рель и Гульбразон (Ehrlich, Roehl und Gulbrason — Zeitschr. für Immun., т. 3, 1909) приписали результаты Левадити восстанавливающему действию тканей. Но это толкование неприложимо к опытам Левадити и Николо (Levaditi et Nicolau — Ann. Past., т. 37, стр. 179, 1924) с висмутом и его производными. Здесь из инактивного in vitro вещества получается настаиванием с печенью трипаноцидный бисмоксил (bismoxyl).

В подкрепление теории Левадити можно привести факты, относящиеся к резистентным расам трипанозом. Они сохраняют свою резистентность при неопределенно долгих переходах через мышей, но немедленно утрачивают ее при переносе на крыс и снова возвращают на мышах (Mesnil et Brimont).

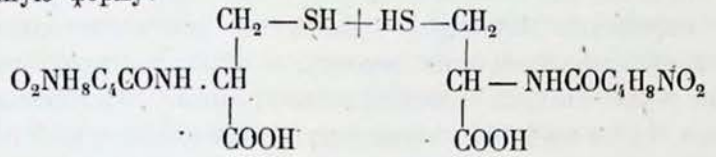
Эрлих объяснял явления резистенции потерей хемоцепторов. Но оказалось, что хемоцепторы неспецифичны, так как некоторые краски (ортохиноидные; см. выше) вызывают резистентность к атоксилу. Фехтлин (Voegtlin) указывает, что мышьяковистая кислота и ее производные легко соединяются с веществами, содержащими сульфгидрильную группу (SH), которая способна уничтожать токсическое действие органических арсеноксидов.

Работа Гопкинса (Hopkins), указавшего значение одного из таких сульфгидрильных производных, восстановленного глутатиона, для гидролитических процессов окисления — восстановления в клетках — подала Фехтлину мысль, что соединение с такими группами и уничтожение благодаря этому только что указанных процессов в клетках тела и в паразитах может служить к объяснению как токсического, так и лечебного действия производных мышьяка, а нарастание количества этих групп может служить основой приобретенной резистентности. Если ортохиноидные краски сходным образом действуют на сложные окислительные процессы, то этим объясняется приобретаемая благодаря им резистентность к мышьяку. Для объяснения теории Фехтлина необходимо сказать о глутатионе Гопкинса.

Глутатион состоит из двух молекул глутаминовой кислоты и двух молекул цистеина:



Это — окисленная форма глутатиона. Но он легко переходит в восстановленную форму:



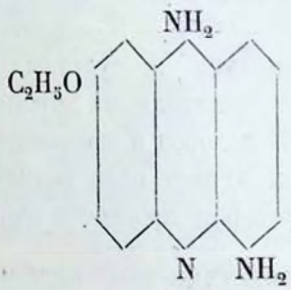
которая легко снова возвращается в окисленную. Благодаря присутствию дисульфидной группы (—S—S—), которая, отнимая водород у других веществ, превращается в сульфгидрильную (SH—), глутатион. является агентом окислительных процессов в живых тканях. Вместе с тем, отдавая легко водород и превращаясь в окисленную форму, восстановленный глутатион играет роль редуцирующего средства. Гопкинс считает его катализатором процессов окисления в живых тканях.

Перейдем к действию эметина при амебной дизентерии. Роджерс (Rogers) утверждал, что эметин убивает амеб in vitro в разведении 1 : 100 тысяч. Дель и Добелль (Dale and Dobell) не могли этого подтвердить. Во всяком случае другие алкалоиды ипекакуаны, как, например, метилпсихотрин гораздо губительнее in vitro для амеб, но не могут излечивать дизентерию. Напротив, лечебное действие в ряду этих алкалоидов ипекакуаны прямо пропорционально их токсическому и тошнотному действию на организм хозяина, а не действию in vitro на паразитов. Между тем эметин и цефелин (cephaeline) имеют не симптоматическое, а лечебное хемотерапевтическое действие: они останавливают амебный инфекционный процесс и элиминируют амеб из организма. Замечательно также, что эметин не действует на других амеб и не вылечивает кошки, зараженной amoeba histolitica (дизентерийной амебой).

Точно также и хинин не действует in vitro на плазмодий, вызывающий малярию. По мнению Моргенрота, он соединяется с красными шариками, вследствие чего или убивает трофозоитов внутри шариков или не допускает мерозоиты войти в них. В последнем случае плазмодии, лишенные естественного убежища, принуждены оставаться в плазме, где погибают, убитые естественными защитными силами организма.

Те же свойства фиксации красными шариками или соединительной тканью Моргенрот (Morgenroth; см. сводку и литературу: Шнитцер и Леви — Schnitzer und Lewy — Seuchenbekämpfung, т. 3, стр. 212, 1926) нашел для этилгидрокупреина (оптохин), для октилгидрокупреина (вуцин) и для красок акридиновой серии (см. выше). Мур (Moore) доказал, что оптохин — в дозах, недостаточных для того, чтобы убить пневмококков, делает их восприимчивыми к специфическим антителам.

Однако по Фельтону и Дугерти (Felton and Dougherty) слишком большая его доза, уничтожая защитные силы организма, ведет к убийственной инфекции. Моргенрот думает, что в соединительной ткани образуются склады (депо) этих веществ, а красные шарики переносят их оттуда куда следует. Акридиновая краска, трипафлавин, изучалась еще Эрлихом по отношению к трипанозомам. Броунинг (Browning) нашел, что она (иначе называемая акрифлавин) является



хорошим антисептиком для зараженных ран и для слизистых оболочек. Моргенрот считает риванол-2, этокси-6, 9-диаминоакридин особенно действительным для тканевой антисептики, в частности против стрептококков. Он также фиксируется соединительной тканью и эритроцитами и затем передается (так называемая «трансгрессия») коккам. Те стрептококки, которые ускользают от убийственного действия риванола, теряют, тем не менее, гемологические свойства и патогенность.

Если окинуть взглядом блестящие достижения хемотерапии, то следует признать, что ее успехи являются, главным образом, эмпирическими. Tartarus stibiatus (рвотный камень) оказался великолепным средством от кала-азар, а также при Schisostomum и Bilharzia. Теоретические построения перестали соответствовать полученным результатам. Повсюду отмечается одно и то же: лекарства действуют не на паразитов, а на известные клетки хозяина, образуя склады (dépots), откуда медленно освобождаются в неопасной для хозяина, но убийственной для паразитов концентрации.

Благодаря этому хемотерапия теснейшим образом сближается с иммунологией.

Дальнейшие успехи в этой области еще более удаляют нас от первоначальных теорий и схем Эрлиха. Большой интерес в этом отношении представляют исследования Вальбума о терапии солями металлов (Walbum et Mörsh — Ann. Past., февраль 1923: Walbum — Zeitschr. f. Immun., т. 43 и 47, 1925 и 1926; Seuchenbekämpfung, т. 3, стр. 198, 1926). Он исходил из предположения, что процессы, вырабатывающие в организме антитела, имеют энзиматический характер и подлежат поэтому каталитическому влиянию. И, действительно, он нашел, что

различные простые соли металлов нередко могут чрезвычайно повышать образование антител в активно иммунизированном организме. Углубляя изучение солей металлов, ему удалось установить некоторое соотношение между атомным весом металлов и их действием. Кроме того, он открыл, что существует оптимальная концентрация для благоприятного эфекта солей, причем как с уменьшением, так и с увеличением ее этот эфект ослабляется. При повышении концентрации наблюдается даже противоположный результат, ведущий к гибели животных.

В частности, ему удалось впрыскиванием малых доз солей предотвращать отравление животных токсинами дифтерии, стафилококка, дизентерии и столбняка. При помощи малых количеств хлористого марганца он предупреждал туберкулиновый шок у туберкулезных свинок, а солями цезия и рубидия вызывал иммунитет мышей при заражении ратин-бациллом (бактерия из паратифозной группы, употребляющаяся для крысо- и мышеистребления).

Затем Валбум нашел, что комбинацией ратиновой вакцины и солей марганца (в концентрации 0,001 молекулярного веса) можно вылечивать мышей от смертельного заражения ратином, к чему каждая из этих составных частей в отдельности неспособна. Приэтом оказалось, что форма соединений марганца безразлична и что марганцовистокислый калий, где марганец гептавалентен, не менее действителен, чем дивалентный хлористый марганец.

Такой же благоприятный эфект получился от комбинации с солями марганца лечебной сыворотки, как это было испытано по отношению к ратину и столбнячному токсину. Он вылечивал мышей от тетануса, при начале лечения через 43 часа после впрыскивания токсина, когда у них уже появился тетанус. Такие же результаты получились и по отношению к дизентерийному токсину. После этого Валбум перешел к лечению туберкулеза у мышей и у свинок. Так как мыши, по его мнению, погибают не от инфекции, а от отравления продуктами туберкулезных бацилл, то он исследовал, насколько различные металлы предотвращают развитие типичных для туберкулеза поражений. Такую способность он нашел для целого ряда металлов в определенных концентрациях. Однако, более определенные результаты были получены на туберкулезных свинках. Оказалось, что большинство металлов не влияют на течение туберкулеза у свинок (сюда, между прочим, относятся медь и золото, о котором шла речь выше). Во вторую группу Валбум включает металлы, соли которых не предотвращают развития туберкулеза, но его вылечивают. Это — вольфрам, платина и эрбий. В третьей же группе находятся металлы, соли которых совершенно предотвращают появление туберкулезных изменений у зараженных живот-

пых. Это — барий, алюминий, церий, селен, кадмий, молибден и рутений.

Экспериментальные работы Валбума уже нашли себе применение для лечения больных, и он сообщает, что в санаториях и клиниках Скандинавии и во многих других местах Европы ведутся систематические исследования в этом направлении. Терапия солями металлов совершенно безвредна, так как применяются дозы, чрезвычайно далеко отстоящие от ядовитых. Он насчитывает, что уже произведено гораздо более 200 тысяч впрыскиваний такого рода, и некоторые пациенты непрерывно лечатся 3 — 5 месяцев без каких либо неприятных побочных последствий. Клиники, однако, пока не вполне подтвердили выводы Валбума. Замечательно, что благоприятные результаты при легочном туберкулезе получены с солями марганца и бериллия (см. Валбум, Seuchenbekämpfung, l. c.), отнесенными Валбумом к первой группе. С другой стороны, два других металла первой группы — медь и золото — уже давно употребляются для лечения туберкулеза. Особенно большое внимание привлекают в настоящее время соли золота благодаря санокризину Мелльгарда (Möllgaard — Chemotherapy of Tuberculosis, 1924). Санокризин — двойная золотонатронная соль винокаменной кислоты — считалась Мелльгардом непосредственно действующей на туберкулезный бацилл. Это мнение оказалось неправильным, так же, как его объяснения ядовитого действия санокризина (в первое время применения санокризина немало больных погибло от впрыскиваний) отравлением продуктами распавшихся бацилл. Теперь, при уменьшении первоначальной дозировки, санокризин несомненно благоприятно влияет на некоторые формы туберкулеза. Здесь нас, однако, занимает экспериментальная разработка вопроса, которой посвящена в высшей степени интересная работа Мадсена и Мерша (Madsen und Mörsch — Zeitschr. f. Hygiene, т. 107, стр. 169, 1927). Они лечили туберкулез кроликов, причем заражали их двумя различными культурами bac. bovini неодинаковой вирулентности. Они совершенно убедительно доказали, что санокризин может, действительно, вылечивать экспериментальный туберкулез кроликов. Их опыты, однако, представляют неожиданные и интересные подробности.

Во-первых, лечение, предпринимаемое немедленно вслед за заражением, недействительно, и леченые кролики погибают даже с бо́льшими поражениями, чем контрольные.

Во-вторых, при слабовирулентной бацилле всякое впрыскивание санокризина вызывает падение веса и часто шок, от которого кролики нередко погибают. Такого же рода шок вызывается у лечимых и не лечимых туберкулезных кроликов введением туберкулезной чужеродной сыворотки (приготовленной, например, на лошади впрыскиванием ей

туберкулезных бактерий). Но туберкулезная кроличья сыворотка (приготовленная таким же образом на кроликах убитыми бациллами) предотвращает санокризиновый шок.

В-третьих, у кроликов, зараженных ядовитыми бациллами, даже большие дозы санокризина (необходимые для излечения) не вызывают шока, ни падения веса тела, а, напротив, регулярный подъем его.

В-четвертых, дозировка должна быть приспособлена к ядовитости бактерий, так как при ядовитом штамме только два сантиграмма на кило живого веса кролика вели к излечению.

В-пятых, опыты in vitro показывают, что санокризин вступает в какое-то соединение с питательной средой и что иногда это соединение имеет сильное сродство к туберкулезным бактериям, судя по тому, что вырастающие культуры окрашиваются золотом.

Все эти особенности действия санокризина указывают на то, что он не непосредственно влияет на бактерий, а соединяется, вероятно, с каким-либо туберкулезным продуктом, который и оказывает целебное действие.

Таким образом, лечение металлическими солями и, в частности, золотом, также не говорит в пользу теории наразитотропности лечебных средств.

Хемотерапия применена была также к лечению злокачественных опухолей. Первоначальные опыты в этом направлении исходили из наблюдения, что иногда случайно присоединившаяся рожа благоприятно влияла на опухоли и, главным образом, саркомы. Проверка этого наблюдения привела к употреблению культур и токсинов стрептококка, а также антистрептококковой сыворотки. Употреблялась также пиоцианаза. Из всех этих попыток до сих пор удержался способ Коли (Coley), который не без успеха лечит саркому смешанными токсинами стрептококка и чудесной бактерии (b. prodigiosus), хотя все карциномы и большинство сарком дают отрицательные результаты [см. Аполант (Apolant) — Handb. Kolle und Wassermann, т. 3, стр. 223, 1913; литература].

Собственно хемотерапия опухолей начинается главным образом с работы Вассермана и Кейссера (Wassermann; Keysser und Wassermann, D. M. W., № 51, 1911). Они нашли, что вспрыснутое мышам в кровь соединение селена с эозином вызывает поразительное действие на привитые им опухоли, которые уже через сутки начинают размягчаться и разжижаться. Через несколько дней опухоль превращается в мешок, жидкое содержимое которого подвергается всасыванию (рис. 27 и 28). Токсичность быстро всасываемых продуктов размягчения часто убивает леченых мышей. По Ганземанну (Hansemann) всасывание происходит в селезенке. От 10% до 20% мышей окончательно

излечиваются. Затем с различных сторон были испытаны коллоидальные металлы и металлоиды. Коллоидальные сера, медь, селен, золото оказывали более или менее сходное с предыдущим быстрое расплавляющее действие на опухоли мышей, крыс и собак. Вернер (Werner; см. Apolant, l. c.) нашел, что холин в соединении с металлами очень благоприятно действует на опухоли крыс и мышей. Однако, и эти все попытки вскоре были оставлены и серьезного клинического применения не имели.

В последнее время благоприятные результататы были получены Блер Беллем (Blair Bell — Lancet, т. I, стр. 547, 1926) с лечением иноперабильных опухолей коллоидальным свинцом. Основываясь на биологическом сродстве между клетками хориона и раков и на элективном действии свинца на первые, он после многих экспериментальных исследований организовал в Ливерпуле комитет для изучения терапевтического влияния свинца. Добытый электрическим путем коллоидальный свинец в количестве 0,5% заключается в раствор желатины (0,4%) с 0,027% хлористого кальция, 2% хлористого натрия и 0,05% хлористого калия, стерилизуется кипячением и вводится в кровь в количестве 10 — 30 *куб. см.* От действия свинца происходит распад и разжижение опухолей, которые могут повести к тяжелой и смертельной интоксикации. В настоящее время уже имеется излечение около 20% иноперабильных больных. При этом действительно свинец элективно откладывается в опухолях, причем, однако, его скопление отмечается, как подтверждено, не в самых злокачественных клетках, а в моноцитах. Таким образом, и здесь наблюдается не прямое дей-

Рис. 27. Опухоль мыши до действия селен-эозина.

Рис. 28. Распад опухоли от действия селен-эозина.

ствие хемотерапевтического средства на паразиты (если таковыми можно назвать злокачественные клетки), а на нормальные клетки и ткани хозяина, которые уже далее — путем трансгрессии — влияют на специфические клетки новообразований.

В чем заключается это влияние, остается невыясненным. Замечательно, однако, что все различные хемотерапевтические воздействия вызывают в опухолях один и тот же процесс разжижения или автолиза. Прибавим, что такой же распад мышиных опухолей нам удалось вызвать, вводя им под кожу вещество характера аминов, добытое из культур bac. prodigiosus, с ничтожной примесью (0,0001 *г*) уксуснокислого свинца.

Во всяком случае, на первый взгляд эти явления самопереваривания, происходящие в бластомах, кажутся совершенно отличными от тех, которые наблюдаются при действии антител на паразитов. Быть может, это отличие только кажущееся. Так, при введении в брюшину свинок холерных вибрионов вместе с антисывороткой происходит распад этих вибрионов и превращение их в быстро растворяющиеся зернышки (феномен Пфейффера). Предполагается, что это вызывается алексином или комплементом. Но алексин не имеет пептолитической способности. Поэтому, Джеблинг и Петерсен (Jobling and Petersen, l. c.) предполагают во всех подобных случаях (как, например, и при распаде парэнтерально введенных белков) поглощение антитрипсина крови и беспрепятственное вследствие этого действие постоянно имеющегося в крови протеинолитического фермента (см. стр. 87).

Для некоторых же случаев возможно допустить и влияние собственных автолитических ферментов паразитов.

Это особенно относится к замечательному открытию д'Эрелля (d'Herelle, — Le bactériophage et son comportement, Paris, 1927; полная сводка литературы) саморастворения бактерий. Мною в свое время был открыт переносный из пробирки в пробирку лизис бактерий (см. стр. 115). От действия какого-то собственного продукта названного мною бактериолизином и точнее не определенного, бактерии (сибиреязвенные, холерные и другие) подвергались полному растворению, оставлявшему только их оболочки. Творт (Twort — Lancet, т. 2, стр. 124, 1915) нашел, что в некоторых культурах бактерий может появляться процесс, ведущий к исчезновению бактерий. Д'Эрелль посвятил этому вопросу ряд выдающихся исследований и создал методы для наблюдения, растворения и исчезновения бактерий. Он предположил, что это исчезновение происходит вследствие поселения в бактериях невидимого микроба (ультрамикроба), пожирающего их без остатка, и назвал этого нового микроба бактериофагом. Несмотря на многочисленные

исследования, до сих пор остается нерешенным, что представляет собою бактериофагия. Многие ученые склоняются в пользу мнения д'Эрелля, что бактериофагия вызывается ультрамикробом. Другие же полагают, что бактериофаг есть не живое существо, а фермент, вызывающий растворение бактерий. Я высказал мнение (Профилактич. Мед., № 7, 1925, см. главу 9), что при бактериофагии происходит усиленное образование или действие нормальных расщепляющих (автолитических) ферментов бактерий, вызывающих их деление при размножении, и что бактериофагированные бактерии на самом деле не растворяются окончательно, а переходят — путем усиленного деления — в невидимую, фильтрующуюся фазу, существование которой в настоящее время установлено для целого ряда бактерий (брюшнотифозной, дизентерийной, туберкулезной и т. д.). Я думаю также, что существуют вещества, подобные моим прежним бактериолизинам или найденному мною впоследствии пиокластину (Гигиена и эпидемиология, № 1, 1924), которые имеют свойство вызывать это явление саморасщепления. Они, быть может, подавляют существующий в бактериях антифермент.

Подобная же теория приложима и к клеточкам животного организма (см. гл. 19). Она могла бы объяснить некоторые прогрессирующие болезни, как малокровие, лейкемию, острую атрофию печени, а также и злокачественные опухоли, как об этом будет сказано в специальной части. Дерр (Doerr) склонен объяснять подобным же образом происхождение герпеса (о последнем см. во второй части).

Заканчивая этот обзор хемотерапии, следует повторить, что, несмотря на блестящие отрытия Эрлиха в этой созданной им области, едва ли возможно всецело присоединиться к его теории прямого паразитоцидного действия хемотерапевтических средств. Оно, повидимому, является гораздо более сложным, так как в нем принимают участие различные вещества из тканей и клеток хозяина (Bismoxyle, протеинолитические ферменты), а также составные части паразитов (глутатион, автоферменты).

Кроме того, представляется весьма вероятным, что хемотерапия и иммунотерапия имеют чрезвычайно много точек соприкосновения. В настоящее время накопляются доказательства в пользу участия в хемотерапевтическом эфекте ретикуло-эндотелиального аппарата (Iungenblut — Zeitschr. f. Hyg., т. 107, стр. 357, 1927; Fildt und Schott, ibid., стр. 453).

Глава 8.

ЛАБОРАТОРИЯ ИММУНОГЕНЕЗА.

Место выработки антител. Исследования Пфейффера и Маркса. Значение кроветворных органов. Местный иммуногенез. Создание понятия о ретикуло-эндотелиальном аппарате. Его состав в широком и узком смысле. Закономерности в поглощении кислых и щелочных красок. Участие в этом протеинов. Изменения в поглощаемых веществах и в поглощающих клетках. Активирование ретикуло-эндотелиального аппарата. Понятие об активной мезенхиме. Участие аппарата в промежуточном обмене веществ. Блокада аппарата и ее последствия. Функции аппарата. Значение его для инфекций и для иммунитета. Особое отношение к нему биогенных аминов. Выработка естественно присутствующих антител. Значение кожи для иммуногенеза. Эзофилаксия. Объяснение Борде. Роль нервных рефлексов в образовании антител. Участие вегетативной системы в анафилаксии и в инфекциях. Типичность реакции организма при шоке и при острых и хронических заразных болезнях. Вопросы, связанные с процессами излечения болезней. Соотношения между местной и общей реакциями. Подавление местной реакции интоксикацией. Предупреждение общего заражения местным процессом.

Где в организме происходит выработка антител? Первые данные по этому вопросу были представлены Пфейфферо м и Марксом (Pfeiffer und Marx — Zeitschr. f. Hyg., т. 27, стр. 272, 1898). Впрыскивая кроликам под кожу холерную вакцину, они затем исследовали предохранительную способность крови и органов их. Сравнивая сыворотку крови и лейкоцитов, они не нашли разницы между ними по отношению к содержанию антител. Отсюда они сделали вывод, что лейкоциты не являются источником происхождения иммунизирующих веществ. Зато вытяжка из селезенки обнаруживала резкую предохраняющую способность, в то время когда сыворотка крови еще не обладала ею. Однако кролики с вырезанной селезенкой также вырабатывали антитела, так что пришлось допустить и для других органов, а именно костного мозга и лимфатических желез способность производить предохранительные вещества. Это было подтверждено опытом, причем вытяжки и из этих органов обнаруживали в течение первых дней после вакцинации более сильную иммунизирующую способность, чем сыво-

ротка крови. Через несколько дней эта разница в предохранительной силе между экстрактами органов и сывороткой принимает противоположный характер: органы действуют слабее крови. Что селезенка обнаруживает большое содержание предохранительных веществ потому, что вырабатывает их, а не потому, что обладает способностью поглощать их из крови, было доказано прямыми опытами: при введении в кровь иммунной сыворотки не было найдено накопления в селезенке предохраняющих веществ. Такие же опыты были сделаны Вассерманном и Такаки (Wasserman und Takaki — Berl. Klin. Woch., стр. 209, 1898) с животными, вакцинированными тифозной бактерией. Они также пришли к выводу, что костный мозг, селезенка, лимфатическая система и щитовидная железа обнаруживают сильное предохранительное действие против тифозных бацилл. Наоборот, другие органы, как кровь, спинной и головной мозг, мышцы, печень, почки и т. д., не проявляют в первое время никакого специфического действия. Дейтч (Deutsch, — Ann. Past., т. 13, стр. 689, 1899), работая с брюшным тифом на свинках, подтвердил предыдущие выводы. Но он, кроме того, вырезывал у животных селезенку после введения в них микробов и наблюдал, что эта операция часто вызывает значительное уменьшение производства предохранительного вещества.

Очевидно, таким образом, что антигены, попадающие в селезенку и другие кроветворные органы, фиксируются там и являются источником образования антител. Но явления так называемого местного иммунитета (см. стр. 116) заставляют допустить иммуногенную функцию и в разных иных областях тела. С другой стороны, опыты патологоанатомов, начиная с Маршана (Marchand), Ранвье (Ranvier), указывали после Мечникова и Высоковича на способность многих различных клеточек организма захватывать посторонние вещества. Заслуга объединения гистологических, физиологических и иммунологических наблюдений в одну стройную систему принадлежит Ашоффу (Aschoff — Ergebn. d. In. Med. und Kinderheilkunde, т. 26, стр. 1, 1924; литература). Он создал понятие о ретикуло-эндотелиальной системе или аппарате. Эта система состоит из клеток анатомически и функционально связанных между собою и находящихся повсюду в организме. К ретикуло-эндотелиальному аппарату в широком смысле относятся следующие мезенхимные элементы:

1. Эндотелий кровеносных и лимфатических сосудов. Эти клеточки поглощают краски при усиленном подвозе их и только в виде мельчайших зернышек.

2. Фиброциты или обыкновенные клетки соединительной ткани. В них краски также откладываются в виде зернышек, но легче, чем в эндотелии.

3. Ретикулярные клетки селезеночной пульпы, лимфатических узлов и остальной лимфатической ткани, отличающиеся еще большей способностью к поглощению.

4. Ретикуло-эндотелий синусов лимфатических желез, венозных синусов селезенки, капилляров печеночных долей (Купферовские клетки), капилляров костного мозга, коры надпочечников, гипофиза. В них наблюдается наиболее сильное поглощение.

5. Гистиоциты (клазмотоциты Ранвье) — подвижные клетки соединительной ткани. Они сильно поглощают, находясь в деятельном состоянии.

6. Спленоциты селезеночной пульпы и моноциты крови (кровяные гистиоциты). Это — сделавшиеся свободными производные ретикулярных клеток и ретикуло-эндотелия.

Группы 3 и 4 (ретикулярные клетки и ретикуло-эндотелий) считаются Ашофом ретикуло-эндотелиальной системой в узком смысле. Первые же две группы (эндотелий сосудов и фиброциты) выключаются Ашофом из этой системы, так же как легко и сильно поглощающие эндотелии плевры, брюшины и мозговых оболочек.

Понятие ретикуло-эндотелиальной системы поэтому обнимает, по Ашофу, определенно локализованные клетки, обладающие способностью легко и обильно зернисто поглощать кислые краски, а также захватывать корпускулярные и растворенные элементы и обнаруживать эту способность при нормальных и патологических условиях по отношению к продуктам промежуточного обмена веществ. К ней преимущественно относятся клетки ретикулярной основы селезенки и лимфатических желез, эндотелиальный покров ретикулярно построенных кровяных и лимфатических синусов и блуждающие клетки соединительной ткани.

Выясняются процессы захватывания посторонних веществ ретикуло-эндотелиальной системой, прежде всего, при помощи изучения прижизненной окраски кислыми красками (Siegmund—Reticuloendothel. und activ es Mesenchym, 1927; Benda, — Das Reticuloendotheliale System in der Schwangerschaft, 1927; Boerner-Patzelt, Godel и Standanth — Ретикуло-эндотелиальная система). Она зависит от растворимости (дисперсности) и способа введения. Но чрезвычайно важно установление того факта, что адсорпция этих красок совершается не в их свободном состоянии, а всегда в соединении их с белками плазмы или тканевой жидкости. Точно также и фагоцитоз корпускулярных элементов происходит при посредстве составных частей сыворотки (опсонины). Так и инфузории опалины поглощают краски только при одновременном кормлении их белковой пищей. С другой стороны, вхождение в клетки щелочных

веществ зависит от их растворимости в липоидах и от их реакции. Возможно, что отложение их является результатом образования солей. Ретикуло-эндотелиальная система накопляет в зернышках только электронегативные вещества, оказываясь таким образом естественным анодом организма. Сюда относятся и так называемые нейтральные коллоиды (белки, гемоглобин, холестерин и другие липоиды, а также бактерии протозои), которые в щелочном растворе заряжены отрицательно, а в кислом — наоборот. При щелочной реакции крови и тканевых жидкостей их поглощение соответствует тому, что наблюдается с кислыми красками.

Дисперсность кислого вещества заправляет его распределением в организме. Тушь и колларгол — вещества с крупной величиной частиц, при внесении под кожу или брюшину, не распространяются дальше места своего введения и накопляются в гистиоцитах и в эндотелии синусов лимфатических желез, не переходя в кровь. При впрыскивании в кровь они распределяются в «береговых» клетках (непосредственно прилегающих к кровяному потоку — Зигмунд) печени, селезенки, костного мозга, лимфатических желез и сальника, не будучи в состоянии проходить через стенку сосудов и попасть в ткани. С другой стороны, высоко дисперсная краска, как литийный кармин или трипановая синька, быстро проникает из всякого места введения во все тело и накопляется во всех способных к поглощению клетках. Однако в степени накопления различными органами наблюдаются различия, зависящие от поглощаемого вещества и от вида животных.

От природы поглощаемых красок происходит неодинаковый конечный результат накопления веществ. Чем крупнее частицы красок, тем более задерживаются они в периферических частях долек печени, тем менее попадают в эндотелий синусов селезенки. Чем больше дисперсность краски, тем равномернее получаемое окрашивание.

Но многое зависит от состояния самих клеточек. Вызывая местную активную гиперемию (горчичным маслом или теплом) можно значительно усилить поглощение гистиоцитами. Это, вероятно, зависит от усиленного, благодаря раздражению, обмена веществ в тканях. Таким же образом объясняется увеличенное накопление в беременной матке, кормящей молочной железе, в воспаленных участках, в окружности растущей опухоли. Приэтом местные соединительные клетки переходят из покоящегося состояния в усиленно деятельные гистиоциты. То, что наблюдается в этих случаях в ограниченных участках тела, совершается также при повышенном обмене веществ всего организма. Поэтому у сенсибилизированных животных повышается число витально окрашивающихся клеток, и, например, у животных, подготовленных

сывороткой, начинают поглощать эндотелии вен, периферических капилляров и эндокардия, которые у нормальных животных не окрашиваются. Это наблюдается не только по отношению к сильно дисперсным веществам, но также с бактериями и протозоями. Сюда же относятся все изменения мезенхимы, которые происходят в течение активной и пасивной иммунизации и инфекционных заболеваний. Местное и общее повышение обмена веществ увеличивает число легко и обильно поглощающих клеточных элементов и расширяет таким образом пределы Ашофской ретикуло-эндотелиальной системы. Притом усиливается сравнительная кислотность протоплазмы, возрастает ее базофильность. Это соответствует установленному физиологией факту, что усиленная деятельность клетки увеличивает ее проницаемость — необходимое условие для прижизненной окраски. Таким образом, важным фактором в деле витальной окраски является состояние деятельности клеток, что зависит от их участия в обмене веществ. Поэтому ретикуло-эндотелиальный аппарат, измеряемый способностью поглощать кислую прижизненную окраску, не есть постоянная, определенная анатомическая система, но скорее переменчивая функциональная структура, вследствие своей приспособляемости к представляемым ей требованиям и вследствие своей способности к развитию и расширению. Это есть функциональная структура всего способного к дифференцированию соединительнотканевого основного вещества, которое развивается — соответственно участию в обмене веществ — из индифферентных мезенхимальных зародышевых участков и из покоящихся элементов рыхлой соединительной ткани. Всю эту структуру в совокупности Зигмунд (l. c., стр. 13) называет активной мезенхимой. А ретикуло-эндотелиальная система в более узком смысле Ашофа представляется теми совокупностями клеток, которые принимают более постоянное участие в нормальном обмене веществ вследствие своей приспособленной к этому локализации.

Переходя к функциям ретикуло-эндотелиальной системы, следует отметить, что они не ограничиваются поглощением веществ, но выражаются также в их переработке и в выделении и использовании выработанных продуктов. К сожалению, об этих внутриклеточных процессах известно пока еще очень мало. Прослежена судьба поглощенных красных кровяных шариков, гемоглобин которых разлагается, причем железосодержащая часть остается в виде бурого гемосидерина внутри клеточек, а лишенные железа сходные с билирубином продукты выделяются и принимают участие в дальнейшем обмене. Бактерии также подвергаются разложению внутри пищеварительных вакуоль, теряют свою окрашиваемость по Граму или кислотоупорность и, наконец, исчезают без следов. От малярийных плазмодий остается только

черный пигмент внутри вакуоль. Химическая сторона этих изменений не выяснена. Многое говорит за то, что изменения в составе плазмы крови и появление антител после введения антигенов зависят от выделений продуктов переработки последних ретикуло-эндотелиальным аппаратом.

В самих клетках приэтом происходят изменения, из которых главнейшее заключается в образовании зернышек и вакуоль, имеющих кислую реакцию. Интересный и вызывающий много работ вопрос касается возможности выключения функциональной деятельности активной мезенхимы — ее «блокады». Оказывается, что возможно действительно блокировать некоторые участки ретикуло-эндотелиальной системы в смысле подавления или прекращения ее функций. Так, большими дозами колларгола можно задержать разрушение красных шариков у голубей; воспрепятствовать гемолизу и образованию гемолизинов у лишенных селезенки мышей при помощи железного сахара; блокированием тушью бесселезеночных кроликов и свинок помешать выработке гемаглютининов, а также и анафилактическому шоку; блокированием эндотелиев брюшины железным сахаром воспрепятствовать отравлению свинок трипсином. Сюда же относятся опыты с уничтожением поглотительной способности ретикуло-эндотелия посредством усиленного рентгенирования. Особенно интересны в этом отношении работы Роды Эрдман, подтвержденные Б. Фишером и доказавшие, что у блокированных тушью мышей можно вызвать появление прививных опухолей посредством лишенного клеточек фильтрата их. Такое же значение имеют исследования Таманна, улучшившего результаты трансплантации при помощи блокирования трипановой синькой. Но паралич поглотительной способности ретикуло-эндотелиев может произойти и помимо блокады, а вследствие отравления, что доказывается случаями отсутствия накопления красок в селезенке при экспериментальных инфекциях А, с другой стороны, блокирование колларголом может неблагоприятно отзываться на исходе отравления.

Накоплением и переработкой в клетках отдельных продуктов определяется значение ретикуло-эндотелия и всей активной мезенхимы для обмена веществ.

Известно участие этой системы в обмене липоидов и особенно холестерина, количество которого в крови повышается при вырезывании селезенки и при блокаде. Прослежено также разложение красных кровяных шариков внутри и вне клеток и последующая переработка продуктов этого разложения, причем для организма собаки доказано, что билирубин образуется без участия печеночных клеток. Доказано также, что при введении чужой крови на долю ретикуло-эндотелия

выпадает образование гемолизинов. Приэтом, тогда как после первого впрыскивания (под кожу или кровь) посторонних эритроцитов они почти исключительно разрушаются внутри клеток ретикуло-эндотелия в печени, в селезенке, в костном мозгу, при последующей реинъекции этот внутриклеточный гемолиз отступает на задний план, уступая место внеклеточному растворению чужой крови, которое у высокосенсибилизированных животных может сопровождаться бурными явлениями. Уже было выше указано, что соответственным блокированием и вырезыванием селезенки можно задержать образование гемолизинов. Физиологическая гибель эритроцитов происходит экстрацеллюлярно в селезенке, по вене которой продукты распада поступают в эндотелий печени для переработки и затем в печеночные клетки — для выделения желчи.

Такой же процесс переработки в клетках и выделения специфических продуктов совершается и с другими протеинами, которые таким образом приобретают значение антигенов. Вместе с тем выясняется роль ретикуло-эндотелия в промежуточном обмене белковых веществ. Сюда относится происходящее в широких размерах при общих и местных патологических процессах разрушение полинуклеарных лейкоцитов, продукты которого, как и, вообще, продукты распада других белков (как, например, казеина и пептона) имеют сильное возбуждающее ретикуло-эндотелии влияние. Наводнение соединительной ткани продуктами разложения белков экзогенного или эндогенного происхождения является основным условием для активирования мезенхимы. Это относится и к белкам пищи, а также к парэнтеральному введению различных протеинов, пептонов и аминокислот. При их переработке происходят изменения в составе крови в смысле увеличения ее мало дисперсных элементов (глобулинов).

Таким образом мы переходим к значению ретикуло-эндотелия в инфекциях, которые, в сущности, могут быть рассматриваемы как процессы переработки чужеродного организованного белка (см. Вогана, стр. 95). Попадающие в кровяное русло или в соединительную ткань микробы фагоцитируются клеточками мезенхимы. Эта деятельность мезенхимы повышается предшествовавшей переработкой как в смысле расширения участия мезенхимы, распространяющегося и на периферический эндотелий капилляров, так и по отношению к усилению и ускорению процессов разрушения и выработки специфических антител. Но и микробы обладают способностью защищаться от вредных воздействий, причем изменяется их обмен веществ и могут происходить их модификации и мутации, возникновение невидимых форм, как у тифозных и туберкулезных бактерий. Состояние активной мезенхимы в зави-

симости от питания, обмена веществ и целого ряда других условий играет важнейшую роль в этих процессах взаимодействия ретикуло-эндотелия и паразитов. Следует напомнить, что возможно влиять на образование антител воздействием на ретикуло-эндотелий и что, с другой стороны, в течение инфекций может измениться поглотительная способность ретикуло-эндотелия. Вследствие этого образование специфических и неспецифических иммунных веществ является как бы частным случаем общего процесса, который можно назвать воспалительным парэнтеральным разложением.

Весьма вероятно, что все раздражающие вещества действуют на ретикуло-эндотелий. То же относится и к хемотерапевтическим средствам. Можно морфологически доказать, что, например, «Байер 205» (см. стр. 134 и 144) влияет на ретикуло-эндотелий и через него на трипанозом. Также и сальварсан поглощается и перерабатывается эндотелием.

В конце концов оказывается, что на соединительную ткань и на эндотелий сосудов нельзя более смотреть только, как на поддерживающую основу и русло для тканевых соков: они принимают самое деятельное участие в различных приспособлениях и функциях организма как орган промежуточного обмена. Их большое значение заключается в том, что все участки покоящейся соединительной ткани могут при соответственном возбуждении быть активированными и выполнять тогда те разнообразные разлагающие и перерабатывающие функции, которые при нормальном обмене постоянно происходят в мезенхимах кровяного и тканевого русла, ретикуло-эндотелиальной системе в узком смысле.

Переходя от этого общего очерка к значению ретикуло-эндотелиального аппарата для иммунологии, следует резюмировать, что несомненно доказано целым рядом исследователей производство им антител, а также уничтожение в нем микробов и их токсинов. Необходимым условием того и другого является поглощение клетками этого аппарата растворимых веществ и форменных элементов. Это поглощение совершается на основаниях, вполне отвечающих тому, что нам известно о природе и действии антигенов. Мы видели в предыдущих главах, что антигены имеют два основных свойства: способность вызывать образование антител и, во-вторых, возможность реагировать с ними. Эти свойства могут быть соответственно обозначены — иммунизирующее и реактивное. Второе может принадлежать и не-протеинам (липоиды, полисахариды и вообще гаптены). Но иммунизирующим свойством обладают только белковые вещества или же небелковые тела, введенные вместе с протеинами, как, например, липоиды со свиной сывороткой. Действительно, ретикуло-эндотелий поглощает кислые вещества только после предва-

рительного соединения их с сывороткой, как опалина поедает кармин лишь при условии питания белковой пищей. Этой же необходимостью сочетания с белками объясняется значение опсонинов для фагоцитоза.

Но, с другой стороны, щелочные тела не подчиняются этой закономерности. Это объясняет, почему биогенные амины, как я доказал, могут вести сами по себе — без участия белков — к образованию антител.

К сожалению, наиболее изучена поглотительная способность ретикуло-эндотелия. Для иммунитета же наиболее важна его выделительная способность, которая, быть может, функционирует непрерывно, независимо от предшествующего поглощения. Перерабатывая какие-либо промежуточные продукты обмена, этот аппарат, быть может, постоянно выделяет вещества, играющие роль в поддержании нормального состава тканевых соков и крови и в удалении из них — путем расщепления — различных вредных материалов. Так, мы знаем, что и помимо всякой инфекции в нормальной сыворотке имеются антитела, направленные против различных микробов, а также агглютинины для чужеродных эритроцитов. Образование последних связано, вероятно, с постоянно происходящим в селезенке разрушением красных шариков крови.

Но и помимо этого, одно присутствие некоторых органов влияет защитным образом на организм, как это, например, доказывают цитированные в этой главе опыты Роды Эрдман (см. стр. 150) и, еще в большей степени, исследования Тейльгабера (Theilhaber — M. M. W., стр. 721, 1927), который одной пересадкой лимфоцитарных органов вызывал процессы обратного развития при раке. Интересен, например, такой случай. Рецидив рака матки в septum recto-vaginale. Пересадка селезенки и зобной железы теленка вызывает через несколько дней полное исчезновение болей. Через две недели исследование показывает окончательное исчезновение раковой ткани вместе с частью septum recto-vaginale. Очевидно, таким образом, что ретикуло-эндотелиальная система обладает способностью к внутренней секреции, размеры и функции коей нам еще слишком мало известны.

Однако, в противоречии с этим прочно установленным значением ретикуло-эндотелиального аппарата в выработке иммунитета стоит особенное положение, которое занимает кожа в процессах иммунизации. Многочисленные исследования показывают, что введением вакцины в кожу (смазыванием ее, прикладыванием компрессов, или, лучше всего, впрыскиванием в ее толщу) часто достигается лучший результат и больший иммунитет, чем подкожной или внутрибрюшинной инъекцией. Это, между прочим, доказывается опытами Безредки относительно

сибирской язвы и стафилококковых и стрептококковых инфекций (см. стр. 116) и недавно подтверждено Ланге (Lange — D. M. W., стр. 914, 1927). Это свойство кожи легко вызывать иммунитет послужило основанием к приписыванию ей особенной предохранительной функции, названной эзофилаксией.

Какое объяснение может быть дано для этой роли кожи? Борде (Bordet — Immunité, antigènes, anticorps в Roger-Traité de Physiologie, т. 7, стр. 354, 1927) говорит:

«Установим, прежде всего, что до сих пор никогда не была неоспоримо доказана возможность прочно приобретенного иммунитета без появления антител, т. е. без общего иммунитета. Важно, с другой стороны, избежать недоразумений. Есть зародыши (микробы), которые быстро погибают или по крайней мере не могут обильно развиться, если их прививают в некоторые мало благоприятные области. При таких условиях организм рискует не быть достаточно раздраженным и, поэтому, не вакцинироваться. Тот же микроб, введенный в более благоприятное место, разовьется лучше и в большей степени вызовет защитную реакцию. Если в подобных случаях можно сказать, что восприимчивая область участвует в вакцинации, то, очевидно, не в силу большей и особо выраженной способности к иммунизации, а, напротив, потому, что ее восприимчивость делает возможным нападение, которое вызывает более энергичную защиту. Так, например, ослабленная сибирская язва, введенная в небольшой дозе в брюшину свинки, там не развивается; она гораздо лучше живет под кожей или в дерме; поэтому прививка в кожу является значительно более энергичной вакцинацией. Но был бы парадоксальным вывод, что, собственно говоря, именно кожа иммунизируется; тем более что нельзя констатировать, чтоб кожа приобретала иммунитет, без того чтоб он также не установился в других местах. Внутривенозная прививка вируса ящура не дает прочного иммунитета, если не вызывает образования афт, т. е. отложения вируса в особенно восприимчивую область, где он может повести к заболеванию и, вместе с тем, дать толчок к процессу иммунизации [Валле (Vallée)].

«Следует, однако, сделать по этому поводу одно замечание. Часто бывают повторные фурункулы; рубцевание первых не мешает появлению последующих; имеется, повидимому, местное излечение, т. е. местная иммунизация без общего иммунитета. Но это только кажется. На самом деле излечение вызывается участием общих факторов иммунитета, но для него требуется, чтоб они скопились и сконцентрировались в том месте, где растет микроб. Лейкоциты могут справиться со стафилококком, только если они притекут в очень большом

количестве, чтобы лучше противостоять ядам, выделяемым этими микробами, и лучше пропитать последних своими бактерицидными веществами. Разумеется, и другие факторы иммунитета — антитела и именно опсонины, распределенные во всем организме, также с пользой принимают участие в том, чтобы избавить носителя фурункулов от общей стафилококковой инфекции, но уничтожение микробов в месте их проникновения совершается на почве очень активной мобилизации лейкоцитов, и излечение, таким образом, требует появления воспалительного процесса. Можно точно также представить себе, что сифилитическое поражение может излечиться без того, чтобы организм был застрахован от дальнейших проявлений.

«Все эти соображения показывают, что понятие о местном иммунитете в точном смысле этого слова не основательно. Разумеется, не подлежит сомнению, что различные изменения, как, например, анатомические, могут специально предохранять известные места. Таково образование фиброзных перегородок, которые часто соединительная ткань производит вокруг туберкулезных очагов; этим ограничивается заболевание. Но в этом случае защитительный элемент, хотя и очень полезный, является только вспомогательным фактором. Очень полезны также процессы гранулирования и рубцевания, которые позволяют тканям снова стать нормальными, после того как вскрывшийся абсцесс выбросит наружу бывших в нем микробов. Это — дополнительные факторы. В сущности, умственная работа, которая позволяет нам лучше узнать инфекции и лучше бороться с ними, также представляется защитительной силой».

Имеются, однако, еще иные соображения в пользу особого значения кожи.

Здесь нужно вернуться к вопросу о том, насколько всасывание антигенов необходимо для возникновения антител. Опыты (главным образом на ушах кроликов) показали, что часто минимальные дозы антигена ведут к появлению значительных количеств антител (например, агглютининов) в сыворотке. Нашли также, что почти немедленное отсечение места впрыскивания или предварительное наложение лигатур на отводящие сосуды может не мешать выработке антител. Была, поэтому, высказана мысль, что для образования антител нет необходимости в материальном присутствии антигена в местах иммуногенеза и что антиген вызывает этот процесс путем рефлекса; а богатство кожи восприемниками нервных раздражений делает рефлекс с нее особенно эфектным.

Правда, по этому вопросу имеются пока противоречивые данные опытов. Так, Дельтер и Клейншмидт (Dölter und Kleinschmidt —

Zeitschr. f. Immun., т. 44, стр. 531, 1925) — по поводу работ Фридбергера с сотрудниками, доказавшими, что быстрое отсечение склада антигена в подкожной клетчатке не препятствует образованию антител, и Реймлера, который рассматривал выработку антител как рефлекторный процесс — произвели проверочные исследования, беря антигенами свиную сыворотку и птичьего вибриона (vibrio Metschnikovii). Приэтом, действительно, оказалось, что несмотря на быстрое удаление впрыснутого антигена, антитела образуются. Но, вместе с тем, было обнаружено чрезвычайно быстрое проникновение антигена в кровь, в сыворотке которой он был найден соответственной реакцией. Степень перевязки уха кролика до впрыскивания антигена имела существенное влияние на нарастание антител. Таким образом, эти опыты не подтвердили существенного значения нервных влияний, а указали на быстроту всасывания антигена. Но есть факты, которые, действительно, указывают на неоспоримое значение кожных рефлексов и дают, вместе с тем, новый материал к объяснению иммунизирующего действия через кожу.

Известны отношения между тонусом сосудов кожи и внутренних органов и происходящие в них при различных условиях изменения. Более подробное изучение этих явлений, сделанное Мюллером, Майерсом и Петерсеном (Müller, Myers and Petersen — Journ. of the amer. Medic. Assoc., т. 88, стр. 1128, 1927) показало следующее. Психические возбуждения, холод, озноб вызывают сужение сосудов кожи, меньшую ее проницаемость, уменьшение выделения ею воды и меньшую проводимость электричества. Все это можно назвать симпатическим состоянием кожи. Парасимпатическое состояние — от тепла или инсулина — выражается покраснением, усилением отдачи тепла и воды, увеличением проницаемости тканей и эндотелиев. Приэтом во внутренних органах наблюдаются противоположные изменения. При симпатическом состоянии кожи в области живота происходит повышение проницаемости эндотелия сосудов, усиление деятельности печени, усиление тока лимфы и ее концентрации, расширение желудка и увеличение его секреторной деятельности. Противоположные явления наблюдаются при парасимпатическом состоянии кожи. Вместе с тем Мюллер с сотрудниками нашел, что наиболее чувствительным показателем расширенного или суженного состояния сосудов является число нейтрофильных полиморфных лейкоцитов. При парасимпатическом состоянии кожи оно значительно увеличивается в ее сосудах и, наоборот, чрезвычайно уменьшается при симпатическом, т. е. первое характеризуется периферическим лейкоцитозом, второе — лейкопенией. Во внутренних органах совершаются обратные изменения. Все эти пере-

мены происходят путем рефлексов посредством вегетативной первной системы. Это доказывается путем симпатикотомии, когда применение холода или интрадермального впрыскивания протеинов не ведет больше к уменьшению числа лейкоцитов в периферических сосудах. Здесь важно отметить, что симпатическое состояние кожи и парасимпатическое состояние внутренних органов является частым признаком в течении инфекций, а также наблюдается в большей или меньшей степени при употреблении вакцин, сывороток, протеинов и при анафилактическом шоке. Значение этого явления заключается в том, что главная область ретикуло-эндотелиального аппарата побуждается к повышенной деятельности, причем происходит усиленная выработка антител. Вместе с тем наплыв лейкоцитов также своими выделениями способствует этим защитным процессам. Таким образом интрадермальная вакцинация, быть может, еще и потому оказывается особенно действительной, что при ней — путем рефлекса — стимулируется работа ретикуло-эндотелия во внутренних органах. Кожа может иметь еще иное значение, если подтвердятся указания Вейхардта (Weichardt — M. M. W., № 12, 1927), что гидролизом кожи и соединительной ткани добывается препарат — детоксин, уничтожающий ядовитость самых разнообразных ядов (синильной кислоты, никотина, мышьяка, фенола, адреналина, фосфора, гистамина).

Выше была указана аналогия в проявлениях между вакцинацией, инфекцией и анафилактическим шоком. Эта аналогия заслуживает ближайшего рассмотрения. Артюс (Arthus — De l'Anaphylaxie à l'Immunité, стр. 333 и след., 1921) пытался обобщить — под названием олопротеотоксии (Holoprotéotoxie) — явления анафилактического шока кролика под влиянием различных протеинов, собирая типичные и постоянные черты его и отбрасывая менее существенные.

К таким постоянным явлениям принадлежат: 1. Падение кровяного давления. 2. Ускорение дыхательных движений. 3. Усиление кишечной перистальтики. 4. Уменьшение свертываемости крови. 5. Протеотоксическая кахексия. 6. Местные поражения (инфильтраты и некрозы, вызываемые повторным подкожным введением сыворотки).

Затем, изучая анафилаксию при действии различных ядов животного происхождения, Артюс отметил, что к вышеприведенным основным симптомам в отдельных случаях присоединяются, иногда маскируя их, и другие, как повышение давления, замедление пульса, проницаемость сосудистых стенок с образованием отеков, обильное истечение лимфы и т. д.

Но он не провел дальше этого обобщения, чтобы найти основные черты анафилаксии различных видов животных, что могло бы повести к интересным выводам.

У морских свинок шок проявляется в почесывании морды и сильном двигательном возбуждении — мышечных движениях и подергивании мышц, после чего замечаются явления истощения сил; животное падает набок, сфинктеры пузыря и прямой кишки расслабляются, диспное заменяется замедленным дыханием и свинка погибает в асфиксии. У собаки — при более слабом шоке — наблюдается зуд, учащение дыхания, сердцебиение, падение кровяного давления и понос. При более тяжелом шоке первый симптом — рвота, затем развивается паралич, испускание кровавой мочи и испражнений и животное погибает в асфиксии при сильной гиперемии легких и кишек. У быков отмечается одышка, отек легких, головокружение, обильное слюнотечение, общая подавленность. У лошади — нервное возбуждение, крапивница, отек шеи и головы. У голубя—парез, сонливость, дыхательное расстройство (см. Безредка—Anaphylaxie в Traité de Physiol.-Roger, стр. 451—452, 1927).

Анафилаксия у человека имеет также типичные черты. Наиболее характерный ее признак — это высыпь крапивницы, сопровождаемая более или менее сильным зудом. К этому могут присоединяться боли в сочленениях и повышение температуры. У других шок выражается одышкой, припадком мучительной астмы. Еще в иных случаях анафилактические явления заключаются в поносе и рвоте. Весь этот симптомокомплекс, как мы только что видели из работы Мюллера с сотрудниками, находится под управлением вегетативной нервной системы. Также под ее влиянием происходят изменения температуры тела — лихорадка и гипотермия, отмеченные, как симптом белкового отравления, еще Воганом (см. стр. 96).

Если попытаться построить схему наиболее частых проявлений инфекционных болезней, то мы приходим опять к тем же основным симптомам: лихорадка, озноб с гиперемией внутренних органов и увеличением объема селезенки, затем жар и более или менее выраженная высыпь, поражения желудочно-кишечного тракта и дыхательных органов. Замечательно, что даже в длительных инфекциях, как, например, при сифилисе и, в меньшей степени, при туберкулезе, отмечается такая же последовательность общих лихорадочных явлений с опухолью селезенки, кожных высыпей и последовательной локализации во внутренних органах. Можно думать, что каждый вид животных имеет свой неизменный способ борьбы с протеиновым отравлением, каковым в известной степени является всякое вторжение патогенных микробов. Этот неизменный способ заключается в поглощении ядов и микробов ретикуло-эндотелиальным аппаратом внутренних органов (печень, селезенка, костный мозг) с последующим выбрасыванием избытков в кожу, где Воган доказал присутствие парэнтерально введенного ино-

родного белка. Но этот типичный маневр борьбы, являющийся, вероятно, наилучшим способом справляться с инфекцией, видоизменяется при отдельных заразных болезнях свойствами соответствующих микробов: их токсинами, имеющими сродство к тем или иным тканям, их способностью развиваться в том или ином месте организма. Так бактеридия сибирской язвы легче всего выживает в коже, менингококк — внутри мозговых оболочек, холерный вибрион — в кишечной стенке и т. д.

Типичная реакция организма на инфекцию имеет, вероятно, свое ближайшее обоснование, которое нам пока остается неизвестным. В коже микробы или яды уничтожаются иными средствами, чем во внутреннем ретикуло-эндотелии; в желудке и кишках они, быть может, выбрасываются в их просвет, чтобы подвергнуться перевариванию (см. Здравосмыслов, l. c., стр. 97); в легких происходит разрушение и окисление липоидов, как на это указывают исследования Роже (Roger).

Все эти вопросы должны послужить предметом дальнейших изысканий, направленных на изучение механизма исцеления от заразных болезней.

Познакомившись более или менее основательно с явлениями иммунизации и иммунитета, мы только подходим к задаче о vis medicatrix naturae, к процессам излечения, в которых скрываются, вероятно, чрезвычайно интересные законности.

На одну из таковых указано в вышеприведенной цитате из Борде. Это — необходимость в некоторых случаях сочетания гуморальных и целюллярных факторов борьбы с инфекцией. Как мы увидим во второй части, есть болезни, борьба с которыми требует совершенно определенного сочетания различных факторов, имеющихся в распоряжении поражаемого организма.

Вообще говоря, явления, представляемые инфекциями, оказываются — при попытке проникнуть в их механизм — в высокой степени сложными. Так, например, указанная выше типичная схема распределения анафилактического отравления и микробов по различным участкам тела, находящихся под влиянием вегетативной системы, вызывается, судя по предыдущему (см. стр. 88), образованием гистамина. Но это общее на весь организм действие гистамина, выделяемого печенью, встречается с его местным влиянием в воспалительных очагах, и такая интерференция приводит к указанному еще Пастером и более подробно изученному мною (см. стр. 40) антагонизму между общей и местной реакцией, к подавлению, например, воспаления общим отравлением, как это наблюдается в исчезновении сыпи при тяжелой инфекции кори или скарлатины. Местное воспаление, с другой стороны, служит для локализации процесса, для предотвращения общего отравления или общей инфекции. Со всеми этими вопросами нам еще придется встретиться во второй части.

Глава 9.

ПАРАЗИТЫ БАКТЕРИЙ.

Бактериолиз, совершающийся in vitro. Переносный лизис сибиреязвенной бактерии. Его биологическое значение. Лизис других спороносных бактерий. Находка Туорта. Бактериофаги д'Эрелля. Их свойства. Различные объяснения явлений бактериофагии. Теория д'Эрелля. Protobium bacteriophagum. Гипотеза автора. Отношение бактериофагии к иммунитету. Антифагные сыворотки. Превращение бактериофагами токсина в антитоксин. Антифилаксия. Поведение бактериофагов при дизентерии. Связь выздоровления с ядовитостью бактериофагов. Бактериофагия при брюшном тифе. Исчезновение бактерий из крови при появлении в ней бактериофагов. Одновременное возникновение фильтрующейся формы тифозной бактерии. Лечение дизентерии бактериофагами. Попытки лечения при других инфекциях. Признаваемый д'Эреллем третий вид иммунитета — экзогенный — действием бактериофагов (кроме эндогенного: сывороточного и клеточного). Новые данные о паразитах бактерий. Открытие автором литийного гетероморфоза бактерий. Описание литийных форм бактерий. Новейшее их изучение при помощи прижизненной окраски. Работа Куна с птичьим вибрионом на литийных средах. Признаваемая им жизнедеятельность и фагоцитарная роль шаров. Петтенкоферии и их развитие. Цикл развития петтенкоферий. Их отношение к бактериофагам. Наблюдения автора над распадом шаров на отдельные бактерии как пример эндогенного размножения. Описание Здравосмысловым bacillus mirabilis permiensis. Эндогенное его размножение. Недостаточность имеющихся сведений для определения отношений петтенкоферий к бактериофагам. Различные изменения патогенных бактерий в животном организме — морфологические и биологические. Переход их в фильтрующуюся фазу. Роль ретикуло-эндотелия как фактора этих изменений путем поглощения и путем внутренней секреции.

Много лет тому назад, в 1898 году, я нашел, что при некоторых условиях бактерии сибирской язвы могут подвергаться прецессу растворения, настолько интенсивному, что через несколько часов густая взвесь их в дестиллированной воде превращается в прозрачную жидкость с ничтожным осадком пустых оболочек. Этот процесс мог вызываться самыми различными веществами — казеином, коффеином, трипсином. Но эти вещества являлись только толчком к его возникновению, потому что жидкость после растворения бактерий приобретала

способность вызывать дальнейшее растворение свежих бактерий. Она осаждалась уксусной кислотой, осадок собирался на фильтре и растворялся при усреднении аммиаком, и этот раствор обладал энергичным лизирующим свойством. Подобный переносный лизис мог повторяться из пробирки в пробирку сколько угодно раз. Отсюда следует, что растворяющее бактерии вещество — «бактериолизин», как я его назвал, происходит из самих распадающихся бактерий (Основы общей бактериологии, стр. 129, 1899). Впоследствии я объяснил происхождение лизина тем, что для освобождения спор бактеридия должна сама разрушить содержащую их протоплазму (Съезд бактериологов в Москве, 1924). Растворение бактерий было отмечено и во многих других работах (Emmerich und Löw, Malfitano), а в последнее время по отношению к двум другим спороносным бактериям — bac. mesentericus и bac. tyrotrix.

Но все эти явления имеют только отдаленное сходство с открытием д'Эрелля, которое он назвал бактериофагией. Единственным его предшественником был Туорт (Twort — Lancet, т. 4, стр. 1241, 1912), который при посевах оспенного детрита на агар заметил, что некоторые из колоний микрококков делались прозрачными, превращались в зернышки и теряли способность пересеваться. Это превращение могло быть перенесено с больной колонии на здоровую, которую тогда постигала такая же судьба. Туорт предполагал, что наблюдаемое превращение зависит от какого-либо фермента или же от живого агента, размножающегося на счет бактерий.

Д'Эрелль, начиная с 1917 года, напечатал ряд работ, в которых он описывает открытого им паразита бактерий и его свойства (см. особенно: Le bactériophage, son rôle dans l'Immunité; Immunity in natural infectious Diseases, 1924 и Le Bactériophage et son comportement, 1926; литература в 690 названий).

Д'Эрелль нашел, что при некоторых условиях культуры бактерии, начавши расти в бульоне, затем останавливаются, и бульон становится совершенно прозрачным. Он объяснил это явление тем, что в бактериях поселяется невидимый паразит — ультрамикроб, который их растворяет. Он нашел, что этот микроб имеется в кишечнике человека и животных, где он живет на счет кишечной палочки (bact. coli); что, культивируя его при помощи различных бактерий в пробирках, можно чрезвычайно повысить его ядовитость для этих бактерий, так что стомиллиардная доля *куб. см* заключающего его бульона вызывает просветление культур. Бактериофаг отделяется от бактерий ультрафильтрацией через такие фильтры, которые не пропускают видимых бактерий.

Открытие д'Эрелля возбудило чрезвычайный интерес, как можно судить по числу вызванных им работ. Вначале оно было встречено

Глава 14.

КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ.

Открытие Ферраном вакцинации холеры — живыми культурами, химическими вакцинами и алкалоидами. Судьба его открытий. Открытие автором птичьего вибриона. Опыты с усилением его ядовитости, локализацией в кишечнике, химической вакцинацией. Патогенный холерный вибрион. Различная восприимчивость голубей. Изменения агглютинабильности. Летучие вакцины. Приготовление вакцин по способу Готье для птомаинов. Разрешение спорного вопроса о существовании полных антигенов небелковой природы. Энтеровакцинация холеры. Летучие вакцины при других инфекциях. Различный характер вибрионового иммунитета свинок и голубей. Опыты Мечникова с холерной вакцинацией. Его отрицательные результаты. Различное понимание патогенеза холеры. Удачная массовая вакцинация Феррана и Хавкина. Приобретенный иммунитет при брюшном тифе. Неприметная вакцинация. Иммунизация детей. Открытие химической тифозной вакцинации. Различные ее способы и результаты. Сенсибилизированные вакцины. Вакцинация per os. Тифоидин. Паратифозная вакцинация. Вакцинация и серотерапия при бациллярной дизентерии.

Иммунология холеры является гениальным открытием Феррана. Он, в сущности, был первым применившим Пастеровские методы вакцинации, изученные на животных, к предохранению людей. Он нашел, что введение небольших количеств холерной культуры под кожу не вызывает холеры или каких-либо опасных расстройств здоровья и вместе с тем ведет к установлению иммунитета, испытанного им на 50 тыс. привитых людей. Он был также первым доказавшим, что для возникновения иммунитета нет необходимости в живых вибрионах, так как убитые культуры, т. е. химические вакцины, так же действительны. Он, наконец, доказал, что вакцинирующим веществом является алкалоид, по всей вероятности, летучий, как это явствует из работы его сотрудников (см. Гамалея — Арх. клин. и эксп. мед., стр. 100, 1924). К несчастью для Феррана он в свое время не захотел откровенно рассказать о своих исследованиях и об их слабых сторонах, вследствие чего различные приезжавшие к нему комиссии ученых остались неудовлетворенными и своими заключениями надолго

с большим недоверием, и предположение о живой природе бактериофага казалось маловероятным. Однако, факт бактериофагии был повсюду подтвержден, и число сторонников д'Эрелля все возрастает.

Познакомимся с основными свойствами бактериофагов. Они являются корпускулярными (а не растворенными) элементами величиной в 20 μμ (микромикронов), что д'Эрелль считает равным мицелию (зернышку, частице) сывороточного глобулина. Химически они состоят из протеинов и, вероятно, нуклеопротеинов. Они чрезвычайно устойчивы — не менее сибиреязвенных спор; осаждаются кислотами, адсорбируются в кислой среде каолином и инфузорной землей; убиваются температурой в 75° и ультрафиолетовыми лучами. По отношению к различным химическим антисептикам их сопротивляемость также велика и соответствует отношению к ним спор сибирской язвы, уступая в выносливости спорам сенной палочки; они довольно чувствительны к действию глицерина. Д'Эрелль убедительно доказывает, что бактериофаг обладает двумя основными свойствами живого существа: ассимиляцией в гетерогенной среде (в отличие от кристаллов) и приспособляемостью. В связи с первым свойством находится его способность к размножению. Благодаря приспособляемости бактериофаг может усиливаться в ядовитости и привыкать к различным вредностям (кислотам, глицерину и другим антисептикам). Д'Эрелль относит бактериофаги — вместе с фильтрующимися вирусами (оспа, бешенство и т. д.) — к особому классу простейших живых существ — протобам и дает ему вместо прежнего имени bacteriophagum intestinale название protobum bacteriophagum.

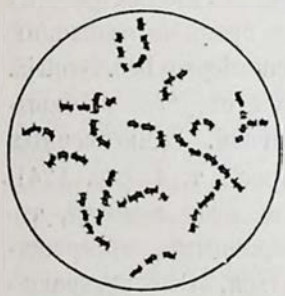


Рис. 29. Паразиты бактерий сибирской язвы.

Что у простейших организмов могут быть паразиты, известно. Так, описаны бактериальные болезни инфузорий.

В ядре амебы (amoeba verrucosa) паразитирует грибок (nucleophaga amoebae); его зооспоры проникают в протоплазму амебы, растворяют круглое отверстие в оболочке ядра, размножаются там и превращаются в спорангии с сотней зооспор. Что у бактерий могут быть паразиты, я сам однажды наблюдал в загнившей крови погибшей от сибирской язвы бурой крысы (пасюка). Каждая бактеридия была унизана мельчайшими впившимися в нее палочками (рис. 29).

Единственная странность в явлениях бактериофагии заключается в том, что внезапное разрушение бактерий не оставляет никаких видимых следов процесса — бактерии растворяются, а бактериофаг

хотя и беспредельно размножается, но остается попрежнему невидимым.

Иное возможное объяснение бактериофагии было дано мною (Профилактич. медицина, № 7, 1925; Журн. микробиол., вып. I, 1926). Оно состоит в том, что бактериофагия обозначает переход бактерий в невидимую фазу, существование которой установлено для туберкулезной, тифозной, дизентерийной и других бактерий.

Но и это объяснение наталкивается на некоторые трудности, а именно, заразительность невидимой фазы для свежих бактерий и, кроме того, способность одного и того же бактериофага вызывать фильтрующуюся фазу, т. е. лизис различных бактерий. Но эти трудности не являются непреодолимыми.

Оставляя пока открытым вопрос о природе бактериофагов, перейдем к их роли в процессах иммунитета.

Впрыскивание бактериофага животным ведет к появлению в сыворотке их крови антител, которые парализуют бактериофагов. Если зараженных бактериофагами бактерий поместить на агар, пропитанный антибактериофагной сывороткой, то вырастут нормальные, избавленные от бактериофагов, бактерии. Но эта сыворотка, парализуя бактериофагов, усиливает ядовитость токсинов бактерии. Так, «антибактеориофаг Шига-сыворотка», вводимая мышкам, получившим несмертельную дозу дизентерийного токсина, вызывает их смерть, тогда как контрольные (без сыворотки) остаются в живых. Эту особую чувствительность д'Эрелль называет антифилаксией. Она может быть вызвана и одним впрыскиванием бактериофагов. Так, он впрыскивает мышкам пять раз с недельными промежутками старую эмульсию бактериофагов Шига. Чрез 15 дней они погибают от одной пятой смертельной дозы дизентерийного токсина. Антисыворотка усиливает также патогенные действия живых бактерий. Так, мыши заражаются пятой частью смертельной дозы дизентерийных бактерий и те из них, которые получают впрыскивание антисыворотки, погибают. Такие же результаты получаются от одних бактериофагов. Одюруа (Haduroy) впрыскивает кроликам несколько раз фильтрованных стафилококковых бактериофагов. Многие из них падают в весе, кахектизируются и погибают с многочисленными подкожными стафилококковыми абсцессами. Д'Эрелль объясняет эти факты тем, что бактериофаг разрушает токсин и вырабатывает in vitro антитоксин, который затем в организме животных вызывает появление антиантитоксина. Он видел, что долго простоявшие Шига-бактериофаги теряют токсичность (присущую дизентерийным культурам) и даже предохраняют кроликов от действия токсина. Поэтому, по его мнению, антибактериофагная сыворотка за-

ключает антиантитоксин, т. е. парализует антитоксическую способность организма; продолжительная иммунизация бактериофагом производит то же самое, т. е. вызывает выработку антиантитоксина и ведет к беспрепятственному размножению имеющихся в коже стафилококков. С моей точки зрения эти опыты объясняются проще — патогенным действием переходящих в фильтры невидимых бактерий.

Непосредственное отношение к иммунитету имеет нахождение бактериофагов в течении инфекции. Мы остановимся на двух только болезнях — дизентерии и брюшном тифе. Д'Эрелль приводит несколько случаев дизентерии, при которых он ежедневно изолировал бактериофага из испражнений больных и определял его ядовитость (рис. 30). При

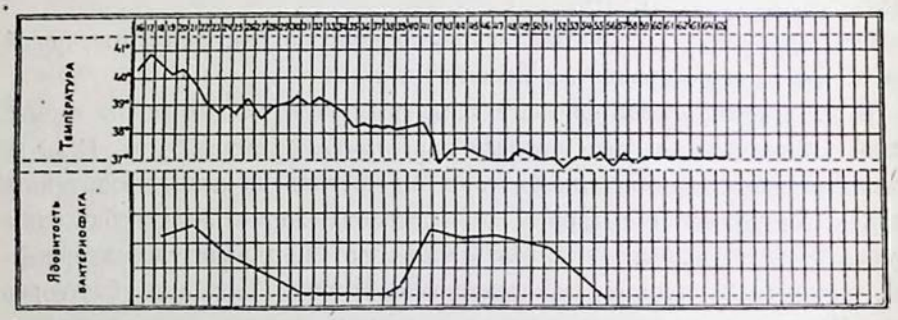


Рис. 30. Брюшной тиф. Падение температуры в связи с усилением ядовитости бактериофагов.

сравнении этой ядовитости с ходом болезни, выражающимся числом и характером испражнений, оказалось, что между этими двумя явлениями существует определенное отношение, а именно, чем деятельнее дизентерийный бактериофаг, тем легче протекает болезнь и тем скорее наступает выздоровление. На основании исследования 51 случая дизентерии д'Эрелль приходит к следующим выводам (l. c., стр. 400, 1926).

1. В случаях выздоровления ядовитость бактериофага начинает обнаруживаться по отношению к кишечной бактерии (bac. coli).

2. Ядовитость затем распространяется на типичную бактерию дизентерии, сохраняющуюся в лаборатории и, поэтому, не имеющую резистентности (по отношению к бактериофагу).

3. Затем она более или менее быстро обнаруживается по отношению к дизентерийной бактерии, выделенной из испражнений данного больного в начале болезни.

4. Во всех случаях колебания вирулентности и колебания сопротивляемости бактерий изменяются параллельно с состоянием больного, и начало улучшения совпадает с моментом, когда вирулентность бактериофага явственно преодолевает сопротивляемость бацилла. В живом

организме бактериофаг действует так же, как в пробирке: полное и окончательное растворение или неполное растворение с отрицательным или положительным результатом пересева.

5. Наконец, в тяжелых и смертельных случаях дизентерии деятельность бактериофага совсем не проявляется или же вызывающие болезнь бактерии приобретают бактериофагоустойчивость.

Таким образом патогенез и патология бациллярной дизентерии управляются двумя противоположно действующими факторами: дизентерийным бациллом — патогенным агентом, бактериофагом — агентом иммунитета.

Брюшной тиф и паратифы обнаруживают аналогичные отношения. Брюшной тиф обстоятельно был изучен в этом направлении Одюруа (Haudüroy), который нашел, что падение температуры следует за обнаружением активного бактериофага в испражнениях. Но брюшной тиф представляет еще ту особенность, что при нем возбудитель может циркулировать также в крови. В виду этого Одюруа изучал соотношение между присутствием тифозной бактерии в крови (обнаруживаемой посевами крови) и содержанием в ней бактериофагов. Он нашел, что при положительных посевах крови бактериофаг в ней отсутствует и обнаруживается при отрицательных посевах. В заключение Одюруа приходит к выводу, что во всех случаях состояние больного точно регистрирует перипетии борьбы, происходящей в организме между бактериофагом и патогенным бациллом.

Таким образом в тифозной (и в паратифозных) инфекции выздоровление вызывается приучением кишечного бактериофага к паразитизму в патогенной бактерии и бактериофагизмом, происходящим вследствие этого in vivo.

Вместе с тем в течение заболевания тифозный бацилл может перейти в фильтрующуюся фазу. Фейгина (Feygin — C. R. de la Soc. de Biolog., т. 92, стр. 1528, 1530, 1925) нашла, что эта фильтрующаяся форма происходит от симбиоза тифозного бацилла с бактериофагом.

Обнаруженное вышеприведенными исследованиями значение бактериофага для течения и исхода инфекций естественно повело к мысли использовать его в терапевтических целях. Лечение бактериофагами было проведено как в опытах на животных, так и при заболеваниях людей. Так, например, Сарджито (Sardjito; см. д'Эрелль, l. c., стр. 476) лечил с успехом бактериофагом дизентерийных кроликов. Приэтом, между прочим, обнаружилось, что бактериофаг способен и in vivo нейтрализовать дизентерийный токсин (см. выше, стр. 163). В Институте Освальдо Круц (Oswaldo Cruz в Рио де-Жанейро, в Бразилии) в широких размерах готовятся вирулентные бактериофаги для лечения

бациллярной дизентерии. Они рассылаются во все части страны и пользуются, повидимому, успехом наравне с антидизентерийной сывороткой. Однако, д'Эрелль полагает, что последняя скорее задерживает выздоровление в виду, как он думает, сывороточных реакций.

Относительно других инфекций — брюшного тифа, паратифов, колибациллоза, стафилококковых поражений — собирается большой материал с мало определенными пока результатами. Последние — как, например, фурункулы, сикоз — лечатся с большим или меньшим успехом местным приложением бактериофагов.

Резюмируя все сделанные до сих пор попытки бактериофагного лечения, д'Эрелль исключает хронические инфекции, при которых, как он думает, существует симбиоз патогенной бактерии с бактериофагом (как в лишае, состоящем из сожительства водорослей со мхом) и которые поэтому не поддаются лечению. Он ставит три непременных условия для бактериофагной терапии: 1) пользоваться бактериофагом с максимальной вирулентностью; 2) избирать способ применения, достигающий соприкосновения бактериофагов с патогенной бактерией, и 3) не делать много впрыскиваний — не более трех (см. выше, опыты Одюруа, стр. 163).

На основании своих исследований д'Эрелль приходит к заключению, что кроме до сих пор изучавшегося эндогенного иммунитета, основанного на гуморальной и целлюлярной реакции организма, следует еще признать существование иного экзогенного иммунитета, вызываемого действием бактериофага, уничтожающего патогенных бактерий.

Помимо громадной литературы о бактериофагах известия о паразитах бактерий появились в последнее время и из другого источника. Так как они основываются на сделанной мною находке своеобразного изменения бактерий под влиянием солей лития, то я вкратце напомню об относящихся сюда фактах (рис. 31 — 38).

Они заключаются в следующем (см. Основы общей бактериологии, стр. 172, 1899). При прибавлении 0,5% — 1% хлористого лития к бульонным разводкам холерной бактерии или 1% — 2% той же соли к агарным через 24 часа наблюдаются главным образом гигантские спириллы. Эти спириллы отличаются своей громадной величиной как в длину, так и в ширину, чрезвычайно частыми завитками спиралей и неравномерной толщиной. Кроме больших спирилл в препаратах можно встретить и другие формы, а именно, шарообразные и нитчатые, которые при увеличении процента лития или при пересевах на литийные среды в разводках становятся преобладающими. Шарообразные или амебовидные формы

обыкновенно получаются на желатине с 1% лития или на агаре с 2%. Они состоят из скопления вещества, сильно красящегося щелочными анилиновыми красками. Вещество это часто равномерно распределено

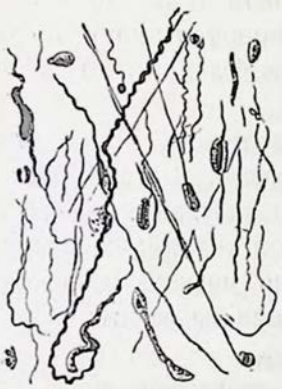


Рис. 31.

Рис. 32.

Рис. 33.

Рис. 34.

Рис. 35.

Рис. 36.

Рис. 37.

Рис. 38.

Рис. 31 — 38. Изменения бактерий под влиянием солей лития.
Рис. 31 — гиганты холеры; рис. 32 — шары холеры; рис. 33 — микромиты холеры; рис. 34 — гиганты — тифозные бактерии; рис. 35 — шары тифа; рис. 36 — микромиты тифа; рис. 37 — ветвистые формы дифтерийной бактерии; рис. 38 — ветвистые формы bac. megatherium.

внутри шаров, так что в них иногда нельзя заметить какого-либо строения. Но при более внимательном рассмотрении многих разводок, заключающих шарообразную холерную бактерию, обнаруживается не-

одинаковость строения шаров. Некоторые шары бледны и не красятся; другие состоят из красящихся и не красящихся частей, причем распределение тех и других очень разнообразно. Иногда содержимое шаров мелкозернисто, и зернышки часто обладают кристаллическим блеском. Случается также наблюдать в шарах полосатость и исчерченность, причем шары кажутся образованными из скопления тончайших нитей: иногда, наконец, попадаются шары, состоящие из более толстых палочек или спирилл.

Между шарами и ранее описанными гигантскими спириллами встречаются самые разнообразные переходные формы. Шары, повидимому, могут образоваться из спирилл как путем набухания одного из участков последних, так и благодаря слиянию и сближению крайне тесных завитков. Наоборот, встречаются и такие препараты, в которых тонкие спириллы представляются растущими из разных частей большого шара.

Существует еще и третья литийная форма — тончайшие нити или микромиты. Микромиты — чрезвычайно тонкие нити, спириллы или палочки, еле заметные в микроскопе, обыкновенно в малом количестве сопутствуют двум предыдущим формам. При этом они или разбросаны свободно по препарату, или же составляют как бы продолжение крупных спиралей или шаров. Последние, как сказано, кажутся иногда образованными из нитей. Также и гигантские спириллы иногда явственно расщепляются на микромиты. Но микромиты могут явиться и преобладающими формами. В таких случаях они обыкновенно образуют войлокообразное сплетение.

Как микромиты, так и шары, получаются при более энергическом действии лития на разводки холерной бактерии, чем то, которое производит гигантские формы. Шары обыкновенно происходят в начале развития разводки, а микромиты позднее.

Интересно было узнать, как относятся к литию другие бактерии. Палочка брюшного тифа дала все те же формы, что и холерная. Хлористый литий вызвал появление у нее ветвистых гигантов, шаров и микромитов. В шарах брюшного тифа удается чрезвычайно отчетливо наблюдать сложение их из мелких палочек. Строение это часто обнаруживается только после продолжительного действия красящего вещества, тогда как менее окрашенные шары той же разводки представляются совершенно однородными.

Многие другие бактерии оказались мало воспримчивыми к действию лития. При малом его проценте они росли совершенно нормальными, а при большем совсем не росли. Изменения форм удавалось в них вызвать, однако, или удлиняя время действия лития, или заменяя хлористый

литий другими солями этого металла, а именно, уксуснокислым или лимоннокислым. Приэтом у палочек дифтерии, синего гноя и b. megatherium я наблюдал появление ветвистых форм, что в то время составляло совершенную новость. Бактеридия сибирской язвы сильно извивалась, отдельные завитки ее сливались и давали начало мелким шарам или коккам (рис. 39). Эти явления, вызываемые культурой бактерий в литийных средах и неоднократно подтвержденные другими исследователями, указывают, по-моему, на глубокие изменения в жизни бактерий. На них можно смотреть, как я указал в одной из позднейших работ (Труды Одесск. Отд. Общ. Охр. Нар. Здр., 1900), как на попытки бактерий к обновлению путем слияния отдельных особей, что явилось бы элементарной формой полового размножения. Подобные же модификации сибиреязвенных бактерий описаны недавно Гаагом и Давидом (Haag, David — C. B. f. Bakt., Orig., m. 104, стр. 222 по 224).

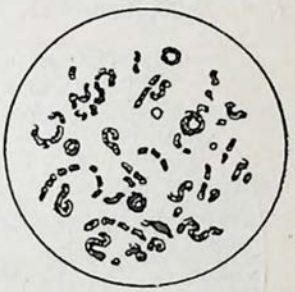


Рис. 39. Завитки бактерий сибирской язвы.

Но с точки зрения современных знаний эти морфологические превращения бактерий обозначают распад их на мельчайшие живые частицы (мицелии д'Эрелля) для перехода в невидимую, фильтрующуюся фазу. Этот вопрос заслуживает дальнейшей проверки, так как мы теперь знакомы с фильтрующимися формами многих бактерий, но не знаем, отчего и как это происходит. Действие же лития демонстрирует нам грандиозные изменения форм бактерий, но нам остается неизвестным значение этих изменений.

Если изучать литийный метаморфоз бактерий не на высушенных препаратах, а при помощи прижизненной окраски (нейтральрот, метиленблау), то можно видеть еще более поразительные образования. Так, холерный вибрион — после двукратной пересадки на однопроцентный литийный агар — представляет картину сплетения различной толщины изогнутых нитей с кое-где разбросанными крупными телами овальной, неправильно шарообразной и палочковидной формы. Пневмококк является в виде крупных колец, заключающих в себе неокрашивающееся кристаллическое вещество и также войлокообразное сплетение нитей. Повидимому, мы имеем пред собою живое вещество, потерявшее какую-либо определенную форму, — в самом его элементарном виде (рис. 40 — 41).

Куну (Kuhn) принадлежит заслуга возобновления изучения действия лития на бактерии. Объектом этого действия он избрал птичьего вибриона (открытого мною vibrio metschnikovii) и исследовал получавшиеся

формы как в живом виде, так и на средах. Его внимание особенно привлекли выше описанные шары или амебы. Он убедился в их жизнедеятельности, выражающейся в способности к самостоятельным движениям и даже к проглатыванию мелких бактерий. Эти живые формы он назвал петтенкофериями, так как увидел в них подтверждение локалистической эпидемиологии Петтенкофера, а именно тот появляющийся в почве «z» по теории этого ученого, который объясняет угасание холерных эпидемий. В последней своей работе (Kl. Woch., т. 6, № 20, стр. 972, 1927) Кун идет еще дальше. Он описывает, как появившиеся в литийных культурах амебы уничтожают других

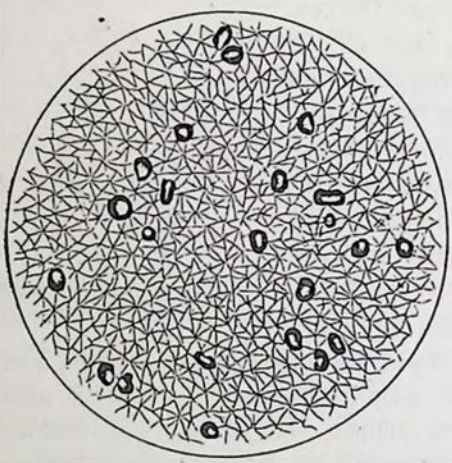


Рис. 40. Прижизненная окраска нейтральротом литийного пневмококка.

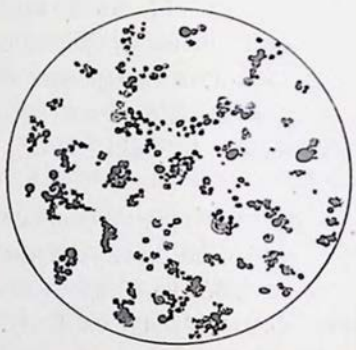


Рис. 41. Bac. proteus x-19, выросший на литии.

бактерий, а именно подсеянных к ним bac. coli. Приэтом амебы распадаются на споры, эти споры проникают внутрь бактерий и уничтожают их совершенно так, как это производят бактериофаги. Если все эти данные правильны, — а Кун указывает, что они уже подтверждены Цигеншпеком и Кохом (Ziegenspeck und Koch), — то в литийных культурах происходит не только зарождение невидимой формы бактерий, как это выше допущено мною, но также превращение ее в живого паразита бактерий, каким — по д'Эреллю — является бактериофаг (работы Куна так и озаглавлены: О паразитах бактерий).

Цигеншпек и Кох сообщают, что они наблюдали, как споры петтенкоферий проникают в бактерии и иногда совершают внутри оболочек последних весь цикл своего развития. Ядро приэтом распадается на восемь зернышек, которые через оболочку бактерий выходят наружу. Кун — на окрашенных препаратах — подтвердил это наблюдение и установил, что колбообразные утолщения в бактерийных нитях вызываются развитием петтенкоферий. Цигеншпек и Кох думают, что эти

зернышки являются уменьшенными образчиками тех форм, которые образуются путем слияний бактерий, которые были раньше описаны Куном под именем форм «воздушных шаров» и которые кончают тем, что превращаются в большие клетки с многочисленными спорами. Цигеншпек и Кох приходят к мысли, высказанной уже Куном, что петтенкоферии очень близки миксомицетам. Подробные сообщения ни их, ни Куна еще не появились, что, разумеется, очень затрудняет суждение об их исследованиях. Нельзя, однако, не указать, что формы, подобные литийным шарам, описаны для многих бактерий Мелоном (Melon — Journ. of Bacter., passim. 1926).

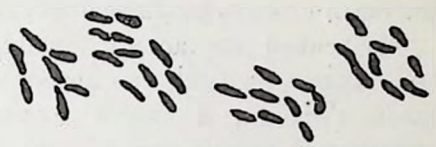


Рис. 42. Bac. mirabilis permiensis.

Этими исследованиями затрагиваются вопросы столь важного значения, что, разумеется, они нуждаются в дальнейшем подтверждении и развитии, прежде чем признать их окончательно установленными.

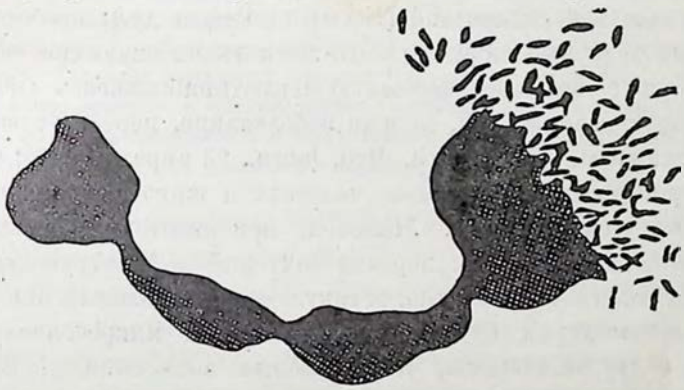


Рис. 43. Bac. mirabilis. Эндогенное размножение внутри зооглейных мешков.

Пока поэтому нельзя не указать и на другое истолкование указанных фактов, имевшееся уже в моей первоначальной работе. Возможно, именно, что находимые внутри шаров спириллы и палочки являются не вследствие пожирания амебами бактерий, а продуктами распада шаров на отдельных бактерий, чем-то в роде эндогенного развития последних. На возможность существования такого способа размножения бактерий указывает недавняя работа Здравосмыслова. На жабрах щуки он нашел бактерию, которую он назвал bac. mirabilis permiensis в виду удивительного цикла ее развития. В искусственных культурах эти бактерии, имеющие форму палочек, скопляются вместе, образуют зоогдею, которая превращается в мешок, внутри которого происходит усиленное размножение, заканчивающееся тем, что мешок

вскрывается и из него вываливается множество отдельных бактерий, имеющих снова форму палочек (рис. 42 и 43). Этот способ размножения, имеющий сходство с наблюдаемыми у миксобактерий Таксера (Taxer), является по-моему дальнейшим развитием и усложнением наблюдаемой у многих бактерий способности выделять слизистое вещество и строить различной формы зооглеи.

Во всяком случае мы думаем, что дальнейшее изучение указанных Купом явлений не может не отразиться и на судьбе бактериофагов д'Эрелля, а вместе с тем и на понимании значения его экзогенного иммунитета.

Что различные патогенные бактерии, проникая в животный организм, претерпевают в нем существенные изменения, известно, и особенно подчеркивается новейшими исследователями. Эти изменения очень разнообразны как по своим размерам, так и по характеру. Так, не агглютинизирующиеся холерные вибрионы, проходя через кишечник человека и вызывая заболевание, начинают агглютинироваться специфической холерной сывороткой (Ермольева и др.); наоборот, агглютинируемые холерные вибрионы после нескольких переходов через кровь голубей теряют свою специфическую агглютинабильность (мои наблюдения); вирус полиомиэлита, вызвав заболевание, перестает распространять инфекцию (Collier, Brit. Med. Journ., 23 апреля 1927); гемолитический стрептококк в организме человека и животных превращается в негемолитического и т. д. Наконец, при некоторых невыясненных обстоятельствах происходит переход бактерий в фильтрующуюся фазу. Заправляет всем этим, вероятно, ретикуло-эндотелиальный аппарат, действуя при этом двумя путями: захватыванием микробов внутрь клеточек, но, с другой стороны, также своими выделениями. Биологические изменения микробов вызываются, скорее всего, этим вторым способом, как можно судить по тому, что трансплантация даже чужеродных кроветворных органов оказывает иммунизирующее влияние (см. стр. 153).

Глава 10.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.

Определение иммунитета. Его виды. Врожденный и приобретенный иммунитет. Видовой иммунитет. Эпидемиологический и экспериментальный иммунитет. Относительность иммунитета. Расовый индивидуальный иммунитет. Приобретенный иммунитет — перенесением болезни или прививкой. Антитела и антигены. Свойства реакции между ними. Неполные и комплексные антигены. Биогенные амины. Роль ретикуло-эндотелиального аппарата. Пассивный иммунитет. Различные виды иммунизации. Механизм приобретения иммунитета. Анафилаксия и аллергия. Гистамин. Аминотерапия. Гормоны, витамины, нервная система по отношению к иммунитету. Условия неспецифические и специфические, создающие восприимчивость. Необходимость рассмотрения иммунитета и иммунизации при отдельных инфекциях в виду их различного характера.

Иммунитетом называется способность организма сопротивляться болезнетворным влияниям. Эта способность изменяется в зависимости от состояния организма и силы болезнетворного влияния. Особенное значение имеет иммунитет по отношению к патогенным микробам.

Различается естественный или врожденный иммунитет и иммунитет приобретенный. Естественный иммунитет бывает видовой; так человек невосприимчив к перипневмонии и чуме рогатого скота, а животные невосприимчивы к болезням человека, например, к гонорреи и к кори. Но хотя очень многие заразные болезни исключительно свойственны человеку, и при естественных условиях животные не болеют ими, но искусственно удается вызвать у них соответственное заболевание. Так, например, различные грызуны (кролики, свинки, мыши) самостоятельно не заболевают сибирской язвой, прививкою же у них вызывается заболевание, к которому они очень восприимчивы. Холерный вибрион ведет к эпидемиям только среди людей. Искусственно же можно получить сходное с человеческой холерой заболевание у различных животных. Таким образом следует различать эпидемиологический и экспериментальный иммунитет. Все животные обладают по отношению к сифилису и к большинству человеческих болезней эпидемиологическим им-

мунитетом. Но экспериментального иммунитета нет у обезьян и у кроликов, у которых можно вызвать заражение сифилитическими продуктами. Эпидемиологически все животные и человек невосприимчивы к сапрофитам — неболезнетворным микробам, размножающимся только в неживых веществах. Но экспериментально можно придать им ядовитость, так что сенная (bac. subtilis) и картофельная (bac. mesentericus) бактерии вызовут смертельное заболевание у животных. Это снова указывает, что иммунитет есть величина относительная, зависящая не только от свойств животного организма, но и от способной видоизменяться ядовитости микробов. Целый ряд микробов занимают промежуточное положение между сапрофитными и патогенными. Они паразитируют на коже, слизистых оболочках, в кишечнике, в выделениях человека и животных, не вызывая обыкновенно никаких вредных последствий. Таковы бактерия синего гноя, кишечная бактерия, тетрагенус, стафилококки и стрептококки. Но эти же микробы при различных условиях, понижающих иммунитет, становятся возбудителями тяжелых, иногда смертельных инфекций. Иммунитет бывает расовый. Алжирские овцы менее восприимчивы к сибирской язве, чем французские. Негры чаще заболевают пневмонией и туберкулезом, чем белые, и реже желтой лихорадкой и малярией. В большинстве случаев подобный расовый иммунитет является не естественным или врожденным, а приобретенным, вследствие незаметного перенесения в детстве соответственной болезни. Существует также индивидуальный иммунитет, так как не все заболевают даже при самой распространенной эпидемии. Колебания в восприимчивости зависят от возраста, от состояния питания, от сопутствующих или предшествовавших болезней.

Особенное значение для изучения иммунитета имеет тот факт, что он может быть приобретен или создан. Этот приобретенный иммунитет бывает активным или пассивным. Активный иммунитет является в результате перенесенной болезни или может быть вызван искусственно посредством вакцинации.

Многие инфекции (острые сыпи, тиф) оставляют после себя длительный и прочный иммунитет. В других такой иммунитет после перенесения болезни неизвестен (бешенство), но может быть вызван прививкой.

Приобретенный иммунитет сопровождается появлением в сыворотке крови антител—веществ, способных соединяться с микробом или его продуктами. Изучение этой способности животного организма вырабатывать антитела показало, что она принадлежит к основным биологическим свойствам организма и проявляется не только по отношению к микробам, но и ко многим другим ядовитым и безвредным продуктам, получившим название антигенов (см. стр. 35).

Реакция между антигеном и антителом может представляться в различных видах — в форме бактериолиза, агглютинации, преципитации, поглощения алексина, обезвреженья токсина, опсонизации. Но она имеет два существенных и постоянных признака: она состоит в соединении антитела с антигеном и обладает чрезвычайной специфичностью. Соединение это происходит по законам адсорпции. Специфичность его зависит от того, что антитело происходит из антигена. Антигены принадлежат к двум классам веществ — протеинам и биогенным аминам. Различные иные вещества могут стать антигенами, вступив в соединение с коллоидами, т. е. войдя активной частицей в состав коллоидной миелли (см. стр. 65).

Специфичность реакции, вызываемой протеинами, зависит не от всей молекулы, а от некоторых ее составных частей. Присоединением к протеинам известных радикалов или даже молекул может быть изменена их специфичность. Некоторые вещества (гаптены), неспособные вызывать появление антител, приобретают эту способность соединяясь с протеинами. Но антитела, появляющиеся от действия подобных комплексных антигенов, специфически реагируют не с протеинами, а с присоединенной к ним молекулой неполного антигена. Оказывается, таким образом, что два основных свойства антигенов — способность вызывать образование антител и способность реагировать с антителами — не всегда совпадают и что неполные небелковые антигены не ведут к появлению антител, но специфически реагируют с ними.

Биогенные амины, типичным представителем которых является летучая холерная вакцина, обладают, повидимому, обратными свойствами Они вызывают появление антител, а именно превентивной способности сыворотки вакцинированного ими животного, а также антитела, дающего реакцию фиксации алексина, но не ведут к выработке агглютининов, преципитинов и бактериолизинов.

Выработка антител происходит в ретикуло-эндотелиальном аппарате как внутренних органов, так и места вхождения антигена. Приэтом деятельное участие принимает фагоцитоз — поглощение организованных и неорганизованных протеинов различными клеточками активной мезенхимы. Биогенные же амины вступают в химическое соединение с протоплазмой ретикуло-эндотелия. Появление антител в крови есть результат внутреннего выделения ретикуло-эндотелиального аппарата. Специфичность их зависит, как сказано, от происхождения из антигенов. Состоят ли они из продуктов разложения антигенов или, наоборот, из соединения антигенов с какими-либо иными веществами, пока остается невыясненным, также как и химический процесс, ведущий к их образованию.

Пассивный иммунитет достигается введением заключающей антитела сыворотки в организм восприимчивого животного. На нем основано сывороточное лечение, благотворное при дифтерии и других инфекциях.

Всякая заразная болезнь, кончающаяся выздоровлением, представляет собою процесс перехода организма от состояния восприимчивости к иммунитету, является процессом иммунизации. Поэтому иммунитет после перенесенной инфекции послужил первым образцом для искусственной иммунизации. Он появляется также после легких, абортивных заболеваний. Первые искусственные иммунизации и были подобными абортивными заболеваниями, встреченными в природе Дженнером, экспериментально вызванными Пастером. С течением времени оказалось, что для выработки иммунитета нет необходимости в вызывании всех явлений инфекции, нет надобности даже в размножении патогенного микроба в организме. Во многих случаях иммунитет к инфекции получается после внесения даже мертвого микроба или его продуктов, вызывающих отравление организма. Долгое время предполагалось, что микробная интоксикация необходима для создания иммунитета. Но затем выяснилось, что иммунитет приобретается также после введения в организм продуктов, не вызывающих видимых явлений отравления (реакции). Среди этих продуктов были выделяемы те, которые играют существенную роль в выработке иммунитета и эти иммунизирующие вещества обычно считались протеинами, хотя уже давно доказано, что они несравненно проще и относятся к биогенным аминам.

Таким образом сложный процесс выработки иммунитета путем перенесения заразной болезни сведен в настоящее время к внесению в организм — энтеральным или парэнтеральным путем — кристаллического вещества, сходного с обычными лекарствами.

Но это упрощение имеет главным образом теоретическое значение, так как пока достигнуто только по отношению к немногим инфекциям. На практике же приходится, как мы увидим во второй части, испытывать и применять все процессы иммунизации, последовательно открытые при изучении иммунитета, начиная с воспроизведения абортивной болезни.

Изучение протекания инфекции — от восприимчивости до установления иммунитета — представляет тот интерес, что дает яркую картину механизма возникновения иммунитета. Характерные черты этой картины: незаметное начало — скрытый период инкубации; более или менее бурная реакция — местная и общая; изменения в состоянии кожи и внутренних органов, несколько различающиеся в зависимости от вида животного и от свойств патогенного микроба и наконец, более

или менее быстрое и полное исчезновение явлений отравления и возвращение к нормальному состоянию. Все это указывает на типичный процесс в организме и на изменения в нем, происходящие в течение инфекции. Эта типичная картина может быть воспроизведена — без всякой инфекции — путем анафилактического шока. Анафилаксия, вследствие этого, входит, как составная часть, в учение об иммунитете. указывая ту перемену в организме — аллергию, которая наступает при возникновении иммунитета. Анафилаксия вызывается парэнтеральным введением протеинов, которое ведет к их разрушению с выделением гистами на — ядовитого биогенного амина, участием которого объясняются явления местной (воспаление), общей и очаговой реакции. Под его влиянием происходит, вероятно, и то потрясение (ictus immunisatorius), которое так важно для выделения антител ретикуло-эндотелиальным аппаратом. Возникновением гистамина и провокацией им антител может быть также объяснено действие протеино- и бактериотерапии на некоторые инфекции. Не менее мощное влияние солей металлов еще ждет своего толкования, хотя, быть может, относится сюда же.

Но гистамин есть вещество чрезвычайно ядовитое. Возникает поэтому вопрос: не может ли он быть заменен другими биогенными аминами, более безвредными, но также действующими на внутреннюю секрецию ретикуло-эндотелиального аппарата? Такая «аминотерапия», соприкасающаяся с фармакологией алкалоидов, но извлекающая свои средства из мира бактерий, находится пока только в зародыше. Изучение гистамина входит также в эндокринологию, так как это вещество принадлежит к гормонам, будучи нормальным продуктом некоторых органов. Иные гормоны имеют также, вероятно, значение для иммунитета, но это значение еще недостаточно изучено и только намечается в связи с учением о конституциях, как, например, в работах о туберкулезе (Туберкулез и борьба с ним, стр. 49, Москва, 1926).

Отношение иммунитета к другому недавнему приобретению науки — к учению о витаминах — также еще не изучено, хотя мы знаем роль неполного питания в возникновении эпидемий сыпного тифа, в повышении смертности от туберкулеза, в ослаблении иммунитета при оспе. Экспериментально же давно указано на значение голодания для уничтожения невосприимчивости к сибирской язве. Имеются еще указания на роль витаминов в возникновении злокачественных опухолей.

Нервная система, заправляющая всеми функциями организма, несомненно также влияет на иммунитет. Некоторыми учеными ей даже приписывается прямое участие в возникновении антител, образующихся, будто бы, путем рефлекса. Хотя это крайнее мнение пока не

подтверждается, но все явления реакции при инфекции совершаются посредством импульсов со стороны автономной системы и ее гормонов (адреналина, гистамина). Интересно также влияние нервной системы на рост опухолей. Отравления уничтожают иммунитет, действуя через нервную систему. Исследованиями Сперанского (Brit. Med. Journ. 23 октября 1927 и Ann. Past., № 10, стр. 1063, 1927 г.) обнаруживается значительно большее участие нервной системы в инфекционном процессе. Найдя удобный способ для преодоления барьера, не пропускающего токсины и антитоксины к центральной нервной системе, а именно, способ выкачивания и накачивания спинномозговой жидкости, Сперанский с успехом применил его к иммунизации и лечению различных экспериментальных и клинических инфекций. При этом оказалось, что иногда детоксикация центральной нервной системы влечет за собою купирование местного процесса: исчезновение коревой сыпи, разрешение пневмонии. Эти опыты указывают на непосредственное влияние нервной системы на местные поражения.

Итак, следовательно, иммунитет является в результате следов, оставляемых в организме всякими испытанными им воздействиями. Рассматриваемые с различных точек зрения, эти следы могут называться памятью, привычкой, условными рефлексами, антителами. Являются ли последние веществами, свойствами или состоянием, нельзя решить, пока так мало выяснена их природа. Специфичность антител зависит от того, что в них заключается остаток антигена и такое толкование хорошо согласуется с коллоидальной схемой Дюкло, по которой коллоидальные мицеллы содержат — в качестве активной частицы — следы вещества, участвовавшего в их образовании. Изложенная теория, как кажется, совмещает физическое и химическое толкование иммунитета.

В учение об иммунитете, кроме исследования иммунизации, входит также рассмотрение и противоположных влияний, создающих предрасположение или восприимчивость. Эти влияния менее обращают на себя внимание, так как, в большинстве случаев, они не специфические. Иммунитет исчезает или понижается, и предрасположение создается обыкновенно всеми различными условиями, нарушающими нормальное состояние организма. Таково влияние голода и недостаточного питания, чрезмерного утомления, горя и душевных потрясений, сопутствующих или предшествующих болезней, сильного охлаждения или перегревания тела, отравлений. Все известные в патологии вредные агенты могут служить к созданию восприимчивости к инфекции. Иначе говоря, все то, что понижает общую сопротивляемость организма по отношению к различным вредным влияниям, увеличивает также вос-

приимчивость к заразе. Но кроме этих общих неспецифических воздействий в некоторых случаях обнаруживаются иные специфические влияния. Так, например, замечательно несоответствие между общей сопротивляемостью человеческого организма всем вредным влияниям, выражающейся распределением смертности по возрастам, и возрастною смертностью от туберкулеза. Это несоответствие, резко обнаруживающееся для возрастов от 10 до 20 лет, указывает на специальное неблагоприятное влияние полового созревания на туберкулез. Известны, затем некоторые продукты бактерий, создающие восприимчивость к ним самим или к другим бактериям. Все эти предрасполагающие моменты имеют кроме теоретического и практическое значение — для борьбы с различными инфекциями.

Общие положения, относящиеся к иммунитету и к иммунизации, претерпевают различные изменения и дополнения в приложении к отдельным инфекциям. Борьба организма с каждым микробом представляет свои интересные особенности, вырабатываемый иммунитет имеет неодинаковые свойства, и способы его достижения, т. е. иммунизация, различна в отдельных инфекциях. Эти неодинаковые методы иммунизации и различные свойства иммунитета мы рассмотрим во второй специальной части. Мы будем притом обращать преимущественное внимание на такие болезни, которые представляют значительные уклонения от общих принципов, изложенных в первой части.

В конце этого рассмотрения отдельных инфекций будет представлена сводка их особенностей вместе с попыткой их толкования.

ЧАСТЬ ВТОРАЯ

ИММУНОЛОГИЯ НЕКОТОРЫХ ИНФЕКЦИЙ

Глава 11.

ОСПА.

Оспа вызывается фильтрующимся вирусом. Общие свойства фильтрующихся вирусов. Они невидимы и не растут в искусственных питательных средах за исключением вируса перипневмонии. Они проходят через фильтры, не пропускающие обыкновенных бактерий. Фильтрующаяся фаза последних. Клеточные включения. Отношение к глицерину. Отличительные свойства оспенного микроба. Зернышки Пашена. Тканевые культуры вакцины. Окисляемость в глицерине. Сохраняющее действие желатины. Стойкость сухого вируса. Мутации оспенного вируса. Оспа коров, овец, поросят. Молочная оспа, аластрим. Отношение аластрима к оспе и к вакцине. Неврovакцина. Ее свойства. Вызываемый ею иммунитет. Вакцина семенных желез. Вакцинальный энцефалит. Его распространение и причина. Отношение его к генерализованной вакцине. Замедление выработки вакцинального иммунитета. Вакцина у негров. Рецидивы при оспе. Затяжная вакцина. Патолого-анатомический процесс при образовании оспин — грануломы ретикуло-эндотелиальной системы. Различные способы вакцинации. Механизм оспенного иммунитета. Местный и общий иммунитет. Антитела в сыворотке. Вирулицидность ее. Гипериммунизация. Неспецифические влияния, повышающие вирулицидность. Зависимость иммунитета от вирулицидности крови. Преимущественная выработка антител в местах проникновения вируса. Различная стойкость вирулицидности. Способы штандартизации вакцины. Новый метод приготовления детрита.

Оспа (подробности и литературу см. в моей книге — Оспопрививание, 2-е изд., Госиздат, 1924) принадлежит к особому классу инфекций, которые имеют много общего между собою и до сих пор объединяются под именем болезней с невидимыми возбудителями или, как в последнее время принято говорить, с фильтрующимися вирусами. Эти общие между ними черты следующие: микробы, вызывающие эти инфекции, до сих пор с точностью не установлены: в отличие от того, что известно для других заразных болезней, фильтрующиеся вирусы слишком мелки для увеличений наших микроскопов и — за одним исключением — не растут в наших питательных средах. Единственное исключение касается микроба, вызывающего повальное воспаление (перипневмонию) рогатого скота (см. часть I, стр. 21). В институте Пастера он был получен в чистой культуре, но и здесь остается настолько мелким, что положение его в системе микробов не может быть определено. Только в послед-

нее время Барнарду (Barnardt — см. дальше главу о раке) удалось проследить историю его развития, которая, однако, остается загадочной.

Затем, микробы болезней с фильтрующимися вирусами настолько малы, что проходят через фильтры из каолина (Шамберлана) и инфузорневой земли (Беркефельда), задерживающие обыкновенных бактерий. Однако, это отличие фильтрующихся вирусов от других микробов значительно сглажено за последнее время установлением способности целого ряда патогенных бактерий (туберкулеза, брюшного тифа и т. д.) проходить через такие фильтры. Возникло мнение (см. Гамалея — Профилактическая Медицина, № 7, 1925 и Журнал Микробиологии, т. III, вып. I, 1926), что большинству бактерий присуща такая способность превращения в фильтрующуюся фазу, выражающуюся в явлениях бактериофагии (см. часть I, стр. 161). Возможно, что такая способность имеется и у некоторых клеток животного организма. Так, куриная саркома Пейтон Рауса (Peyton Rous), мышиная карцинома в опытах Джая (Gye) и крысиная саркома у Роды Эрдман (Rhoda Erdmann) способна передаваться фильтратами этих тканей (см. главу о раке). Между тем некоторые ученые находили в фильтрате куриной саркомы мельчайшие клеточки, которыми и объясняют их прививаемость.

Рис. 44. Тельца Гуарниери в эпителии роговицы кролика.

Дальнейшая общая черта многих из фильтрующихся вирусов состоит в том, что в причиняемых ими поражениях находят типичные включения в клеточках. Так, микроб оспы — при всех своих различных мутациях, о которых речь впереди, — вызывает появление в клеточках поражаемого эпителия особых образований, называемых, по имени открывшего их ученого, тельцами Гуарниери (Guarnieri) (рис. 44). Характерные включения найдены также при бешенстве, при чуме кур, желтухе шелковичных червей и многих других инфекциях. Но этот признак свойствен далеко не всем фильтрующимся вирусам.

Многие из них отличаются значительной устойчивостью по отношению к действию глицерина, обычно быстро убивающего обыкновенных бактерий. Поэтому помещение болезненных продуктов этих вирусов в глицерин является средством не только сохранения их, но и очищения от посторонних бактерий. Здесь, однако, имеется исклю-

чение: вирус сыпного тифа, принадлежащий к фильтрующимся, отличается (как я нашел) чрезвычайной неустойчивостью по отношению к глицерину, который быстро убивает его даже в 20% разведении.

Микроб оспы принадлежит, как сказано, к фильтрующимся. Но у него имеются свои отличительные признаки. Прежде всего, быть может, он не совсем невидим. Пашен (Paschen) нашел в прозрачном содержимом вариолозных и вакцинных оспин большое количество чрезвычайно мелких зернышек, обнаруживающих как-будто признаки деления. Он считает эти зернышки, известные под именем телец Пашена, возбудителями инфекции. Его наблюдения подтверждены Гинсом (Gins), который находил их в глотке оспенных больных, и Морозовым, который считает, что число их возрастает параллельно ядовитости вакцины. Свойства этих телец не вполне совпадают с теми, которые найдены были Мак Коллумом и Оппенгеймером (Mac Collum and Oppenheimer) при дифференциальном центрифугировании, которым они очищали детрит от посторонних примесей; но возможно, что эти отличия вызваны различной методикой исследования.

Оспенный микроб может культивироваться в тканях in vitro. Но и в этих случаях он строго локализируется в растущих клеточках и не переходит в окружающую среду.

Оспенный микроб постепенно разрушается глицерином — более или менее быстро — в зависимости от теплоты: при температурах ниже нуля он сохраняется годами, а в термостате при 37° погибает в одни или двое суток. Эта гибель зависит, повидимому, от окисления. Смешение детрита с желатиной, как предложено Скарпелини (Scarpellini) и как подтверждено Дженнеровским Институтом (Ленингр. Мед. журн., № 7, стр. 40, 1926) делает его теплоустойчивым. В сухом же состоянии микроб оспы чрезвычайно стоек. Известны случаи сохранения им годами своей заразительности.

Замечательная особенность оспенного микроба — его способность к видоизменению своих патогенных свойств, которые — по своей быстроте и частой необратимости — напоминают мутации де Фриза (de Vries).

Так, оспа, тяжелая человеческая болезнь, заражая коров, что прежде — при значительном ее распространении — случалось гораздо чаще, чем теперь, вызывает у них вакцину или коупокс (cow-pox), которая значительно от нее отличается. А именно человеческая оспа распространяется по всему телу, выражаясь высыпанием более или менее многочисленных пузырьков по всей коже и нередко на слизистых оболочках. Вакцина же ограничивается поражением только зараженных участков. Оспа передается и на расстоянии — через воздух

(летучий контагий). Вакцина заражает только при непосредственном соприкосновении (например, рук дояльщиц с больными сосками коров). Оспа сопровождается тяжелым общим расстройством здоровья, нередко ведущим к смерти (в среднем, около 20%). При вакцине у коров отмечается только легкое повышение температуры и сокращение количества удоя. Это ослабление ядовитости (аттенуация) оспенного микроба, происшедшее на коровах, отличается еще тем, что оно является окончательным и не изменяется при переносе с коров на других животных и на человека. На этом-то окончательном ослаблении и основано благодетельное значение Дженнеровских прививок, предохраняющих безвредной вакциной от заболевания тяжелой оспой. Но такое коренное видоизменение вируса долгое время поддерживало взгляд французской школы — с Шово (Chauveau) во главе, — по которому возбудители оспы и вакцины считались различными микробами. В пользу этого взгляда говорила также и трудность непосредственной прививки оспы корове. Но другие животные, а именно кролики являются гораздо более удобными объектами для доказательства мутации, и в настоящее время не подлежит сомнению, что оспа и вакцина вызываются одним и тем же микробом.

Выдающаяся способность оспенного микроба к модификациям проявляется и на многих других примерах. Так, у овец существует болезнь — овечья оспа. Она во многом напоминает человеческую, отличаясь общим высыпанием и высокой смертностью. Она не передается другим животным, кроме коз, ни человеку. Экспериментальный перенос также обыкновенно бывает неудачным, хотя и имелись единичные указания на заражение человека от овец. В настоящее время доказано, что и оспа овец вызывается тем же оспенным микробом, приспособившимся специально к их организму. Удалось, с одной стороны, получить вакцину из овечьей оспы [Шомье — (Chaumier)], а с другой, предохранять овец от их оспы вакциной (Gins). Существует еще тяжелая оспа поросят (hog-pox), известная уже Дженнеру; она еще мало изучена, но едва ли можно сомневаться в ее этиологии. У обезьян также наблюдалась смертельная оспа со всеми признаками человеческого заболевания. Что же касается так называемой куриной оспы, то, несмотря на значительную аналогию, свести ее возбудителя к тому же оспенному микробу пока не удается вследствие, быть может, слишком далеко зашедшей мутации.

Но и на наших, так сказать, глазах происходят модификации оспенного микроба. В последнее время обратили на себя особенное внимание три следующих явления: аластрим, неврвакцина и вакцинальный энцефалит. Мы поэтому ознакомимся с ними несколько подробнее.

Европейские эпидемии оспы в различные времена бывали различной силы и смертности. Кроме того, в различных местностях других стран света описывались под разными именами — молочная оспа, санага и самоа-оспа, аластрим — аналогичные заболевания, отличавшиеся, однако, обыкновенно крайне легким течением и незначительными поражениями. В Соединенных Штатах Северной Америки также последние десять лет получила широкое распространение очень легкая форма оспы со смертностью в 1 — 2%. Правда, в последнее время отмечается повышение смертельности этой оспы, а некоторые города показали жестокие эпидемии с необычайно высокой смертностью; так в Детройт (Мичиган) с 1 сентября 1923 по 15 марта 1924 года было 710 заболеваний и 4 смерти, а с 16 марта по 1 июня 1924 года — 795 и 105 смертей. Притом оставалось невыясненным, существуют ли в Соединенных Штатах одновременно две эпидемические формы — легкая и тяжелая, или же ослабленный вирус повышается внезапно в своей вирулентности. Как будет указано дальше, подобное усиление ядовитости констатировано даже и для вакцины.

Затем легкая эпидемия оспы появилась также в Англии, в Швейцарии и Португалии, причем оказалась по своей клинической форме тождественной с болезнью, которая известна в Бразилии и на Азорских островах под именем аластрим или молочная оспа. Эта болезнь отличается своей чрезвычайной легкостью во всех отношениях. Смертности от нее, в сущности, не бывает. Вслед за довольно бурным началом после двухдневной лихорадки появляется неглубокая и необширная высыпь в виде шариков, лихорадка окончательно исчезает, пузырьки с молочным содержимым (milk-pox) и без пупка быстро подсыхают, не оставляя рубцов, а только лиловые, затем бледнеющие пятна. Сначала эту болезнь считали отличной от оспы. Оказывается, однако, что она была известна уже Дженнеру (см. Jorge — Off. Intern. d'Hygiène Publique, т. 19, вып. 1, стр. 56, 1927), который сообщает, что наблюдал в течение года чрезвычайно легкую эпидемию оспы, никогда не бывавшей сильной и с ничтожной смертностью. Он считал ее разновидностью оспы и с этим мнением приходится согласиться также относительно аластрима. Блаксаллю (Blaxall) удалось, усиливши аластрим, вызвать у теленка типичный cow-pox. По отношению к перекрестному иммунитету между аластримом и вакциной существуют противоречивые наблюдения. В общем вакцина предохраняет от аластрима, но бывают и исключения. Гордон (Gordon) и Иорге (Jorge, l. c.) склоняются к тому мнению, что следует различать патогенную и вакцинальную способность микроба и что последняя может быть выражена в более или менее сильной степени. Во всяком случае,

существование аластрима еще раз подтверждает склонность оспенного микроба к модификациям.

Эта же склонность использована созданием так называемой невровакцины Левадити, Гарвье и Николо (Levaditi et Nicolau —Ann. Past., т. 37, № 1, стр. 1, 1923). Я в свое время наблюдал локализацию вакцины в мозгу коров; затем, А. Мари (A. Marie) нашел, что интрацеребральная прививка вакцины убивает кроликов в 4 — 5 дней. Левадити с сотрудниками применили для внутримозгового заражения вакцину, предварительно — по способу Анзеваля (Hanseval)—проведенную через семенные железы кролика. При помощи материала, взятого на второй и третий день из вакцинального орхита, они убивали кроликов на четвертый до шестого дня. После 200 переходов через кроликов они получили модификацию вакцины с особыми свойствами, резко отличающими ее от обыкновенной вакцины (дермовакцина).

Невровакцина не заключает посторонних микробов. Она прививается на кожу людям хуже, чем обыкновенная: дает только 60 — 70% положительных результатов при вакцинации и 40 — 50% при ревакцинации. Шомье, кроме того, передавал мне, что она нередко — по его и Герена (Guérin) наблюдениям — вызывает некрозы. Слабую прививаемость людям я могу подтвердить на основании наблюдений Женперовского Института. Но кролику она не только прививается при всяком способе введения, но кроме того всегда генерализуется в том смысле, что, если убить животное, то можно ее обнаружить во всех органах эктодермального происхождения: коже, роговице, молочной железе, слизистой рта, центральной нервной системы и, кроме того, в легких, часто в печени, в надпочечниках и, особенно, в семенных железах, яичниках и даже в оплодотворенном яйце. Напротив, в мезодермальных тканях — в крови, в селезенке, в костном мозгу, в мышцах, в почках, в лимфатических железах — она не локализуется. Она прививается в мозг в миллионных разведениях. Невровакцина менее стойка, чем дермовакцина, и легче погибает от нагревания, желчи и других вредных воздействий.

Левадити и Николо изучали условия, благоприятствующие локализации вакцины, и нашли, что они заключаются в тех влияниях, которые вызывали усиленное размножение клеточек. Повидимому, в стадиях кариокинеза клеточки более доступны внутриядерному заражению оспенным микробом. Это согласуется с высыпанием пустул на эпилированной коже (опыт Кальметта и Герена с внутривенным впрыскиванием обыкновенной вакцины), на поцарапанной роговице — с более легким поражением мозга, раздраженного впрыскиванием физиологического раствора, с элективной локализацией в по-

ловых железах, с обильным развитием в раковых опухолях мышей. Все это, однако, равным образом относится и к обыкновенной вакцине. Кроме того, она, по моим опытам, сильнее развивается на коже кролика, раздраженной смазыванием дегтя.

Интересны исследования французских ученых об иммунитете.

Дермовакцина и невровакцина взаимно вакцинируют одна от другой.

Иммунитет при невровакцине не остается долгое время локализованным, как при дермовакцине, на коже или роговице (см. дальше), а сразу приобретается всеми восприимчивыми тканями: кролик, вакцинированный через кожу, иммунен и к заражению в мозг или на роговицу и наоборот. В сделавшихся таким образом иммунных тканях введенный оспенный вирус очень быстро уничтожается — через два часа, например, после его введения в мозг уже не находят его следов. Приэтом гистологически не обнаруживается никаких изменений в тканях. При неполном же иммунитете замечается размножение клеточек, за которым, однако, не следует их дегенаративных изменений, как бывает у неимунных животных. Только при прививке в мозг замечается у вакцинированных развитие менингита с мононуклеарами, тогда как у восприимчивых кариокинезу и дегенерации предшествует полинуклеарный диапедез.

Эти факты генерализации иммунитета снова доказывают, что внесенный в организм вирус быстро разносится по всем тканям. Левадити и Николо думают, что этот перенос вируса совершается при помощи лейкоцитов. Как это установлено и для дермовакцины, для создания иммунитета нет необходимости в развитии поражения на месте прививки. Левадити и Николо отрезывали привитое ухо кролика на третий день по прививке и все-таки вызывали иммунитет.

Этот иммунитет основан на способности невосприимчивых тканей уничтожать оспенный вирус: смешивая последний с иммунным мозгом, получают вирулицидный эфект — такая смесь не вызывает никаких явлений при прививке, тогда как смесь вируса с нормальным мозгом действует как неослабленный вирус. Значение вирулицидности сыворотки является второстепенным. Так, у Левадити и Николо были кролики, чрезвычайно невосприимчивые к мозговому заражению, при незначительной вирулицидности их сыворотки.

Таким образом, по их мнению оспенный иммунитет не зависит ни от антител сыворотки крови, ни от фагоцитов: он слагается из местных иммунитетов отдельных тканей, приобретающих способность самостоятельно, независимо от остального организма, убивать оспенный вирус. Такой иммунитет, по мнению цитируемых французских ученых, характеризует инфекции, вызываемые невротропными фильтрующи-

мися вирусами, каковы герпес, энцефалит, полиомиэлит, бешенство и оспа. В противоположность этому, при бактериальных инфекциях, локализующихся в мезодермальных тканях (кровь, селезенка, костный мозг), иммунитет основан на антителах и фагоцитозе.

Приобретенная клеточками тканей невосприимчивость передается ими по наследству своим потомкам. Но при этой передаче она слабеет, и этим Левадити и Николо объясняют большую или меньшую продолжительность иммунитета в зависимости от скорости размножения клеточек. Так, иммунитет кожи утрачивается раньше иммунитета мозга.

Кроме того, всякие факторы, вызывающие усиленное размножение клеточек, способны уничтожить иммунитет тем скорее, чем более быструю пролиферацию они причиняют. Это доказывается влиянием ассоциации ультравирусов (вакцина с заразной эпителиомой) и культурой вакцины в эпителиальных опухолях. В том и другом случае приобретенный вакцинацией иммунитет быстро утрачивается.

Как видно из предыдущего, Левадити и Николо проводят резкое отличие между невро-и дермовакциной. Они говорят: «Приспособление ультравирусов (принадлежащих к группе невротропных эктодермозов) к клеточной системе иной, чем та, к которой он раньше приучен, придает ему новые приобретаемые им свойства. Эти свойства стойки».

Проверочные исследования [например, Жорж Блан и Коминопетрос (Georges Blanc et Cominopetros), C. R. de la Soc. de Biolog., 31/IV, 1923] показали, что Левадити и Николо слишком преувеличили отличия нервной вакцины от обыкновенной (см. Гамалея, l. c., стр. 67), которые, тем не менее, заслуживают внимания.

Уже упомянутый метод Анзеваля прививки вакцины в семенные железы, примененный Ногуши (Noguchi) для очистки вакцины от посторонних микробов, позволил Гаху получить новую разновидность вакцины, приспособленную к семенным железам. Она также отличается от обыкновенной некоторыми интересными особенностями — большой вирулентностью и способностью вызывать некрозы.

Проведя вакцину пассажами в семенные железы через 37 кроликов, Гах получил значительное усиление ее ядовитости, приводившее к генерализации и смерти кроликов. При одновременной прививке этой вакцины в семенную железу и на кожу на последней появлялась — вместо пустулезной — геморрагическая высыпь, напоминавшая purpura variolosa человека. Эта усиленная вирулентность сохранялась (в течение пяти месяцев) и при пассажах через телят (Hach — Zeitschr. f. Hygiene, т. 104, стр. 569, 1925).

С этим вопросом о приспособлении микробов к отдельным тканям животного организма мы еще встретимся в главе о стрептококках.

Большое внимание привлечено в последнее время случаями развития энцефалита, иногда смертельного, вслед за оспопрививанием.

Ассептично произведенная вакцинация, обыкновенно, является, как известно, совершенно невинным вмешательством, вызывающим только местный процесс, непродолжительную лихорадку с кратковременным легким недомоганием. Поэтому, когда в последние годы стали вдруг проявляться описания случаев развития — обыкновенно на 10—12 день после оспопрививания — явлений энцефалита, то это вызвало большое недоумение и смущение. Вопрос о причинах этого энцефалита представлялся тем более грозным, что ежегодно вакцинируются многие миллионы людей. Понятно также, что опасение вызвать напрасную тревогу среди множества вакцинированных заставляло соблюдать большую осторожность с сообщением о таких случаях. Вследствие этого произошло, что хотя в разных местах (в Англии, в Швейцарии, в Чехо-Словакии) наблюдались заболевания вакцинальным энцефалитом, но взаимного осведомления не было. Только благодаря меморандуму, посланному Секцией гигиены Лиги наций отдельным правительствам, стало возможным собрать разрозненные сведения. В меморандуме вкратце указывались симптомы и поражения заболевания и желательные при этом исследования цереброспинальной жидкости при жизни и меры на вскрытиях с экспериментальной прививкой животных (Jorge, l. c., стр. 42 и след.).

До сих пор нельзя с полной уверенностью высказаться об условиях, вызывающих энцефалит. Можно только утверждать, что его нельзя приписывать ни погрешностям в течение прививок, ни особым свойствам детрита. Тот же детрит, который оказался безвредным в громадном большинстве прививок, в крайне редких исключительных случаях вызывает энцефалит. До сих пор известны следующие случаи.

	Число случаев.	Годы:
Англия	62	1922—1924
Голландия	36	1924—1925
Швейцария	2	1924
Чехо-Словакия	7	1923
Австрия	1 (?)	1924—1925

Прежде всего этот энцефалит появился в Англии в 1922 году, но, продержавшись немного более года, затем совершенно исчез; появляющиеся подозрительные случаи не выдерживают критики. Когда он заканчивался в Англии, то стал наблюдаться в Голландии и пре-

кратился в июле 1925. Остальные случаи размещаются между этими крайними датами. Но можно ли думать, что заболевания поствакцинальным энцефалитом ограничиваются перечисленными случаями и указанными странами? Это весьма мало вероятно, как видно из того, что теперь начинают вспоминать о прежних подобных же случаях — в Берлине, в Швейцарии, в Англии. Так, напр., Турнбулль (Turnbull) наблюдал сходные заболевания в 1912 году и разыскал микроскопические препараты, доказавшие тожество их с теперешними. Иорге сообщает о случае в Опорто в 1922: девочке 6 месяцев была привита известная своей доброкачественностью вакцина. Пустулы развились нормально. Но на десятый день появилась вторичная вакцинальная высыпь на руках и на верхней части туловища. Затем развились мозговые проявления характера менингита: прострация, менингитический крик, подергивания правой руки. Эти симптомы исчезают, но через несколько дней обнаруживается слепота и глухота, сначала справа, а затем с обеих сторон. Лихорадка между 38° и 39°. Болезнь продолжалась 12 дней, но слепота и глухота прекратились только через пять месяцев. Развитие ребенка не пострадало. Спинномозговая жидкость была исследована: лимфоциты, отсутствие туберкулезных бацилл, отрицательная Вассермановская реакция.

В этом наблюдении заслуживает особенного внимания совпадение вторичной высыпи с появлением менинго-энцефалитических симптомов. Как отмечает Иорге, в общем поствакцинальный энцефалит проявляется с большим постоянством на 10—12 день после оспопрививания и именно в тот срок, который нужен — для оспенного и вакцинного вируса, — чтобы, будучи привитым на кожу, распространиться по организму и проявиться при оспе всегда, а при cow-pox редко — в везиккуло-пустулезной вторичной экзантеме.

Итак, оказывается, что сходные явления наблюдались, хотя и не так часто, и раньше. Гинс (Gins) нашел, что Сакко (Sacco) сто лет тому назад упоминал о нервных явлениях вслед за оспопрививанием.

Эпидемиология поствакцинального энцефалита доказывает, что он не связан ни с временем года (в Голландии — весной, а Англии — летом), ни с определенным детритом, ни с местожительством (в Англии — в Лондоне и в других городах, в Голландии — вне городов), ни с эпидемическим энцефалитом (в Голландии параллельно ему, в Англии — не имеет никакого отношения).

Нозологически заболевание везде тождественно. Гистологическое исследование семи английских случаев указывает тот же патолого-анатомический процесс, который затем был найден в Голландии и в Чехо-Словакии.

Как уже формулировали английские исследователи (Mac Intosh), вакцинальный энцефалит является строго определенной особой болезнью центральной нервной системы, сохраняющей во всех известных 108 случаях с большим постоянством всегда одни и те же клинические и патолого-анатомические черты. Эта болезнь вызывается оспопрививанием. Но какую роль играет последнее?

Здесь нужно снова вспомнить об инкубации болезни. В голландских случаях она была между 10 и 13 днями в 69%. В 38 из 59 английских, т. е. в 64% она также была от 10 до 13 дней. Итак, эта особая болезнь имеет совершенно определенный инкубационный период — от 10 до 12 дней. Известна ли нам болезнь с такою инкубацией? Но это именно срок генерализации вариолы и вакцины после оспенной прививки. Иорге (l. c., стр. 52) говорит, что такое постоянство инкубации, совпадающее с наибольшим развитием ареолы и пустулы и временем общего вторичного высыпания, не позволяет искать в каких-либо предсуществующих микробах причину энцефалита. С другой стороны, этот одинаковый срок появления болезни после вакцинации делает маловероятным участие иного вируса, кроме оспенного, так как он должен был бы иметь такой же период инкубации и быть внесенным при оспопрививании.

В настоящее время всеми (см. Bigleri — C. R. de la Soc. de Biolog., т. 15, № 27, 1926; Valthard — M. M. W., № 41, 1926) признано, что у вакцинированных животных вирус распространяется по всему организму и, между прочим, Блаксалль (Blaxall) нашел, что через 13 дней после кожной прививки у телки, через 5 у кролика и чрез 8 у обезьяны вакцинальный вирус может быть найден в крови, в печени и в мозгу, хотя и не вызывает нигде болезненных поражений (Иорге, l. c.).

Этот вирус был также найден в мозгу в 3 из 6 вскрытий вакцинального энцефалита в Англии (см. Turnbull and Mc Intosh — Lancet, 4, 1926).

Но отчего этот вирус, обыкновенно безобидный в мозгу, вызывает иногда энцефалит? Отчего иногда бывает генерализованная вакцина? Она также встречается редко, но связь ее с кожной прививкой несомненна. Так как — при одной и той же вакцине — она появляется только у отдельных привитых, то весьма вероятно, что она зависит от индивидуальной восприимчивости, а именно, как я думаю, от несвоевременной выработки вакцинального иммунитета. Такая замедленная выработка иммунитета наблюдается, повидимому, как частое явление у негров (рис. 45). Так, Росс (Ross — C. B. f. Bakt., Ref., т. 45, 1910) привил в стране зулусов 1 156 детей и в 240 случаях, т. е. в 21%, получил

генерализованную вакцину; 16 из них окончились смертью при явлениях бронхопневмонии. В 20% общее высыпание наступало через 14 — 28 дней после прививки, а в 75% на 8-й день наблюдалось появление вторичных пузырьков вокруг привитых пустул, а также развивалась общая высыпь, продолжавшаяся в течение 2 — 3 месяцев. Высыпь имела все характерные признаки оспин: сначала пятна, а затем папула и везикула с пупком.

Как я указывал в своей книге (l. c., стр. 53), очевидно, что время наступления иммунитета подвержено у людей индивидуальным коле-

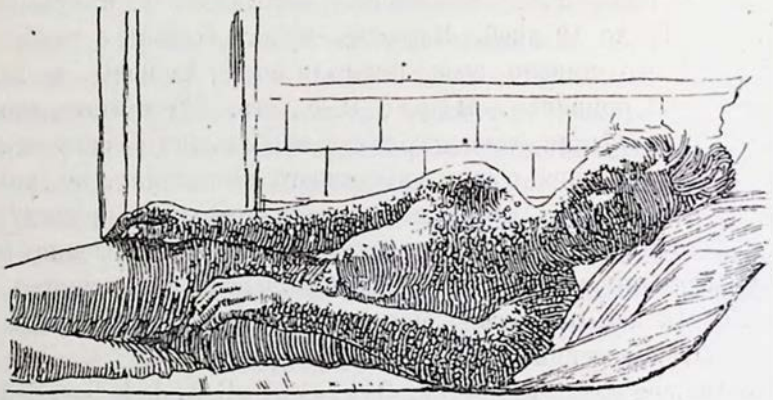


Рис. 45. Генерализованная вакцина.

баниям в зависимости от различного функционирования их лабораторий иммуногенеза (см. стр. 145). Это доказывается существованием рецидивов при оспе и случаев затяжной (протрагированной) вакцины.

Что касается первых, то Гугенин (Huguenin — Die Pocken в Ergebn. der allg. Pathologie и т. д.; Lubarsch — Ostertag, Wiesbaden, 1899) приводит следующие характерные случаи.

В первом на 4-й день лихорадки появилось, как обычно, высыпание в форме variola discreta; но, несмотря на это, температура не упала, и через 5, 9 и 12 дней после первой высыпи появились на туловище, лице и конечностях все новые и новые оспины, превратившие оспу в сливную. Во втором случае после сыпи и подъема температуры через 5 дней появилась новая лихорадка — длительностью в 4 дня, после которой сделалась новая высыпь, и на 5-й день после того новый приступ четырехдневной лихорадки, чем и заключилось заболевание. Рецидивов с промежутками в 5, 6, 7, 8, 9 дней описано немало, а также и с большими: в 9 — 15 дней.

Жиро (Giraud — см. C.B. f. ges. Hygiene, т. 14, стр. 797, 1927) описывает рецидивирующую оспу с промежутком в 17 дней и указы-

вает, что подобные рецидивы иногда накопляются в форме настоящих эпидемий. Так, Кост (Coste) в течение 18 лет на 3 000 оспенных больных видел их только три, а затем за 3 месяца — тридцать три.

Совершенно аналогичны этому редкие случаи затяжной вакцины. Так, например, Медер (Meder — C.B. f. Bakt., Ref., т. 56, 1913) приводит два таких: в одном — оспины не прекратили своего роста на 8 — 9 день, а еще несколько дней продолжали увеличиваться в размерах, достигнув громадной величины; в другом — вокруг привитой вакцины продолжали высыпать дочерние оспины (как при инокуляции) в течение 33 дней.

Вообще же вакцинальный иммунитет начинает развиваться у человека на четвертый день и окончательно устанавливается на 8-й (см., например, Ruhle — D. M. Woch., № 4, 1925). Это было определено еще в начале прошлого столетия Сакко (Sacco) и подтверждено многими исследователями вплоть до Бона (Bohn — Handb. der Vacc., Leipzig, 1875).

Все подробно нами разобранные примеры указывают замечательную склонность оспенного микроба подвергаться более или менее стойким модификациям. Возможно, что некоторые из только что упомянутых рецидивов оспы вызываются образованием им в организме больного новых стойких рас, невосприимчивых к возникшим антителам (Serumfeste Stämme Эрлиха). Вакцинация при оспе производится живым микробом, который претерпевает в коже правильное развитие, вызывая типичное поражение в виде так называемого Дженнеровского пузырька или оспины, имеющей отвесные бока, ячеистое строение и центральное вдавление (пупок). По новейшим исследованиям [Лединам (Ledinham) — Lancet, января 10 1925] патолого-анатомический процесс приэтом состоит в образовании острой, грануломы ретикулоэндотелиальной системы с последовательным распространением на кожу (активная мезенхима; см. часть I, стр. 149).

Но иммунитет к оспе и вакцине может достигаться и различными иными способами прививки, как показал еще Шово (Chauveau): под кожу, в кровь, в брюшину. В последнее время рекомендуется и людям прививать оспу внося детрит впрыскиванием в кожу или под кожу. Эти способы предлагаются особенно для тех случаев, когда у прививаемых имеются кожные поражения, противопоказующие обычную прививку. Но подкожная прививка вызывает болезненные затверднения, остающиеся на долгое время. Прививка же в кожу — по моим впечатлениям — имеет склонность чаще обыкновенного вести к генерализации вакцины. Внесение детрита в кожу (интрадермально) дает, повидимому, более сильный эффект, чем втирание в разрезы. Так,

Райт (Wright — Journ. of the Amer. Medic. Assoc., т. 71, стр. 654, 1918) впрыскивал в кожу 227 негритянским солдатам по 0,1 *куб. см* вдвое разведенного детрита и получил 70% положительных результатов, тогда как прививка разрезами была только в 8% удачной. Маловероятно, чтобы эти способы могли заменить обычный.

Теоретический интерес представляют опыты Кнопфельмахера, который доказал, что и нагретый до 70% детрит, введенный под кожу в больших количествах, вызывает оспенный иммунитет.

Чрезвычайно большой интерес представляет изучение механизма, получающегося при оспопрививании иммунитета. Оспенный иммунитет уже давно представлялся примером местного иммунитета, противополагавшегося общему (Prowazek). Это противоположение основывалось на том факте (Paschen), что после кожной вакцинации кролика вторичная прививка его кожи дает отрицательные результаты, тогда как внесение детрита на роговицу вызывает такую же реакцию с образованием телец Гуарниери, как у контрольного свежего кролика. С другой стороны, вакцинация одной роговицы не вакцинирует другой и оставляет восприимчивой кожу. Сходные опыты были сделаны с абрином Ремером (Römer — Arch. f. Ophtalmologie, т. 52, 1901). Он вакцинировал один глаз кролика, причем этот иммунитет не передавался другому. Это странное отношение роговицы, которая — по опытам Зюпфле (Süpfle) и Провачека — не вакцинировалась даже тогда, когда кролику впрыскивался детрит в кровь, под кожу или в брюшину, объяснялось отсутствием прямого снабжения ее кровью.

Дальнейшие исследования [см. Гаммершмидт (Hammerschmidt) Seuchenbekämpfung, т. 2, стр. 128, 1925] выяснили эти отношения. Грютер (Grüter), усилив повторной прививкой иммунитет кролика и употребляя для инфекции роговицы разведенный детрит, доказал, что последняя также вакцинируется при общем иммунитете. Это было подтверждено Сато (Sato) и в особенности Гинсом. Он показал, что сильной вакцинацией роговицы достигается иммунитет всего организма и, наоборот, после кожной вакцинации роговица делается иммунной. Но, кроме того, он нашел, что иммунитет роговицы наступает через некоторое время после кожного. А Винклер (Winkler) показал, что если вкапливанием дионина усилить обмен соков в роговице, то ее иммунитет наступает одновременно с кожным. Такого же ускорения наступления иммунитета роговицы можно достигнуть выпусканием жидкости из передней камеры глаза. Таким образом было поколеблено исключительное отношение роговицы к иммунитету и ее будто бы местный иммунитет мог быть объяснен медленным поступлением в нее несомых кровью антител.

А что такие антитела существуют при оспе, было найдено Стернбергом (Sternberg) и подробно изучено Беклером, Шамбоном и Менаром (Béclère, Chambon, Ménard). Эти свойства сыворотки крови, имеющие отношение к иммунитету и объясняющие его, заключаются в так называемой вирулицидности. В своих опытах Шамбон с сотрудниками установили, что сыворотка крови, взятая у теленка через 10 — 15 дней после прививки, имеет превентивное действие, т. е. при введении свежему теленку в количестве одной десятой его веса задерживает у него развитие вакцины. Затем они вместе со Страусом (Straus) нашли, что иммунизирующие свойства сыворотки крови вакцинированных еще легче обнаруживаются при ее непосредственном смешении с вакциной и последующей прививке свежему животному. В таком случае, при соответственном относительном количестве вируса и сыворотки вакцина не развивается. Отсюда был сделан вывод, что вирус вакцины был уничтожен иммунной сывороткой и что, следовательно, она обладает микробицидными свойствами (action virulicide).

Это иммунизирующее действие сыворотки было испытано на лечении человеческой оспы. Беклер мог сообщить о случае излечения сливной оспы, в которой он на третий день высыпания ввел под кожу 1 650 *куб. см* сыворотки вакцинированного теленка.

Исследования Беклера, Шамбона и Менара послужили началом многочисленным работам в этом направлении, которые, хотя и подтвердили их основные данные, но привели к тому общему выводу, что количество антител в специфической сыворотке не велико и что успешных результатов лечения можно ожидать только при употреблении таких громадных количеств сыворотки, которые исключают возможность практического применения серотерапии у постели больного. Очень обширные опыты сывороточного лечения больных были сделаны в 1900 г. Курмоном и Монтагаром (Courmont et Montagard). Они применили сыворотку вакцинированных телят на 52 оспенных больных, вводя им под кожу от 50 до 500 *куб. см* или в кровь от 100 до 300 *куб. см* сыворотки. Смертность у леченых сывороткой была более низкой, а течение более легким, за исключением стадии нагноения, на который сыворотка не оказывала никакого влияния. Камюс (Camus) изучал влияние специфической сыворотки на течение привитой вакцины у кроликов. Он нашел, что она предохраняет организм только в том случае, если вводится до вируса или вскоре после него. Лечебное действие не обнаруживается, если сыворотка была введена в стадии высыпания или даже через короткое время после прививки. В его опытах впрыскивание сыворотки даже через 20 часов после

прививки вакцины уже не оказывало никакого влияния на высыпание.

Анзеваль и Конван (Hanseval et Convent) произвели очень важные исследования. Главная их заслуга в том, что они указали на необходимость установления точных количественных отношений между антигеном и антителом, т. е. между вакциной и специфической сывороткой. Они брали 0,5 *куб. см* детрита, разведенного в 250 раз, смешивали его с 0,5 *куб. см.* цельной или разведенной специфической сыворотки и прививали эту смесь на кожу кроликам. Результат прививки, т. е. количество высыпи, очевидно, зависит, при такой постановке опыта, от силы вакцины и от активности сыворотки. Поэтому таким способом возможно титровать сыворотку, т. е. определять сравнительное количество антител в ней, употребляя одну и ту же вакцину, а, с другой стороны, проверять силу различных вакцин сравнивая их с одной и той же сывороткой.

Этим методом Анзевалю и Конвану удалось доказать, что количество антител в сыворотке вакцинированных кроликов было тем большим, чем полнее была им сделана прививка вакцины и чем обильнее была у них высыпь. Они нашли также, что антитела появляются в сыворотке вакцинированных кроликов на 7-й и 10-й день после прививки и дня через два достигают максимума. В виду этого для получения однообразной штандартной сыворотки ради проверки детритов они выпускают у кроликов кровь через 12 дней после обильной их прививки. Такая сыворотка оказывает значительное предохранительное действие по отношению к привитой вакцине, причем подкожное введение ее вдвое менее действительно, чем внутривенное или внутрибрюшинное. Сыворотка имеет и лечебное действие, если ее вводить в кровь в больших количествах и до появления высыпи.

После этого (в 1912 г.) Тессье и Мари (Teissier et Marie) получили очень удачные результаты серотерапии оспы посредством сыворотки оспенных больных, взятой на 25—45 день болезни.

В институте Дженнера серотерапевтические опыты были произведены Малаховской и мною (Русский Врач, № 9 — 22, 1918). Мы исходили из той мысли, что иммунитет бывает самой разнообразной силы, в зависимости от которой может изменяться и количество антител в крови. Мы поэтому поставили своей целью гипериммунизировать животных вакциной, чтобы добиться максимального накопления вирулипидных свойств в их крови. Для этого мы вводили им под кожу большие количества детрита, разведенного в сто раз физиологическим раствором и подвергнутого предварительному действию хлороформа для устранения посторонних бактерий. Нам удалось этим способом приготовить

на кроликах, козах, осле и корове сыворотку очень значительно иммунизирующего действия: она не только вполне предупреждала развитие вакцины при последующем заражении, но могла также препятствовать проявлению инфекции, будучи вводимой после заражения. К сожалению, по независящим от нас обстоятельствам не удалось убедить испытать эту сыворотку для лечения больных.

Впоследствии было доказано, что кожная ревакцинация, даже если она не вызывает никаких специфических местных проявлений, повышает иммунизирующие свойства сыворотки крови. Зобернгейм и Сато (Sobernheim und Sato) нашли на кроликах повышение вирулицидности крови после отрицательной вакцинации. Пашен (Pashen) который их цитирует, доказал то же для ревакцинации людей. Так, в его трех случаях сыворотка их, смешанная с детритом, давала при прививке на спинке кроликов: до ревакцинации: (1) — 24 папулы, (2) — 8 папул и (3) — сплошную высыпь, а через 14 дней после ревакцинации: (1) — 4 папулы, (2) — 3 папулы и (3) — немного папул (D. M. W., № 30, 1922). Независимо от предыдущих (вследствие прежней трудной доступности иностранной литературы) сходные опыты были сделаны в Институте Дженнера Васюточкиным и Лимоновой. Прививая много раз детрит на кожу одного и того же кролика, они нашли значительное усиление иммунизирующих свойств его крови, иначе говоря, усиление ее вирулицидности (сообщено на VII Съезде бактериологов в 1923 г.).

Эти факты имеют весьма большое теоретическое и практическое значение. Практически они указывают, что, употребляя активный детрит, мы повышаем во всяком случае иммунитет прививаемого, даже если — вследствие прежней вакцинации — детрит не может дать у него видимого развития; нам таким образом дана возможность неограниченно усиливать невосприимчивость к оспе.

Теоретический же интерес к этим фактам заключается в указании на то, что иммунитет к оспе (или повышение его) достигается не вследствие развития местных поражений, выражающегося в образовании оспин, а вследствие поступления вируса в организм благодаря надрезке и скарификации.

Есть еще и другой ряд опытов, которые доказывают, что вакцинный иммунитет достигается независимо от развития вируса в коже: это — опыты с вырезыванием места прививки. Краус и Фольк (Kraus und Volk) вырезывали место прививки на третий день, когда имелась только небольшая инфильтрация. Тем не менее, при прививке через 14 дней животные оказались невосприимчивыми. Еще до них Буске (Bousquet) уничтожал ланцетом и ляписом вакцинальные па-

пулы, как только они начинали появляться, и это не мешало развитию иммунитета. Также Эме Мартен (Aimé Martin) разрушал венским тестом место прививки вакцины через несколько минут после вакцинации, ничуть не влияя на развитие невосприимчивости. Труссо сообщает в своих лекциях, что его ассистент Петер (Peter) усердно мыл место прививки немедленно вслед за вакцинацией, причем оспины лучше развивались на вымытой руке. Отсюда следует, что иммунитет развивается благодаря проникновению вируса в организм и распространению в последнем, что совершается немедленно вслед за прививкой.

Мы уже говорили об опытах Шово, показавших, что для развития иммунитета безразлично место вхождения микробов вакцины в организм. Шово и другие доказали, что оспенный иммунитет вырабатывается не только путем развития оспин на коже, как склонны думать некоторые, но и при всяком введении вируса в организм: под кожу, в трахею, в кровь, в брюшину и т. д. Относительно каждого из этих способов имеется много опытов с положительным результатом, начиная со времен Шово.

Существуют указания на заражение оспой и вакциной через кишечник (см. Гамалея, l. c., стр. 44). Апраксина в институте Дженнера доказала, что повторное кормление детритом кроликов и поросят делает их иммунными (Гамалея, l. c., стр. 60).

Итак, следовательно, всякое проникновение оспенного микроба в организм способно вызвать иммунитет и повышение вирулицидности крови.

Дальнейшими опытами было доказано, кроме того, что для повышения вирулицидности крови вакцинированных животных нет необходимости даже в живом вирусе вакцины. Мурата (Murata; см. Hammerschmidt, l. c., стр. 132) наблюдал такое увеличение количества специфических антител в сыворотке после впрыскивания убитого нагреванием до 60° детрита. Мацуда (Matsuda) нашел, что введением дейтероальбумоз вакцинированным кроликам удается снова вызвать появление в их сыворотке исчезнувших вирулицидных антител. Это является подтверждением установленного в первой части (см. стр. 112) иммунизирующего влияния неспецифических факторов.

Какое же значение для иммунитета имеют вирулицидные свойства сыворотки крови вакцинированных? Вполне ли они объясняют явления невосприимчивости или же нужно признать, что при вакцине главную роль играет местный иммунитет — невосприимчивость кожи и других тканей, как думают, например, Безредка и Левадити?

Против зависимости вакцинального иммунитета от антител приводилось много возражений.

Об одном из них мы уже упоминали. Это — несовпадение иммунитета кожи и роговицы. Второе заключается в том, что часто у иммунного животного не обнаруживается присутствия антител в сыворотке крови. Третье основывается на сравнительно быстром исчезновении вирулицидных веществ из крови; хотя иммунитет после того остается еще на долгое время.

Все эти возражения несущественны и основаны на том, что антитела разыскиваются не там, где они находятся.

В самом деле, где происходит образование антител? Как общее правило установлено, что они вырабатываются клетками ретикуло-эндотелиальной системы (см. часть I, стр. 145). Что касается возникновения антител при вакцине, то на это имеются следующие указания.

Так как иммунитет и вирулицидность появляются и при вырезывании места прививки, то нет сомнения, что вирус распространяется по всему организму, так что весь ретикуло-эндотелиальный аппарат может принимать участие в образовании антител. Имеются, однако, доказательства того, что главные лаборатории иммуногенеза при вакцине находятся в местах, где откладывается вирус. Провацек нашел, что вакцинированная роговица уничтожает вирус in vitro, чего не делает роговица свежих кроликов. В институте Дженнера Васюточкин и Лимонова определили, что у кроликов, вакцинированных через брюшину, сальник обладает вирулицидной способностью. У кроликов же, вакцинированных через легкие, последние вирулицидны. Очень интересны их опыты с кожей потомства иммунных родителей. Оказывается, что она более вирулицидна, чем кожа детенышей невакцинированных кроликов. Очевидно, в этом случае антитела крови матери передавались через плаценту детенышам и сообщали вирулицидность их тканям. Следующий опыт Камюса доказывает, что сыворотка крови действительно передает иммунитет тканям. У вакцинированного через кожу кролика роговица долго остается восприимчивой (см. стр. 196), и жидкость передней камеры невирулицидна. Но если ее выпустить и заменить, как это сделал Камюс, иммунной, то роговица приобретает иммунитет. Что вирулицидность сыворотки исчезает очень быстро и гораздо раньше, чем иммунитет, не является общим правилом. Шамбон и его сотрудники приводят такие факты Человек 52 лет был привит только в детстве; сыворотка его тем не менее имела вирулицидное действие. Точно также женщина 22 лет, привитая в детстве, имела вирулицидную сыворотку и оказалась невосприимчивой к ревакцинации. Даже сыворотка крови из пуповины ее ребенка была вирулицидна, а ребенок — при двукратной вакцинации — не дал развития оспин при прививке. С другой стороны, у

лошади вирулицидность сыворотки исчезает через год после вакцинации, иммунитет же кожи сохраняется дольше. То же эти ученые наблюдали на телятах и на кроликах. Но эти последние выводы не вполне обоснованы, потому что — на основании предыдущего — вирулицидность того места, где отлагается вирус, должна быть более выраженной, чем других мест или крови, а лошадь, кролики и телята были вакцинированы через кожу, так что не удивительно, что ткань, продуцирующая антитела, дольше сохраняет вирулицидность и остается иммунной, когда в крови, получающей антитела от этой ткани, они уже не могут быть обнаружены в заметном количестве.

Поэтому Камюс пришел к иным результатам. В его опытах — при иных способах введения детрита — кожа раньше теряла иммунитет, чем сыворотка свою вирулицидность. Вирулицидная способность сыворотки крови оказалась очень стойкой и прочной.

Наконец, постоянное во все время сохранения иммунитета присутствие антител в организме доказывается уже упомянутыми опытами повышения и появления вирулицидности сыворотки крови от вприскивания детрита или альбумоз. Откуда бы специфические антитела могли — после введения альбумозы — взяться, если бы они не имелись в тканях? К тому же выводу приводит и опыт Левадити с заражением невровакциной мозга иммунного кролика (см. стр. 189). Вирус при этом — без обычной реакции — убивается в мозгу — очевидно, вирулицидной способностью ретикуло-эндотелиального аппарата. Таким образом в конечном выводе вирулицидными свойствами вакцинированного организма, вырабатываемыми его тканями и отчасти переходящими в кровь, вполне объясняется вакцинальный и оспенный иммунитет.

Вирулицидность крови обнаруживается иногда на отрицательных результатах вакцинации при глубоких разрезах кожи. Так, Ф. Паркер (Fr. Parker, Jun.) у Цинссера (Zinsser, l. c., стр. 596) привил детрит кролику с одной стороны только втиранием в выбритую кожу живота, а с другой — путем скарификации с легким кровотечением и нашел в первом случае почти сплошную высыпь, а в другом — гораздо меньшее количество папул.

Следует сказать еще несколько слов о штандартизации детрита, поскольку в ней имеется и теоретическая сторона. Метод Анзеваля и Конвана имеет тот недостаток, что оперирует с двумя переменными — изменчивой силой детритов и различной активностью антисывороток. Гордон (Gordon) предложил определить абсолютную величину для детрита, подобно тому, как для дифтерии имеется таковая в виде смертельной дозы токсина, по которой устанавливается единица сыворотки как вещества более стойкого, чем токсин. Гордон считает

такой величиной, из которой можно исходить для сравнения силы детритов, наименьшее количество вакцины, которое еще может вызвать заболевание на коже кролика. Руководясь такой единицей, он сравнил семь детритов и нашел большие между ними отличия. Так, один детрит был в 1 000 раз сильнее другого. Воспользовавшись этим мерилом наименьшей болезнетворной силы детрита, Каменцева в Институте Дженнера установила по нем определенное количество сыворотки, способное нейтрализовать эту наименьшую болезнетворную дозу, и при помощи этой сыворотки штандартизировала различные детриты (сообщено на X Съезде бактериологов в 1926 г.). Этот метод — при надлежащей разработке — способен дать точную оценку силы детритов.

Что касается значения и пользы оспопрививания, то доказывать его не приходится (см. Гамалея, l. c.). Ограничусь только одним указанием. В Швеции до вакцинации умирало от оспы 20 человек на 1 000 в год, а за весь вакцинальный период — только 0,17 на 1 000.

Тканевые культуры обещают обогатить технику приготовления детрита.

Каррель и Райверс (Carrel and Rivers — C. R. de la Soc. de Biolog., 1 апреля, стр. 848, 1927) описывают оригинальный метод приготовления оспенной вакцины культурой вируса в особо подходящих тканях. Семенные железы кролика, привитые вирусом вакцины, растираются в ступке и смешиваются с физиологическим раствором с таким расчетом, чтобы в одном *куб. см* заключалось 10 тысяч вакцинальных единиц (единица есть наименьшее количество жидкости, вызывающее при внутрикожном введении характерную пустулу у кролика). Небольшое количество этой суспенсии прививается затем в подходящие ткани. Употребляются растертая кожа, роговица или мозг куриных зародышей возрастом от 6 до 14 дней. Тестикулярная суспенсия смешивается с эмбриональной массой и помещается в термостат при 37° или в ледник на сутки; затем сеется в круглые бутылки диаметром в 5 — 8 *см* на свернутую куриную плазму. Культуры промываются каждые 2 — 3 дня раствором Тирода и питаются разбавленным экстрактом из куриного зародыша. Через одну до четырех недель культура вместе со сгустком извлекается из бутылок и растирается в ступке. Найдено, что культуры, в которые было посеяно от 25 до 250 единиц на *куб. см*, через неделю заключали от 10 до 100 тысяч единиц в *куб. см*. Очевидно, вирус усиленно размножался в тканевых культурах. По вычислениям авторов, один куриный зародыш может доставить столько же вакцины, сколько и теленок. Техника очень простая и может быть использована для коммерческого приготовления оспенной вакцины.

Глава 12.

БЕШЕНСТВО.

Микроб бешенства. Glugea lyssae. Ее естественные и искусственные модификации. Распространение вируса бешенства по нервным путям. Пассажный или фиксированный вирус. Его вирулентность для человека. Доказательства вирулентности. Прививочные параличи. Различное их толкование. Значение их для видоизменения метода. Зависимость быстроты приобретения иммунитета и его прочности от количества введенного антигена. Возможность предохранения убитым вирусом. Потеря антигенных свойств вследствие окисления. Метод Дженнеровского института для приготовления рабической вакцины. Вопрос об инкубации иммунитета. Предполагавшиеся причины неудач пастеровского метода. Редуцированная смертность. Продолжительность инкубации иммунитета. Два периода, из которых слагается эта инкубация, — выработка антител и проникновение их в спинномозговое пространство. Действие антисыворотки in vitro и in vivo. Опыты предохранения собак. Метод японский и метод Дженнеровского института. Опыты Сперанского с пассивной и активной иммунизацией. Выводы.

Бешенство, так же как и оспа, вызывается фильтрующимся вирусом. Этот вирус так же устойчив по отношению к глицерину и так же вызывает особые включения в нервных клетках, так называемые тельца Негри — по имени открывшего их ученого. В последнее время, однако, работами Виала и Мануэльяна (Viala et Manouhelian), Левадити с сотрудниками выясняется природа этого вируса.

Левадити, Николо и Шен (Levaditi, Nicolau et Schoen — Ann. Past., т. 40, № 12, стр. 973, 1926; литература), подтверждая работы Негри (Negri — 1906), Уильямса и Лоудена (Williams and Lowden — 1906), Уотсона (Watson — 1913), Мануэльяна и Виала 1926), приходят к следующим выводам о природе микроба бешенства. Вирус бешенства как по своей морфологии, так и по биологическим свойствам и по циклу развития представляется микробом, близким к микроспоридиям группы глугеидов (рис. 46 и 47). Его аналогия с Encephalitozoon cuniculi (Wright and Craighead) — возбудителем эпизоотического энцефалита кроликов — поразительна, но

недостаточна для их идентифицирования. Левадити с сотрудниками предлагает название Glugea lyssae для микроба бешенства.

Glugea lyssae проходит сложный цикл развития, только некоторые из фаз которого известны, особенно внутриклеточная панспоробластическая фаза (тельца Негри) (рис. 48). Существование другой фазы — спор и амёбоидных зародышей, размножающихся и фильтрующихся элементов — вероятно в виду биологических свойств

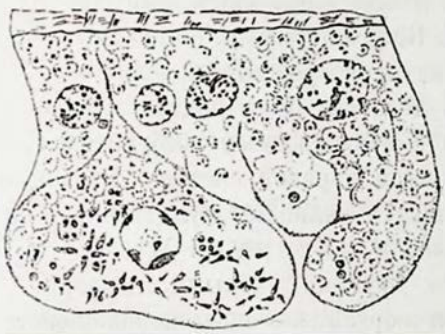


Рис. 46. Микроспоридии gurleya francottei в кишечном эпителии насекомого.

Рис. 47. Панспоробласты микроспоридии pleistophora longifilis.

вируса и на основании экспериментального изучения инфекции; морфологические подробности пока недоступны исследованию. Панспоробластическая фаза факультативна, но необязательна; бешенство может развиться без нее. Пассажный вирус (virus fixe) есть модификация

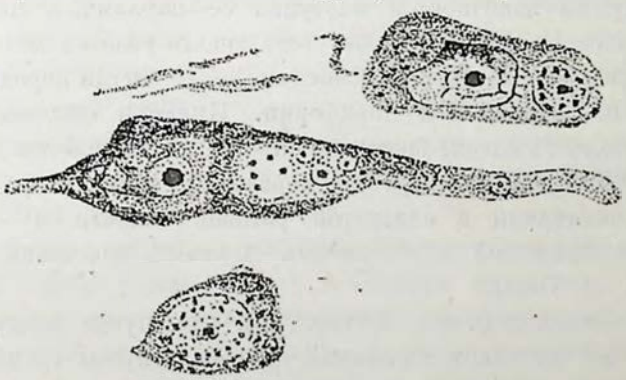


Рис. 48 Тельца Негри в нервных клетках головного мозга.

Glugea lyssae, созданная путем мутации. Как с точки зрения видоизменяемости, так и по ядовитости для различных восприимчивых животных вирус бешенства распадается на многочисленные разновидности, которые, по всей вероятности, являются производными единого бывшего вначале типа.

Пассажный вирус есть мутационная разновидность Glugea lyssae со строго невротропным сродством в организме выработавшего его животного. Важно отметить, что в природе существуют штаммы Glugea lyssae, которые сразу (без переходов) обнаруживают главные признаки фиксированного вируса (штамм Chatrier, Soncy и т. д.). Их давнишнее существование объясняет, быть может, причину мутирования уличного бешенства пассажами через кроликов. Наконец, существует некоторый антагонизм между пассажным вирусом и панспоробластической разновидностью Glugea lyssae, т. е. уличным бешенством — первый препятствует развитию второй. Наблюдения и выводы Левадити и его сотрудников пока не могли быть подтверждены.

Вирус бешенства принадлежит к невротропным возбудителям. Он живет и размножается только в живой нервной системе. Выращивать его не удалось. Не растет он также в тканевых культурах. Классическими исследованиями ди Вестеа и Цагари (di Westea e Zagari, 1887), много раз подтвержденными другими учеными, доказано, что микроб бешенства распространяется в организме вдоль нервной системы. При прививке вируса (virus fixe) в мозг под твердую мозговую оболочку уже через три дня продолговатый мозг оказывается вирулентным, хотя кролик еще совершенно здоров. При прививке в седалищный нерв cauda equina вирулентна раньше продолговатого мозга. Клинически такое распространение вируса по нервам было доказано мною на случаях паралитического бешенства (Ann. Past., 1887), когда при укусе в одну из конечностей наступал ее паралич, а на вскрытии обнаруживалось размягчение соответствующего участка спинного мозга. Дойдя до центральной нервной системы, вирус оттуда передвигается — опять-таки по нервам — к периферии. Имеются основания думать, что заразительность слюны бешеных животных объясняется таким периферическим распространением по нервам, причем вирус переходит в нервные окончания в слизистой ротовой полости и — вследствие повреждений слизистой и обнажения нервных окончаний — в слюну (Manouhelian et Viala).

Мы уже говорили (часть I, стр. 26), что путем многочисленных переходов через кроликов (прививая их всегда путем трепанации под твердую мозговую оболочку черепа и употребляя всегда для пассажей кусочек продолговатого мозга погибшего кролика, Пастеру с сотрудниками удалось сократить инкубационный период собачьего бешенства, сделать его постоянным и создать разновидность вируса, получившую название фиксированного или пассажного вируса (virus fixe ou de passage).

Анализируя те изменения, которые произошли приэтом в вирусе, Пастер считал пассажный вирус более ядовитым, чем собачий улич-

ный (virus de rue), хотя и отметил случаи, когда большие его количества, введенные под кожу собакам, не вызывали их заболевания, а, напротив, создавали иммунитет.

С течением времени, однако, получилось у большинства исследователей убеждение, что пассажами через кроликов создана особая модификация вируса, отличающаяся своей безвредностью для человека и высших животных, особенно при подкожной прививке. Вследствие этого не раз пробовали впрыскивать человеку для предохранения от бешенства большие количества вирулентных (не высушенных) мозгов. Однако, с увеличением свежести (т. е. ядовитости) прививаемых суспенсий обыкновенно происходило повышение числа более или менее тяжелых нервных расстройств у прививаемых, иногда оканчивавшихся смертью.

Но — при предвзятой мысли о непатогенности для человека пассажного вируса — для этих заболеваний искали и находили иное объяснение.

Доказательство ядовитости для человека свежих пассажных мозгов было дано мною (Vaccinations préventives de la rage — Ann. Past., 1888) путем разбора судьбы пастеровских привитых. Суть дела заключается в следующем. Для очень тяжелых случаев укушения бешеными животными, когда краткость инкубации не позволяла провести обычный курс предохранения, требовавший постепенного перехода от подсушенных к более свежим кроличьим спинным мозгам и затрачивавший четырнадцать и более дней на достижение иммунитета, Пастер рекомендовал так называемый интенсивный метод. Последний заключался в том, что в течение суток предохраняемым впрыскивали всю серию мозгов (от 12 до 1-дневной сушки), кончая самым ядовитым. Этот метод был впервые применен мною в Одессе для волчьих и других тяжелых укусов, а также и на неукушенных работниках бактериологической станции и дал очень хорошие результаты.

Пастер также употреблял ускоренный метод летом 1887 г. для опасных случаев.. Как у нас, так и в Париже это повело к падению смертности привитых от уличного (собачьего) бешенства. Но с наступлением холодов результаты изменились, и среди парижских привитых стали появляться случаи паралитического бешенства, причем общая смертность дала явственное повышение. В одном случае смерти привитого его мозг дал короткий инкубационный период заболевания, характерный для пассажного вируса. Но это было обнаружено трепанацией не кроликов, а свинок, которые иногда способны быстро сокращать инкубацию бешенства. Поэтому экспериментальное доказательство может быть оспариваемо.

Статистически вышеприведенный вывод не оставляет сомнения в том, что осеннее повышение смертности было вызвано усиленной при низкой температуре ядовитостью вводившихся мозгов и что, следовательно, свежие мозги ядовиты для человека. Пастер был настолько убежден в этом, что отменил у себя прививку очень свежих мозгов, останавливаясь на 4-дневных.

В других институтах вирулентные мозги, однако, употреблялись. Так, Ферран (Ferran) применял сначала только свежие пассажные мозги и лишь после пяти случаев смертельного паралитического бешенства у людей, привитых по его методу и описанных Бареджи (Bareggi), он стал прибавлять к своей вакцине сулему.

Затем, случаи параличей у привитых стали учащаться и в настоящее время описано значительно более 200 тяжелых заболеваний с приблизительно 20% смертностью. В мозгу умерших во многих случаях был найден пассажный вирус (virus fixe).

Все эти заболевания отличаются следующими особенностями:

1. Они совершенно не зависят от свойств укусов; чаще даже бывают при легких ранениях; встречаются у укушенных не бешеными животными и даже у совсем не укушенных, а прививавшихся с профилактической целью (Йоанна ван дер Говен ван Гендерен — Jeanne van der Hoven van Genderen, Zeitschr. f. Hyg., т. 105, в. 2, 1925).

2. Срок их появления соответствует не времени укуса, а эпохе прививок.

3. Они учащаются по мере увеличения количества вводимых вакцин.

Казалось бы, все эти факты доказывают опасность пассажного вируса для человека. Странным образом, однако, до сих пор продолжает существовать убеждение, что этот вирус, напротив, для человека безвреден.

Очень ярко это мнение выражено в работе Коричонера и Швейнбурга (Koritschoner und Schweinburg — Zeitschr. f. Immun., т. 42, вып. 3/4, 1925), где говорится: «По мнению Пастера, который на этом построил всю теорию предохранительных прививок, Пфейффера (Pfeiffer), Иос. Коха (Jos. Koch), Бабеса (Babes) и многих других исследователей даже свежий вирулентный virus fixe для человека при подкожной прививке непатогенен».

За давностью времени они, очевидно, не знают мнения Пастера и поэтому неверно передают его взгляд. Вот что говорит Пастер (Le Traitement de la Rage, Paris, 1886): «Когда иммунитет достигнут, то можно безопасно ввести самый ядовитый вирус в любом количестве... Иосиф Мейснер (который получил 2- и 1-дневный мозг) поэтому

избегнул не только того бешенства, которое могло возникнуть от укусов, но и того, которое я ему привил, — для контроля вакцинального иммунитета — бешенства, более вирулентного, чем уличное. Последнее (сделанное Мейснеру) очень вирулентное впрыскивание имеет еще то преимущество, что оно сокращает срок опасений относительно исхода укусов. Еслиб бешенство могло проявиться, то оно проявилось бы скорее от вируса более вирулентного, чем вирус укусов».

Пастер, оказывается, был иного мнения, чем приписываемое ему предыдущими авторами. Другие аргументы против зависимости параличей от пассажного вируса следующие:

1. Они встречаются сравнительно часто при применении убитого нагреванием вируса (Яссы). Но по этому поводу Бабес (Babes — Traité de la Rage, Paris, 1912) сообщает, что паралич и наблюдались, когда в ряду прививок употреблялись мозги, нагретые только до 30° и 35°, и исчезали, когда было применено нагревание при более высокой температуре.

2. Во многих случаях у умерших не найдено в мозгу вируса бешенства. Но бывает, хотя и редко, что не во всех участках мозга погибших от бешенства животных можно обнаружить прививкой вирус (Babes). С другой стороны, как справедливо замечает Беккер (Boecker — Zeitschr. f. Hyg., т. 106, вып. 1, 1926), возможно, что произведший смертельное поражение вирус исчезает к смерти из мозга, как это известно относительно герпеса (Rose und Valthard). Такое предположение подтверждается опытами Кваста, о которых далее (см. также аналогичные отношения при поствакцинальном энцефалите, стр. 193).

3. Кваст (Quast — C. B. f. Bakt., Orig., т. 97, вып. 1, 1925) доказал на собаках, что в течение прививок пассажный вирус появляется в мозгу, где его можно обнаружить, если убить собаку на другой день после окончания их. Но уже через два дня он исчезает, как это наблюдал и Кваст и окончательно установил Беккер. Если же его находят в мозгу людей, погибших при явлениях паралитического бешенства через много дней после законченных прививок, то нельзя не признать, что эти люди убиты пассажным вирусом.

4. Нормальная нервная ткань обладает токсичностью. Это доказали Коричонер и Швейнбург (Zeitschr. f. Immun., l. c.) человеческим мозгом на кроликах, Корнвалль и Бир (Cornwall and Beer, — Journ. of the Amer. Medic. Assoc., № 19, 1926), кроличьим на кроликах, Сперанский (Ann. Past., № 3, 1926) замороженным собачьим на собаках. Эта токсичность свежего нормального мозга привлекается для объяснения параличей и других нервных расстройств (иногда наблюдаемых чуть ли не в 50% — Коричонер и Швейнбург, l. c.). Эта токсичность, однако, наблюдается при такой большой дозировке, которая не приме-

няется при пастеровских прививках. Является поэтому сомнительным, чтобы ею можно было бы объяснить те нервные расстройства, которые нередко наблюдаются у привитых, тем более, что для них имеется естественное объяснение: вирулентность употребляемых мозгов.

К каким последствиям приводит предвзятое мнение о безвредности пассажного вируса для человека, видно из происшествия с так называемым вирусом Коричонера. Подвергавшийся прививкам укушенный в палец ноги через сапог человек погиб при очень короткой инкубации. В его мозгу был найден вирус, убивавший кроликов в обычные для пассажного вируса сроки. При убеждении в безвредности пассажного вируса этот вирус Коричонера был принят за герпетический и исследовался, как таковой, во многих лабораториях. Недавно, однако, перекрестной иммунизацией (Швейнбург) и поглощением комплемента (Kraus und Takali, Wien Mkl W., 1926) было доказано, что этот вирус есть несомненный вирус бешенства. Тем не менее, только что цитированные авторы продолжают утверждать, что это не пассажный вирус, а уличный, хотя против последнего говорит укус человека через сапог, чрезвычайно короткий срок инкубации и отсутствие телец Негри в мозгу кроликов.

Итак, пассажный вирус опасен для человека. Это, кроме всего предыдущего, доказывается еще заболеванием бешенством собак, привитых по однодневному японскому способу, о котором речь впереди. Эти заболевания обыкновенно не часты, но это объясняется тем, что мозг обрабатывается фенолом при 37°, что, понятно, понижает его патогенность.

Опасность интенсивного метода подтверждается также практикой Московского и Киевского Пастеровских Институтов.

Известно, наконец, что бывает настолько вирулентный пассажный вирус, что он убивает всех животных при подкожной даже прививке. Таков вирус Ферми (Fermi в Сассари, в Сардинии). А есть и другие пассажные вирусы, которые не уступают ему в патогенности (например, одесский). Вообще говоря, со времен Пастера его virus fixe, культивированный двадцать лет непрерывными пассажами через кроликов, обнаруживает в различных антирабических культурах неодинаковую вирулентность. Местные условия, влияющие на его большую или меньшую ядовитость, пока не выяснены. Получается, однако, впечатление, что она повышается в более южных лабораториях.

Вопрос об опасности пассажного вируса для человека имеет большое практическое значение для выбора надлежащего метода предохранительных прививок.

Согласно общим положениям иммунологии, иммунитет достигается тем скорее и оказывается тем прочнее, чем большее количество анти-

гена введено. Это, в частности, установлено и для бешенства работами Аливизатоса (Alivisatos, C. B. f. Bakt., т. 98, вып. 5/6, 1926) и Константиновой (сообщено мною на X съезде бактериологов, 1926; см. также Гамалея — Журн. микроб. и патол., т. 3, стр. 389, 1926; Микробиол. журн., стр. 31, 1926; Гигиена и эпидемиол., стр. 58, 1926). Это, впрочем, указывалось и раньше самим Пастером (Ann. Past., вып. 1, 1887), а также и мною (Сборн. херс. земства, 1888).

В настоящее время не подлежит, однако, сомнению, что — как при первоначальном методе Пастера, так и при методе Хегиеса (Högyes — Lyssa, 1897) — большие количества введенной вакцины учащают появление осложнений [см. особенно Иоанна ван дер Ховен ван Гендерен, l. c., а также кроме предыдущих Папамарку (Papamarku)—Zeitschr. f. Hyg., т. 86, 1926; (Миснер Miesner)—C.B. f. Bakt., т. 97, 1926] начиная от легких нервных расстройств [Иохманн (Jochmann-Hegler)—Lehrb. d. Inf. Krankh. стр. 1023, 1924] и кончая смертельными миэлитами. Если эти поражения нервной системы зависят от применения ядовитых мозгов при прививках, то от них должно отказаться и употреблять для предохранительных прививок только такие мозги, в которых вирус был предварительно убит.

Обязательно ли для предохранения от бешенства применение живого вируса бешенства? Такое мнение неоднократно высказывалось и продолжает существовать до сих пор. Оно основано как на общих теоретических соображениях, что будто бы фильтрующиеся вирусы вакцинируют только будучи употребляемы живыми (что уже опровергнуто как для оспы, так и для сыпного тифа), так и в виду того, что долго высушиваемые кроличьи мозги теряют свои антигенные свойства (Гамалея — Ann. Past., 1887).

Но уже Пастер (l. c.) сомневался в необходимости живого вируса для доставления иммунитета и предполагал, что последний зависит от действия «особых» вакцинирующих веществ. Затем, опыты Бабеса (l. c.) с нагретым вирусом, Ремленже (Remlinger.—Ann. Past., стр. 618, 1919), Аливизатоса (l. c.) и Гемпта (Hempt — Ann. Past., т. 39, вып. 7, 1925, а также любезное сообщение автора) с мозгами, обработанными эфиром, и Ферми (Fermi—l Metodi Fermi, 1924) с карболовой вакциной показали, что, несмотря на понижение и утрату жизнеспособности, пассажные кроличьи мозги продолжают удовлетворительно вакцинировать.

Что же касается потери антигенных свойств высушенными мозгами, то она зависит не от смерти вируса, а от разрушения вакцинирующих веществ окислением, как доказывается работою Гаглазова (Гигиена и эпидемиология, № 3, 1926).

Предполагая, что этому окислению способствует присутствие в пассажных мозгах большого количества липоидов, которые, кроме того, как известно, парализуют микробицидную способность фенола, я предложил своим сотрудникам в институте Дженнера поставить ряд опытов с вакциной, приготовленной обработкой мозговой ткани эфиром с последующим умерщвлением вируса фенолом.

Эти опыты, выполненные главным образом Константиновой, дали чрезвычайно удовлетворительные результаты (Гамалея — Микробиол. журн., l. c.; Журн. микробиол. и патол., l. c.; Гигиена и эпидемпол., l. c., 1926; а также сообщения Антирабической комиссии при сывороточно-вакцинном совещании и на X съезде бактериологов).

Прежде всего, обработанная нашим способом вакцина оказалась совершенно безвредной в смысле причинения каких-либо нервных расстройств для всех крупных и мелких животных, хотя вводилась им в громадных количествах, не испытанных доселе для пастеровских прививок.

Затем эта вакцина способна была давать иммунитет в кратчайший срок, причем этот иммунитет контролировался самым жестоким образом — внесением пассажного вируса трепанацией под твердую мозговую оболочку.

Эти опыты вполне подтвердили указанные выше положения, что прочность и быстрота приобретения иммунитета всецело зависят от количества введенного антигена: чем большее количество мозга впрыскивается животному, тем скорее оно приобретает иммунитет. Этим дается объяснение давнему наблюдению, что иммунитет тем надежнее, чем дольше тянется предохранение укушенных, вследствие чего — при тяжелых ранениях — прививки продолжаются не две, а три и четыре недели. Понятно, что при таком долгом сроке успевают хотя и вирулентными мозгами, но малыми дозами внести большое количество антигена.

Однако даже при самых больших дозах нашей безвредной вакцины для достижения иммунитета — к трепанации пассажным вирусом — требовался все-таки известный срок, в среднем около трех недель (если не употреблять симультанной иммунизации — вакциной и антисывороткой, — дающей невосприимчивость в неделю).

На этом важнейшем вопросе пастеровских антирабических прививок, вопросе об инкубации иммунитета, мы должны подробнее остановиться.

Пастеровская антирабическая вакцинация представлялась мало понятной по сравнению с другими предохранительными прививками: в отличие от всех предыдущих (оспенной, сибиреязвенной и т. д.) при

ней иммунитет достигался уже в зараженном организме — во время инкубации (правда, очень продолжительной) бешенства, и вакцины разной ядовитости впрыскивались без всякого промежутка, каждый день непосредственно одна за другой. Предполагалось, что каждая предыдущая вакцинировала от последующей и что, следовательно, иммунитет к бешенству приобретался очень быстро. Но если с окончанием прививок человек уже был невосприимчив к введенному в него максимальному пассажному вирусу, как он мог — некоторое время спустя — погибать от последствий укусов, заразивших его более слабым собачьим вирусом?

Полагая, что для понимания значения пастеровского метода важно анализировать его неудачи, я разобрал имевшиеся в то время случаи смерти укушенных, несмотря на прививки (Гамалея, О методе Пастера, Одесса, 1886, а также Ann. Past., 1887). Все они произошли во время предохранительных прививок или в первые две недели после их окончания. Я сопоставил этот двухнедельный период с тем фактом, что для заболевания бешенством, даже при внесении собачьего вируса трепанацией непосредственно под твердую оболочку мозга, требуется значительный — двух- и трехнедельный — промежуток, при котором, следовательно, вирус уже распространяется в мозгу, ничем не проявляя своего присутствия. Отсюда я сделал вывод, что погибшие, несмотря на прививки от бешенства, уже имели — ко времени достижения иммунитета — мозг, зараженный вирусом, и что иммунитет в таких случаях не спасает от заболевания. Таким образом, мои заключения о методе Пастера были следующие:

1. он вполне надежен до укушения и некоторое время после него, до инфекции (центральной) нервной системы;

2. он недействителен, как в явном, так и в скрытом периоде уже наступившего заражения нервной системы.

Это объяснение казалось в то время очень правдоподобным. К нему присоединились Пастер, Гранше (Grancher), а также все антирабические институты. До сих пор в статистиках результатов прививок высчитывается, кроме действительной, также и «редуцированная» смертность, получающаяся при вычитании из всего числа умерших числа тех, которые заболели во время и в первые две недели после прививок.

В течение многих лет можно было считать это объяснение правильным и еще в 1902 году (Гамалея, История предохранительных от бешенства прививок в Одессе) я мог опираться на опыты со столбняком, указывавшие, что животные, нечувствительные к подкожному введению токсина, погибают от небольшого количества его, внесенного непосредственно в мозг.

В настоящее же время от такого объяснения необходимо отказаться. Наши опыты в институте Дженнера на десятках кроликов и собак доказали так же, как и исследования других ученых, что возможно получить у животных настолько прочный иммунитет, что он выдерживает безнаказанно внесение вируса в мозг и уничтожает, следовательно, инфекцию центральной нервной системы.

Но вместе с тем мы нашли, что этот иммунитет центральной нервной системы не достигается немедленно по окончании прививок, а нуждается в более или менее продолжительной инкубации. Он приобретается животным тем скорее, чем большее количество антигена ему введено: при малых количествах — через $1^1/_2$ — 2 месяца, при максимальных — через 21 приблизительно день.

Эти цифры относятся к контролю внутричерепной прививкой пассажного вируса. Для уличного же вируса, растущего медленнее, эти сроки — при заражении укусом, — вероятно, могли бы быть изменены.

От чего зависит такой длительный срок приобретения мозгового иммунитета?

Я думаю, что здесь мы имеем явление, аналогичное тому, что мы видели при оспе (см. стр. 196). Там ткани роговицы не скоро приобретали иммунитет, развившийся на коже, вследствие недостаточно быстрого обмена между кровью и ее соками. Иначе говоря: антитела, вырабатываемые в организме, не скоро проникают в жидкость передней камеры глаза и роговицы.

То же известно и относительно цереброспинальной жидкости. Ее обмен с кровью встречает «барьер», который с трудом пропускает в спинномозговую полость различные вещества. Антирабические вещества также задерживаются этим барьером. Поэтому для возникновения иммунитета мозга требуется известный промежуток времени.

Но и для выработки антител также нужен известный срок. Исследования Аливизатос (l. c.), а также и наши в институте Дженнера показали, что вирулицидные вещества сыворотки вакцинированных появляются не сразу, а накопляются постепенно в течение дней и недель.

Таким образом время, необходимое для достижения мозгового иммунитета, достаточного для противостояния контролю трепанацией, слагается из двух периодов: первого, уходящего на накопление антител в сыворотке крови, и второго, необходимого для проникновения этих антител в спинномозговую жидкость.

Существование этих двух периодов доказывается следующими нашими опытами. Мы можем значительно сократить срок приобретения животным мозгового иммунитета. Собака выдерживает контроль тре-

панацией пассажным вирусом не через 3 недели, а через неделю после вакцинации, если последнюю закончить впрыскиванием ей в мышцы большого количества (50 *куб. см*) антирабической сыворотки. Отсюда следует, что из трехнедельной инкубации мозгового иммунитета две недели уходят на выработку достаточного количества антител, а неделя — на проникновение их в спинномозговую жидкость. Цифры эти, разумеется, имеют только относительное значение и должны изменяться в связи с количеством введенного антигена, силой антирабической сыворотки и свойствами контролирующего вируса.

Антирабические антитела сыворотки крови были открыты Бабесом и Леппом (Babes et Lepp, 1889) и определяются таким образом, что некоторое количество отфильтрованного через бумагу вируса смешивается с исследуемой сывороткой вакцинированного человека или животного, помещается на полчаса или час в термостат, а затем прививается животному.

Антисыворотка много изучалась и не раз применялась для предохранения и лечения бешенства. Но большинством Институтов была оставлена. Приэтом — главным образом на основании опытов А. Мари (A. Marie) — создалось убеждение, что она не имеет ни лечебного, ни предохранительного действия в организме, несмотря на ее рабицидность in vitro (см. монографию Kraus - Gerlach - Schweinburg — Lyssa, 1926, стр. 330; литература).

На основании же наших опытов, о которых только-что рассказано, явствует ее ускоряющее влияние на приобретение мозгового иммунитета. Сокращение срока прививок, важное и для укушенных людей, обратило на себя особое внимание благодаря японскому методу предохранения собак в один прием, впрыскиванием больших количеств фенолизованной вакцины. Японский метод и ненадежен и опасен (Гамалея, Гигиена и эпидемиол., l. c., 1926). Вышеописанный метод Дженнеровского института, в один прием дающий иммунитет с кратчайшей его инкубацией (до одной недели), совершенно безопасен и вместе с тем надежен, так как привитые 5 или 10 *г* мозга собаки выдерживают уже через 3 недели трепанацию собачьим или пассажным вирусом.

Интересные опыты произведены в последнее время Сперанским (Ann. Past., т. 41, № 2, стр. 166, 1927). Они касаются как активной, так и пассивной иммунизации. По отношению ко второй он нашел, что предварительное извлечение спинномозговой жидкости (через промежуток между затылочной костью и атлантом, при наркозе), замедляющее вообще наступление заболевания бешенством, способствует — при впрыскивании антирабической сыворотки — тому, что животные остаются живыми несмотря на введение вируса трепанацией.

Для активной иммунизации Сперанский и Пономарев приготовляют вакцину следующим образом.

Головной мозг кролика, погибшего от бешенства, асептично извлеченный и растертый в ступке или при помощи стеклянных бус, смешивается с 5 или 10 объемами спинномозговой жидкости быка, полученной асептично и пропущенной чрез Шамберлановский или Беркефельдовский фильтр. Полученная суспенсия помещается в термостат при 37° на 27 — 36 часов, встряхивается и пропускается через фильтр Беркефельда. Фильтрат нагревается час на 50°, чтобы убить вирус, или же центрифугируется и фильтруется через свечу Шамберлана. Полученная жидкость вводится в спинномозговой канал по 0,5 — 1,5 *куб. см*, три или четыре раза, с суточными или двухсуточными промежутками. Затем, на 4 — 21 день после начала прививок кролики контролируются трепанацией минимальной смертельной дозой пассажного вируса. Из 13 таких кроликов два заболели одновременно с контрольными, 7 заболели с запозданием и 4 остались здоровыми. Эта вакцина имеет некоторое токсическое действие, такое же, впрочем, как и сходно приготовленный препарат из нормального мозга.

Заканчивая наш обзор иммунизации при бешенстве, мы приходим к следующим выводам:

1. Живой вирус, представляющий некоторую опасность, совершенно не нужен для доставления быстрого и прочного иммунитета.

2. Свежие рабические кроличьи и собачьи мозги могут быть лишены вирулентности и токсичности обработкою эфиром и фенолом, как это нами описано.

3. Приготовленный таким образом антиген может вызвать иммунитет в один прием, не причиняя никаких осложнений.

4. Но для развития после этого мозгового иммунитета, достаточного для перенесения контроля трепанацией, необходимо более или менее продолжительное время.

5. С некоторым видоизменением, ради уменьшения количества вводимой жидкости, предложенный нами метод в состоянии будет заменять те разнообразные методы, которые практикуются теперь (см. Саватеев — Бешенство, Госиздат, 1927; литература).

Недавно собирался в Париже Международный съезд по вакцинации от бешенства. Он, однако, не принес чего-либо нового (см. Ichok, Presse Médic., № 38, 1927) за исключением допущения вакцинации собак с обязательным осмотром их ветеринарным врачом в конце четвертого месяца после вакцинации.

Глава 13.

СЫПНОЙ ТИФ. — СИБИРСКАЯ ЯЗВА.

Микроб сыпного тифа принадлежит к фильтрующимся вирусам. Важное отличие от них: чувствительность к глицерину. Роль риккетций при сыпном тифе. Нахождение их в заразных вшах. Реакция Вейль-Феликса. Возможное значение протея X19. Фильтрующаяся фаза бактерий. Различные модификации сыпного тифа. Болезнь Брилля. Тропический тиф. Пятнистая лихорадка Скалистых Гор. Приобретенный иммунитет при сыпном тифе. Экспериментальные исследования иммунитета. Опыты и выводы Николля. Связь вируса с кровяными пластинками. Отношение к свертыванию крови. Попытки вакцинации людей сыпнотифозной кровью. Их безуспешность. Сыпнотифозная вакцина, приготовленная автором. Опыты на животных и прививки людям. Серотерапия сыпного тифа. Ее особое видоизменение, испытанное автором. Приготовление сибиреязвенных вакцин. Изменения бактерий, растущих под влиянием антисептиков. Действие вакцин на баранов. Вакцинальная лихорадка. Общие и местные явления при вакцинальной лихорадке. Способ возникновения вакцинального иммунитета и его свойства. Специфическая сыворотка и результаты лечения ею. Термопреципитация. Местная иммунизация. Ее благоприятные результаты.

Насколько твердо установлена эпидемиология сыпного тифа, передающегося вшами, настолько до сих пор темна его этиология, несмотря на возможность экспериментального воспроизведения болезни на различных животных.

В организме больных сыпным тифом людей и свинок не находят никаких микробов (мы оставляем в стороне многочисленные прежние неподтвердившиеся находки). Кровь их, однако, заразительна и ею легко вызвать типичное заболевание у морских свинок. В ней, следовательно, заключается микроб сыпного тифа. Николль (Nikolle) доказал, что и фильтраты сыпнотифозного материала через Шамберлановские фильтры заразительны. Таким образом следует признать, что сыпнотифозный микроб принадлежит к фильтрующимся вирусам.

Я, однако, нашел (Русский Врач, т. 16, № 12, стр. 270, 1917), что он резко отличается от остальных вирусов этого класса своей чрезвычайной чувствительностью к глицерину. Даже в 30% глицерине сыпнотифозный материал теряет через сутки свою заразительность, а

в 20% эта заразительность, если не вполне уничтожается, то значительно ослабевает. Интересно, что другие отнимающие воду растворы, как, например, крепкие растворы виноградного сахара, не имеют такого обеззараживающего действия.

Другая особенность этого вируса, на которую следует обратить внимание и которая отличает его от класса фильтрующихся вирусов, есть его слабая сопротивляемость низкой температуре. Замороженный сыпнотифозный материал, взятый у свинок, окончательно теряет свою заразительность.

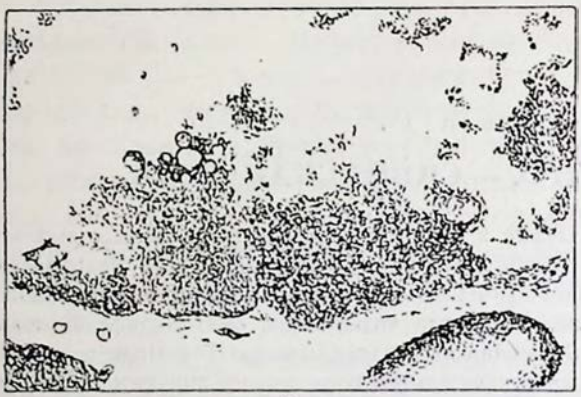


Рис. 49. Риккетции из лопнувшей эпителиальной клетки кишечника вши.

Если таким образом экспериментальные исследования указывают на принадлежность сыпнотифозного микроба к особому типу фильтрующихся вирусов, то эпидемиологические приводят к несколько иному выводу. Как сказано, сыпной тиф передается вшами. В за-

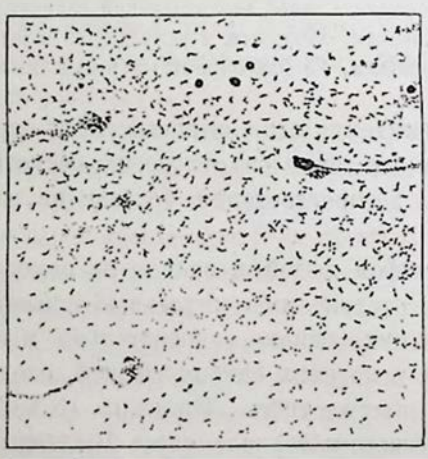


Рис. 50. Размножившиеся в кишечнике вши риккетции.

Рис. 51. Риккетции из раздавленной вши.

разных же вшах да Роха Лима (da Rocha Lima—Berl. Kl. Woch, № 21, 1916; Münch. Med. Woch., № 39, 1916; Ergebn. d. allg. Pathologie, т. 19, 1919) установил присутствие особых телец, которые были им названы в память

о двух заслуженных в изучении сыпного тифа и погибших от него ученых — rickettsia prowazeki (рис. 49, 50,51). Эти тельца имеют эллиптическую форму. Несколько удлиняясь перед делением, они затем снова укорачиваются и остаются некоторое время соединенными слабо окрашиваемой наружной оболочкой. Отсюда возникает их характерный бисквитообразный вид. Риккетции поселяются в эпителиальных клетках кишечника вшей и размножаются там в таком количестве, что клетки лопаются, и риккетции попадают в полость кишечника. Дальнейшими исследованиями вполне установлено этиологическое значение риккетций. Они появляются у здоровых вшей, которые сосут кровь сыпнотифозных больных. Впрыскиванием свинкам растертых (содержащих риккетции) кишечников вшей вызывается типичное заболевание. В чистых культурах риккетции пока не получены, если не считать неподтвердившихся еще работ некоторых ученых.

Клинические исследования ставят сыпной тиф в связь еще с третьим микробом. А именно Вейль и Феликс (Weil und Felix — Wien. Kl. Woch., № 2, 28 и 31, 1916) нашли, что кровь сыпнотифозных людей агглютинирует особую разновидность простой бактерии гниения, b. proteus vulgaris, которую они выделили из мочи сыпнотифозных больных и назвали — в отличие от других разновидностей — proteus X19. Это открытие было подтверждено повсюду, и реакция агглютинации сыпнотифозной сыворотки с культурой (живой или убитой нагреванием выше 60°) протея X19, появляющаяся часто уже на второй день болезни, оказалась точным и верным способом распознавания болезни.

Итак, следовательно, в этиологии сыпного тифа играют какую-то роль три фактора: фильтрующийся вирус, риккетции и proteus X19. Какое же соотношение между ними?

Культуры протея не вызывают заболевания сыпным тифом у людей и обезьян. Кровь сыпнотифозных свинок не агглютинирует протея X19. Поэтому нельзя признать прямой связи между этой бактерией и заболеванием сыпным тифом.

Высказывалось мнение, что сыворотка сыпнотифозных обладает вообще способностью агглютинировать разнообразных бактерий, потому ли, что они проникают в кровь больных из кишечника или потому, что при сыпном тифе повышается содержание агглютининов в крови. Но никакая иная бактерия не дает такой высокой и постоянной агглютинации, как протей. Неудовлетворительны также оказались объяснения параагглютинацией и гетерогенностью антигена (см. часть I, стр. 78). Имеются данные в пользу того, что бактерии — в соприкосновении с соответственной сывороткой — могут приобретать способность агглюти-

нироваться этой сывороткой. Это могло бы служить к объяснению агглютинации сыпнотифозной сывороткой протея, выделенного из мочи сыпнотифозных.

Есть, однако, факты в пользу признания более тесной этиологической связи протея с сыпным тифом, согласно мнению Вейля и, в особенности, Фридбергера (C. B. f. Bakt., Orig., 5/6, 1923). В последнее время учащаются указания на возможность такой связи (см. мои работы в Профилактич. мед., № 7, 1925 и Журн. микробиол., патол. и т. д., т. 3, вып. I., 1926). У многих обычных бактерий открыта фильтрующаяся фаза (см. часть I, стр. 163): у туберкулезной, брюшнотифозной, дизентерийной и др. При этом оказывается, что свойства бактерий при переходе в невидимую фазу часто меняются, так же как и вызываемые ими болезненные явления.

Можно предположить, что протей, расщепляясь до невидимости, теряет свою сапрофитическую токсичность (см. Vaughan, l. c., а также часть I, стр. 94) и приобретает способность жить в живом организме и вызывать заболевание. Вейль нашел, что прививка кроликам заразного материала от сыпнотифозных свинок ведет к выработке ими агглютининов по отношению к протею X19. А Фейгиной удалось выделить протея из больных сыпным тифом свинок. Могу прибавить, что протей так же чувствителен к глицерину, как и сыпнотифозный вирус. Оказывается, таким образом, что, действительно, между риккетциями, фильтрующимся вирусом и протеем X19 имеется довольно тесная связь. Возможно, что все три являются различными формами одного и того же микроба.

Сыпнотифозный микроб имеет склонность к видоизменению, судя по тому, что существуют стойкие разновидности этой болезни. Одна из них известна в Американских Соединенных Штатах под именем болезни Брилля (Brill's Disease). Она отличается легким течением и малой смертностью ($^1/_2\%$ — $1^0/_0$). Но ее тождество с сыпным тифом доказывается прививкой животным и перекрестной иммунизацией. Она, повидимому, передается через посредство крыс и мышей, без участия человеческих вшей (Off. Intern., т. 19, стр. 507, 1927). Сходная легкая разновидность существует и в Южной Азии.

Это — так называемый «тропический тиф» (Off. Intern. d'Hyg. Publ., т. 19, стр. 506, 1927), распространенный в Малайских штатах. Он отличается легким течением, как и болезнь Брилля, но передается от человека к человеку, и вши не играют при нем никакой роли. Туземцы к нему невосприимчивы (приобретенный иммунитет), а заболевают представители пришлых рас. Заболевают пастухи и вообще имеющие дело со стадами. Передается, вероятно, клещами. Относительно реакции Вейль-Феликса результаты противоречивы.

Очень похожая, но несомненно отличная от сыпного тифа болезнь есть пятнистая лихорадка Скалистых Гор в Америке (Spotted fever или Rocky Mountain fever), которая существует в двух видоизменениях: одной — легкой и другой — высоко смертельной. Она также вызывается риккетциями, но распространяется не вшами, а клещами. Клинически она характеризуется папулезной высыпью и припуханием лимфатических желез. У свинок она также — при экспериментальном заражении — вызывает типичную лихорадку, часто ведущую к смерти. Замечательная особенность вируса этой болезни — его крайняя чувствительность к лимоннокислому натрию.

Заболевание сыпным тифом ведет к очень стойкому иммунитету.

Уже давно известно, что сыпной тиф оставляет после себя прочный и длительный иммунитет. Мерчиссон (Murchisson) считал, что вторичное заболевание при сыпном тифе бывает реже, чем при скарлатине и оспе. По Гаулю, за десятилетие с 1900 по 1909 г., в Ленинграде повторное заболевание сыпным тифом отмечено у 3 человек (через 6 месяцев, через 2 и через 3 года).

Эта неповторяемость сыпного тифа привела к мысли о предохранительных прививках. Они были осуществлены тремя способами: культурами микробов, кровью или сывороткой крови сыпнотифозных людей и, наконец, материалом, взятым у зараженных сыпным тифом животных.

Что касается первого способа, то он применялся на животных Рабиновичем и на людях в обширных размерах американскими врачами в Сербии. Но употреблявшиеся микробы едва ли имеют этиологическое значение, а полученные результаты сомнительны.

Обезьяны и свинки, перенесшие болезнь, также становятся невосприимчивыми к новому заражению сыпнотифозным материалом (о свинках, однако, см. дальше).

При жестоких эпидемиях сыпного тифа, появившихся вслед за всемирной войной, естественно было обратиться к защите от них при помощи вакцинации.

Экспериментальные исследования сыпнотифозной вакцинации производились на обезьянах и морских свинках. Обезьяны, однако, мало пригодны для этой цели вследствие их малой и сильно колеблющейся восприимчивости. Обстоятельное изучение иммунизации морских свинок было сделано Николлем. Он нашел, что морские свинки приобретают иммунитет только после перенесения типичного заболевания, легкие же и абортивные формы не оставляют после себя невосприимчивости. Инактивированная нагреванием до 50° — 55° сыпнотифозная кровь также не дает иммунитета. Сыворотка заразной крови, освобожденная центрифугированием от белых кровяных шариков, не вызы-

вает ни заболевания, ни иммунитета. Малые же количества заразной крови или же сыворотка с небольшой примесью лейкоцитов могут, не причиняя заболевания, повести к иммунитету. Этот способ вакцинации малыми и возрастающими количествами живого вируса Николль испытал на самом себе и, затем, применил на 38 лицах персонала и пациентов временного госпиталя в Сиди-Фатигаль, близ Туниса. Сыпнотифозных заболеваний среди этих лиц не произошло. Но этот способ не получил дальнейшего распространения как в виду опасности применения живой заразы, так и по его противоречию первоначальным данным Николля, что только те из зараженных свинок приобретают иммунитет, которые проделают типичную форму болезни.

Дифференциальным центрифугированием заразной крови свинок я определил (l. c.), что вирус сыпного тифа связан не с лейкоцитами, а с кровяными пластинками, которыми он, вероятно, адсорбируется. Замечательно, что человеческая сыпнотифозная кровь, оставаясь заразительной для свинок при дефибринировании или при смешении с лимоннокислым натром, утрачивает заразительность после свертывания. Много раз я пытался заразить свинок материалом, остающимся после взятия сыпнотифозной крови для реакции Вейль-Феликса. Оказалось, что в таких случаях ни сыворотка, ни фибринозный сгусток не вызывали заболевания свинок. Я полагаю, что при свертывании крови микроб фиксируется фибрином и уничтожается местной затем реакцией.

Несмотря на полное отсутствие экспериментального обоснования, был на людях проделан в обширнейшем размере опыт вакцинации нагретой сыпнотифозной кровью. Дефибринированная кровь сыпнотифозных больных была применена для вакцинации людей Хамди-пашей (Chamdy Pascha). Он убивал в ней микробов нагреванием до 62° или хлороформом, или выдерживанием на морозе в течение двух суток. На 19 преступниках было доказано, что она дает иммунитет. После этого предохранительные прививки посредством инактивированной дефибринированной крови были многократно испробованы и особенно — в 1919 г. у нас в России — Златогоровым в Ленинграде, Мартиновским и Розенталем в Москве (см. Розенталь, l. c., стр. 466). Кровь бралась на высоте болезни между 5 и 9 днем. Она дефибринировалась, смешивалась пополам с физиологическим раствором, разливалась по ампулам и нагревалась до 58° — 60° в течение часа. Впрыскивание вакцины производилось под кожу три раза с двухдневными промежутками (1-й, 4-й и 7-й день). В общей сложности вводилось от 12 до 24 *куб. см* вакцины, что соответствует 6 и 12 *куб. см* цельной крови.

Эти — в сущности безнадежные — прививки производились на многих тысячах людей, пока сами авторы их не убедились в их бесполезности. Вот что, например, говорит Розенталь (l. c.): «В общем больших надежд на метод возлагать нельзя. Абсолютного иммунитета прививки не дают. Среди привитых было немало заболеваний, хотя, повидимому, и несколько меньше, чем среди не привитых. Отмечены и смертные случаи среди заболевших привитых. Вакцинация, произведенная в инкубационном периоде, не предотвращает развития болезни и не оказывает никакого действия на ее течение. Отсутствие более или менее ясно выраженного эффекта после вакцинации нагретой кровью естественно выдвигает принципиальный вопрос о том, мыслимо ли вообще добиться при сыпном тифе иммунитета путем прививок мертвого вируса. Лабораторная практика дает на этот вопрос отрицательный ответ. Мертвый вирус не в состоянии вакцинировать ни свинок, ни обезьян. Животные эти приобретают иммунитет исключительно после прививки живого вируса — и то только при условии, если эта прививка вызвала болезнь, которую они благополучно перенесли. Само собой разумеется, что вакцинация человека живым вирусом (ненагретой сыпнотифозной кровью) — дело весьма рискованное и может повлечь за собою и роковые последствия. Так, в результате таких прививок, произведенных в 1915 г. среди 310 турецких солдат врачом Н. О. (признанным впоследствии душевнобольным), больше половины заболело сыпным тифом и притом в типичной форме. Смертность среди заболевших равнялась 28%».

Прибавим, что уже в самый разгар прививной горячки Гартох представил статистику результатов своих прививок, по которой заболеваемость сыпным тифом привитых возрастала с числом перенесенных ими прививок. Эти факты вполне опровергали предохранительное значение употребляемых вакцин.

Мною также были проделаны на свинках опыты вакцинации, причем я пришел к следующим результатам (Научная медицина, № 3, март, стр. 322, 1919).

1. Перенесением типичного заболевания свинки приобретают иммунитет, который в некоторых случаях отличается большою прочностью.

2. Замечательнейшая особенность сыпнотифозного иммунитета свинок заключается в том, что он обыкновенно может быть уничтожен повторным заражением. Мои опыты оставили во мне такое впечатление, что путем многократного заражения можно раньше или позже вызвать новое заболевание у любой иммунной свинки.

3. Абортивные заболевания и не ведущие к заболеванию заражения не дают иммунитета.

4. Введение сыворотки, даже неактивированной, может вызвать абортивное заболевание, но не вакцинирует.

5. Инактивированная (при 55°) заразная кровь или плазма крови могут вакцинировать.

6. Стерилизованные глицерином (см. выше) кровь и, особенно, заразные органы дают прочный иммунитет. Я нашел (Русский Врач, l. c.), что сыпнотифозного вируса гораздо больше, чем в крови, заключается во внутренних органах свинок, а именно в селезенке, в легких и особенно в мозгу и в семенных железах.

7. Невыдерживающий многократного заражения сыпнотифозный иммунитет свинок может быть сделан устойчивым посредством повторной вакцинации экстрактом из глицеринированных органов.

8. Свинки могут быть вакцинированы этим экстрактом даже и во время инкубационного периода.

На основании этих данных я приготовил сыпнотифозную вакцину таким образом, что помещал органы убитых на высоте заболевани сыпнотифозных свинок в глицерин на несколько дней. Затем, извлеченные из глицерина органы растирались и извлекались физиологическим раствором, отфильтровывались через бумагу и стерилизовались получасовым нагреванием до 50°. К экстрактам прибавлялось $^1/_2\%$ фенола.

Посредством этих экстрактов я вакцинировал себя и около 30 сотрудников, никто из которых не заболел в тогдашнюю тяжелую эпидемию. Особенно интересен случай с одним из моих ассистентов (д-ром У.), который попал затем в плен и находился все время среди сыпнотифозных больных, покрытый сыпнотифозными вшами, и тем не менее не заболел.

Эти опыты, к сожалению, не были поставлены в широких размерах. Но я считаю необходимым обратить на них особенное внимание, так как до сих пор, несмотря на все меры предосторожности по отношению к вшам, слишком много ученых и врачей погибают как при эпидемиях, так даже и при изучении сыпного тифа.

При помощи своих вакцин я приготовил на различных животных — козах, ослах, лошади — сыпнотифозную антисыворотку.

Серотерапия сыпного тифа была испробована посредством сыворотки выздоравливающих, а также сыворотки иммунизированных животных. Предохранительные свойства сыворотки выздоравливающих установлены экспериментально. Лечебные же ее свойства слабо выражены несмотря на употребление больших ее количеств (до 100 *куб. см*).

Николль иммунизировал лошадь и осла повторными внутривенными впрыскиваниями суспенсии измельченных селезенок и надпочечных

желез свинок. После продолжительной иммунизации он получил сыворотку с ясно выраженными предохранительными и лечебными свойствами. При лечении ею больных людей он наблюдал благоприятное ее влияние: понижение температуры, подавление нервных расстройств, улучшение общего состояния, некоторое сокращение продолжительности болезни.

Изготовленная мною сыворотка также была испытана на больных (в Боткинской барачной больнице) с благоприятными, но не выдающимися результатами.

Я поэтому предложил употреблять ее в комбинации с вакциной, предполагая, что при совместном действии антигена и антител эффект получится значительно лучший.

Я основывался притом на мало обративших на себя внимание опытах Руффера и Крендиропулоса (Ruffer et Crendiropoulos) с лечением больных дифтерией морских свинок. Они именно нашли, что тогда как излечение таких больных свинок не может быть достигнуто никакими дозами лечебной сыворотки, свинки, напротив, вылечиваются, если кроме сыворотки впрыскивать им экстракты из мышц погибших от дифтерии свинок. Сколько помнится, и у Беринга попадается где-то указание (которого я не могу теперь разыскать), что хронический столбняк может излечиваться не сывороткой, а экстрактами соответственных тканей.

Я основывался также на своих — очень, правда, немногочисленных — наблюдениях. Не могу, однако, не привести одного поразительного случая, когда болезнь была сразу купирована подобным комбинированным впрыскиванием антигена с антисывороткой. Больной, находившийся в полном бреду, с высокой лихорадкой, на следующий день после этой иммунизации встал здоровым (рис. 52).

Мы уже говорили о Пастеровском открытии предохранительных прививок от сибирской язвы (см. часть I, стр. 24), а также о том, что сибиреязвенный как естественный, так и вакцинальный иммунитет долгое время являлся полем битвы соперничавших теорий невосприимчивости.

В самом начале открытия антител мною было произведено подробное исследование сибиреязвенных вакцин и действия их на различных восприимчивых и иммунных животных (Ann. Past., 1888).

Я приготовил вакцины в лаборатории Пастера по способу Шамберлана и Ру при помощи антисептиков (Chamberland et Roux — C. R. de l'Acad. des Sc., т. 96, стр. 1088 и 1410, 1883). Чрезвычайно интересны морфологические изменения, которым подвергается бактеридия, выращиваемая в бульоне, к которому прибавлено 0,2% до 0,4% двухромокислого калия. Она не образует спор, но растет тонкими

№	ИМЯ и ФАМИЛИЯ						ВОЗРАСТ 15 л.											
1919 г.	ОКТЯБРЬ					МЕСЯЦ ЧИСЛО	17		18		19		20		21		22	
ДЕНЬ БОЛЕЗНИ							2		3		4		5		6		7	
ВЕС ТЕЛА		КОЛИЧ. МОЧИ	УДЕЛЬН. ВЕС МОЧИ	ДЫХАНИЕ	ПУЛЬС	ТЕМПЕРАТУРА	У.	В.	У.	В.	У.	В.	У.	В.	У.	В.	У.	В.
В ГР.	В ФУНТ.	В КБ. СМ																
800		3900	1,039			8												
600		3800	1,038			6												
400		3700	1,037			4												
200		3600	1,036	45	130	42° 2												
000		3500	1,035															
800		3400	1,034			8												
600		3300	1,033			6												
400		3200	1,032			4												
200		3100	1,031	40	120	41° 2												
000		3000	1,030															
800		2900	1,029			8												
600		2800	1,028			6												
400		2700	1,027			4												
200		2600	1,026	35	110	40° 2												
000		2500	1,025															
800		2400	1,024			8												
600		2300	1,023			6												
400		2200	1,022			4												
200		2100	1,021	30	100	39° 2												
000		2000	1,020															
800		1900	1,019			8												
600		1800	1,018			6												
400		1700	1,017			4												
200		1600	1,016	25	90	38° 2												
000		1500	1,015															
800		1400	1,014			8												
600		1300	1,013			6												
400		1200	1,012			4												
200		1100	1,011	20	80	37° 2												
000		1000	1,010															
800		900	1,009			8												
600		800	1,008			6												
400		700	1,007			4												
200		600	1,006	15	70	36° 2												
000		500	1,005															
800		400	1,004			8												
600		300	1,003			6												
400		200	1,002			4												
200		100	1,001	10	60	35° 2												
000		0	1,000															

Рис. 52. Купирование сыпного тифа комбинированной серотерапией.

палочками или же распадается на кусочки, которые вздуваются, теряют окрашиваемость и исчезают, оставляя пустые оболочки. Иногда, напротив, бактерии окружаются чехлом, который хорошо окрашивается анилиновыми красками и вдвое и втрое превосходит толщину самой бактерии, становящейся внутри его невидимой. Подобные же чехлы я впоследствии наблюдал при действии на бактерии растворами казеина. Это образование чехлов, вероятно, как и описанные Данишем капсулы при действии на бактеридий сулемы, играют роль защитного средства от ядовитых воздействий (см. стр. 40). Кроме того, в этих культурах наблюдалась частая инволюционная форма бактеридий — в виде закрученной спирали, распадающейся на кокки (см. рис. 39).

При этих условиях ядовитость бактеридии постепенно исчезает, как можно убедиться, пересевая ее через разные промежутки времени в обыкновенный бульон. Таким образом получается первая, более слабая, и вторая вакцины. Кроме ядовитости вакцина отличается от сильного вируса уменьшенной величиной и тем, что неспособна свертывать молоко.

Введение вакцин баранам вызывает у них лихорадку, которая была мною подробно изучена. Я доказал многочисленными опытами, что развивающийся от прививок иммунитет прямо пропорционален бывшей от вакцинации лихорадке. Я сделал отсюда вывод, что сибиреязвенный иммунитет приобретается благодаря вакцинальной лихорадке (то же я наблюдал и при предохранительных прививках от куриной холеры — C. B. f. Bakt., т. 4, стр. 161, 1888). Поэтому можно достигнуть полного иммунитета одной первой вакциной, если она настолько патогенна, что вызывает сильную лихорадку. Наоборот, если она не дает лихорадки, то впрыскивание второй вакцины причиняет очень высокую. Если обе не дают лихорадки, то иммунитет не приобретается, и вирус убивает вакцинированных. Эти данные позволяют подобрать надлежащие степени аттенуации бактерий для предохранительных прививок.

Изучая механизм приобретения иммунитета баранами, я нашел, что немедленно после подкожной прививки вакцинальные бактерии начинают размножаться на месте прививки, где вместе с тем образуется отек. Но это размножение вскоре останавливается благодаря иммиграции лейкоцитов. Участие последних доказано было опытами введения первой вакцины в переднюю камеру глаза кроликам или вируса туда же собаке. При подкожном впрыскивании ни первая вакцина у кролика, ни вирус у собаки не вызывают лихорадки; введенные же в переднюю камеру глаза, они дают значительное повышение температуры. Вместе с иммиграцией лейкоцитов замечаются

морфологические изменения бактерий и появление их дегенеративных форм, сходных с вышеописанными в хромовокислых культурах. Не делая срезов, я не касался вопроса, происходит ли эта дегенерация бактеридий внутри или вне лейкоцитов. Я только констатировал, что вместе с появлением лейкоцитов возникает «антисептическое» изменение на месте роста вакцин, ведущее к их дегенерации. Подобную же дегенерацию бактеридии я наблюдал при посеве ее в извлеченную из передней камеры жидкость, оставшуюся после роста в передней камере вакцины. В то время еще слишком мало было известно о бактерицидности.

Убивая баранов на высоте вакцинальной лихорадки, я констатировал, что все внутренние их органы запружены распавшимися и растворяющимися вакцинальными бактериями, сходными опять-таки с ранее описанными. Только в начале лихорадки в крови сердца находят нормальных и живых бактерий. Первые стадии разрушения наблюдаются в макрофагах селезенки, костного мозга, печени. Затем, разрушенные формы накопляются в мякотном слое почек и могут быть найдены в моче. Но эти все дегенеративные формы мертвые, и культуры из них остаются стерильными.

Я констатировал у гипериммунизированного барана, что на месте прививки не возникает никаких видимых изменений, но что соки этого барана приобретают на некоторое время «антисептическую» способность. Но она вскоре исчезает, и ею нельзя объяснять длительного иммунитета. Убитые бактерии у восприимчивых животных, как и вирулентные у иммунных, не вызывают отека, а иммиграцию лейкоцитов, доводящую иногда до абсцесса. Поэтому я полагал, что объяснение возникновения иммунитета следует искать не в этой иммиграции лейкоцитов, а в противоположном явлении — в эксудации плазмы у восприимчивых животных, в сибиреязвенном отеке.

Сибиреязвенная вакцинация есть результат жизни и размножения вакцинальных бактерий в теле животных. С этим размножением связано образование токсических продуктов, быть может, специфических алкалоидов, и это размножение проявляется в виде вакцинальной лихорадки.

Эта временная культура вакцин в организме ведет к приучению всей животной экономии к специфическому действию бактеридии. Это приучение касается, вероятно, всех клеточек: нервных, лейкоцитов, эндотелиальных. Приученные к специфическому яду, клеточки не парализуются его действием и могут отнестись к ядовитой бактерии, как к безвредной или как к любому постороннему телу. Так, например, эндотелиальные клетки капилляров вместо того, чтобы сократиться и

излить серозный эксудат, пропускают только лейкоцитов, а эти последние, не воспрепятствованные в своей функции, энергично уничтожают микробов и выделяют, быть может, антисептическое вещество.

Я подробно изложил свои исследования как основанные на очень большом числе опытов. Кроме того, сделанные из них в свое время выводы во многом совпадают с тем, что ныне признано.

Но непосредственно последовавшая эпоха была для них неблагоприятна. Хотя были найдены бактерицидные и иные антитела в сыворотке, но было обнаружено, что ими нельзя объяснять сибиреязвенного иммунитета, так как у восприимчивого кролика сыворотка сильно бактерицидна и совсем лишена этого свойства у иммунной собаки. Через это замечательное несовпадение иммунитета с бактерицидностью гуморальная теория до сих пор перешагнуть не могла (см. часть I, стр. 37).

Тем не менее, однако, участие растворимых веществ в иммунитете не может быть отрицаемо в виду существования иммунной сыворотки. Склаво (Sclavo) и затем Маршу (Marchoux) доказали, что сыворотка иммунизированных животных заключает превентивные вещества. Подробно этот вопрос был изучен Зобернгеймом (Sobernheim — см. его статьи в руководствах Kolle und Wassermann и Kraus und Levaditi). Он получал антисыворотку путем продолжительной иммунизации коров сначала ослабленными, а затем большими количествами ядовитых бактерий. Его сыворотка имела высокое предохраняющее действие как по отношению к подкожному, так и пищевому заражению. Она также имела и лечащее влияние. Ее действие, однако, оставалось необъяснимым, так как в ней не было ни бактериолитической, ни антитоксической способности. Байль предполагает, что она имеет антиагрессивные свойства (см. стр. 42). Асколи (Ascoli — Zeitschr. f. Immun., orig., т. II, 1912) предполагает существование при сибирской язве особого «парабластического» иммунитета, который заключается в нарушении процессов питания бактерий. Последние, поэтому, теряют способность выделять капсулу и уничтожаются. Асколи, кроме того, нашел, что органы погибших от сибирской язвы животных, даже загнившие, дают специфическую преципитацию с сибиреязвенной сывороткой. Эта так называемая «термопреципитация» производится таким образом, что кусочек подозреваемой ткани кипятится в 10 частях физиологического раствора, фильтруется по охлаждении через асбестовый фильтр и медленно наливается в пробирку с преципитирующей сибиреязвенной сывороткой. При положительной реакции на границе обеих жидкостей появляется в течение пяти минут помутнение.

приостановили признание значения его открытий. Теперь оно больше не подвергается сомнению.

Большим препятствием для изучения иммунологии холеры была недостаточная ядовитость холерного вибриона для животных. Поэтому ценной находкой явился найденный мною у одесских кур чрезвычайно патогенный вибрион, сходный с холерным и названный мною Мечниковским или птичьим (vibrio metschnikovii s. avicidus). Убивая особенно легко свинок и голубей, он мог быть усилен (пассажами через плевру кроликов) в своей ядовитости в такой степени, что поражал всех испытанных мною животных. На нем были изучены мною вопросы локализации в кишечнике и вакцинации посредством химических и летучих вакцин (Гамалея—Ann. Past., 1888, 1889 и 1890).

Все это было повторено мною и для холерного вибриона, так как я нашел, что он — после пассажа через свинок — легко убивает голубей, вызывая у них септицемию, после чего делается неотличим от холерного. Во Франции я, однако, не мог достигнуть такого усиления холерного вибриона, и — после исследования Пфейффера — было признано, что отличие холерного вибриона от птичьего заключается в неядовитости первого для голубей.

Вернувшись в Россию, я и другие ученые много раз находили холерных вибрионов, вызывавших септицемию у голубей. Таковые были находимы и в Италии. Но они не выдерживали — после перехода через голубей — критерия агглютинабильности специфической холерной сывороткой и признавались в виду этого нехолерными.

Только в последние годы удалось выяснить эти противоречия. Оказывается, что голуби в России легче погибают от заражения холерным вибрионом, чем в других странах. Оттого так многочисленны были находки в России холерных вибрионов, вызывающих септицемию у голубей. Но кроме того я нашел, что полученный мною, как заведомо типичный, холерный вибрион перестал агглютинироваться холерной сывороткой, пройдя через ряд голубей и будучи выделен из их крови. В настоящее время изменения агглютинабильности холерных бактерий есть хорошо известное явление. Особенно важно указание, что специфическая агглютинация холерной сывороткой может быть приобретена неагглютинируемым вибрионом после выделения его из человеческих испражнений в случаях вызванного им заболевания (Ермольева, Арх. эксп. биол. и мед., т. 15, стр. 1, 1927). Кроме того, патогенные для голубей холерные вибрионы не являются более редкостью. Таким образом исчезает, в сущности, единственное отличие Мечниковского вибриона от холерного, и они должны быть признаны тождественными. Возвращаясь к своим опытам вакцинации от холер-

ного и птичьего вибрионов, я должен указать, что я вполне подтвердил все открытия Феррана.

Особенное значение имеет тот факт, что мне удалось вакцинировать свинок при помощи продуктов перегона соответственных культур, что было подтверждено Гернандецом (Hernandez) и недавно Ермольевой (Арх. эксп. биол. и мед., т. 15, стр. 1, 1927). Этим был окончательно разрешен вопрос о природе антигенов, которые до сих пор еще относятся исключительно к протеинам и которые — по моим исследованиям — являются биогенными аминами. Это последнее доказывается двумя путями. С одной стороны, дестилляты, будучи подкислены, могут быть выпарены досуха — для удаления фенола, индола, летучих жирных кислот и т. п. — и не теряют вакцинирующих свойств. С другой стороны, те же вакцинирующие вещества могут быть добыты непосредственно из соответственных вибрионных культур примененной впервые Брюлем (Bruhl — C.R. Soc. de Biologie, 1891) обработкой их по способу Готье для добывания птомаинов. Этот способ заключается в осаждении посторонних веществ из культур уксуснокислым свинцом, удалении свинца щавелевой кислотой, выпаривании с прибавлением щевелевой кислоты для удаления уксусной, обработкой известковым молоком с известковой водой для удаления щавелевой кислоты. Затем — по способу Готье — следует выпаривание досуха при слабо кислой реакции и обработка спиртом. После такой обработки вибрионовых продуктов вакцинирующие вещества не могли быть более найдены Брюлем ни в осадке, ни в спиртовом растворе. По моим исследованиям оказалось, что щавелевокислый холерный амин (холерамин) разлагается спиртом, причем в раствор переходит свободный амин, который при выпаривании спирта улетучивается. Поэтому он должен быть связан не щавелевой, а молочной, лимонной или соляной кислотами, которые дают с ним растворимые в спирту соли.

В виду ничтожных количеств получаемого специфического вакцинирующего вещества, точного анализа его мне пока не удалось произвести за исключением некоторых осадочных и красочных реакций (Гамалея, Арх. клинич. и эксп. мед., l. c.). Но в виду теоретического значения вопроса и необходимости поставить вне сомнения вакцинирующее действие аминов, которое могло быть объяснено простым повышением резистентности, которое достигается впрыскиванием всяких бактерий и даже бульона, я поставил опыты с изучением антител в крови вакцинируемых холерным амином кроликов (Гамалея — Научная Медицина, стр. 481, 1919). Притом я нашел, что в крови этих кроликов не образуется ни преципитинов, ни агглютининов, ни бактериолизинов для холерного вибриона. Но сыворотка крови вак-

цинированных кроликов приобретает способность вызывать феномен Пфейффера в брюшине свинок, т. е. в отличие от нормальной сыворотки она ведет к распаду вибрионов и выздоровлению зараженных вибрионом в брюшину свинок, тогда как контрольные погибают. Таким образом кровь вакцинированного кролика приобретает противозаразные (превентивные) свойства и заключает, следовательно, специфические антитела. Ермольева (l. c.) подтвердила эти факты и нашла, кроме того, что кровь вакцинированных способна давать реакцию поглощения комплемента.

Из этих своих опытов я сделал вывод, что так называемые реакции иммунитета (агглютинация и т. д.) являются несущественными для доказательства приобретения невосприимчивости и что они служат только показателями реакций на белковые составные части бактерий, которые не играют роли в возникновении иммунитета.

Затем мною было указано (Гамалея — Профилакт. мед., № 4 — 5, 1922), что в виду кристаллической природы аминов удачная вакцинация ими per os так же естественна, как и прием внутрь различных алкалоидов. Но для этого необходимо их освобождение от связи с белками внутри бактерий, так как иначе они могут подвергаться опасности разделить судьбу последних в кишечнике, т. е. отсутствие всасываемости.

Из опытов Безредки (Местная иммунизация, 1926) известно, что вакцинация per os мертвыми бактериями удается с трудом, а именно, требует употребления очень больших доз и предварительной сенсибилизации кишечника посредством желчи или иных веществ (какао и т. п. — Глухов).

Затем мною был в свое время изучен холерный яд и мною и Брюлем было доказано, что очищение вакцинирующих веществ от посторонних примесей имеет еще и то значение, что укорачивает инкубацию иммунитета (см. часть I, стр. 123). Брюлю удавалось очищенной вакциной не только вызывать иммунитет за сутки до заражения, но даже задерживать смертельный исход у одновременно инфицированных свинок.

В настоящее время летучие вакцинирующие вещества найдены Ермольевой (l. c.) и у других бактерий. Но возможно, что не все биогенные амины, имеющие значение для приобретения иммунитета, принадлежат к бескислородным летучим соединениям. Возможно, что для отыскания специфических аминов следует прибегнуть к иным методам (см. Gugenheim — Die biogenen Amine, 1926), один из коих, предложенный Готье, мною испытан и описан выше. Интересно еще отметить, что вакцинальный иммунитет свинок и голубей различается

своею прочностью: у свинок он держится долго, у голубей быстро исчезает. Так, если раз в неделю контролировать заразной кровью переходных голубей штук 15 — 20 вакцинированных голубей, то после каждой инфекции небольшой процент вакцинированных погибает. Правда, на их вскрытии обнаруживаются следы неполного иммунитета: меньшее число вибрионов в крови, лейкоциты вместо отторженного эпителия в воспаленных кишках. Но все-таки они не выдерживают контроля, безвредного для свежевакцинированных голубей. Это — еще одно указание на различный характер иммунитета у различных животных даже по отношению к одному и тому же микробу.

Интересные опыты вакцинации животных и людей были произведены Мечниковым. Ему удалось вызвать холерное заболевание новорожденных кроликов, давая им проглатывать холерные культуры. Он нашел, что вакцинация неспособна предотвратить холеры у этих кроликов. Такие же отрицательные результаты получил он также у людей, заражая их по способу Коха (нейтрализация желудочного сока содой). Если допустить, что холерное заболевание вызывается размножением вибрионов в просвете кишечника, то такие отрицательные результаты — с точки зрения фагоцитоза — вполне естественны, так как в содержимом кишечника фагоциты действовать не могут. Но холера вызывается поражением кишечных стенок (Гамалея, Этиология холеры, 1892), где возможна и гуморальная и клеточная реакции. Кроме того, значение холерной вакцинации доказано Ферраном и затем особенно Хавкиным на очень большом и тщательно изученном материале в Индии.

Перенесение брюшного тифа оставляет после себя прочный и длительный иммунитет. Это было известно до открытия тифозной бактерии. Так, по Куршманну (Curschmann) на 1888 тифозных больных было только 54, т. е. 2,4% таких, которые вторично заболели тифом. По Эйхгорсту (Eichhorst) число вторичных заболеваний равно 4,2%. Приэтом, однако, не исключена возможность, что в некоторых из этих случаев предполагаемого повторения брюшного тифа в действительности было заболевание паратифом, иногда клинически крайне сходным с брюшным. Как выражение этой неповторяемости заболевания, в некоторых городах отмечался так называемый регионарный иммунитет. Он состоит в том, что участки города, сильно пораженные одной из эпидемий брюшного тифа, отличаются сравнительно малой заболеваемостью при последующей. Более, однако, часто наблюдается регионарное предрасположение: из года в год наиболее поражаются одни и те же части города. Так., например, было в Одессе, в ее части, называемой Пересыпью и лишенной канализации.

Кроме этого, приобретенного после заболевания, иммунитета при брюшном тифе отмечается еще так называемая незаметная или нечувствительная вакцинация (vaccination insensible). Ее существование признается на основании тех многочисленных наблюдений, которые указывают на особенное предрасположение к заболеванию вновь приезжающих в города, где эндемически существует брюшной тиф. Предполагается, что они становятся жертвами обильно распространенной заразы, к которой местные жители стали невосприимчивы благодаря повторному и длительному соприкосновению с малыми ее дозами, недостаточными для причинения явного заболевания. Кроме того, отмечено, что в эндемических очагах брюшной тиф есть очень частое заболевание детей, у которых он, однако, протекает крайне легко и даже незаметно, оставляя тем не менее после себя прочный иммунитет.

Искусственная вакцинация была впервые произведена Беймером и Пейпером (Beumer und Peiper) на мышах убитыми культурами, а затем на животных и на людях Шантемесом (Chantemesse). Ему же удалось приготовить чрезвычайно активную сыворотку.

В обширных размерах предохранительные прививки людям произведены впервые Райтом (Wright; см. мою статью в Вестн. царскос. района, 1916). Он прививал войскам в англо-бурскую войну и употреблял с этой целью убитые бульонные культуры. Во время последней войны обязательные брюшнотифозные прививки были введены всеми воюющими странами. В Англии употребляется по способу Лишмана (Leischman) двухдневная бульонная культура тифозных бактерий. Она стерилизуется нагреванием на 63° в течение часа, после чего к ней прибавляют 2,5% лизола. Предохранение производится путем двукратного подкожного впрыскивания сначала 500 *млн*, а затем через 9 — 10 дней 1 000 *млн* бактерий. По первоначальному же способу Райта вакцина заключала в себе в $1^1/_2$ и в 2 раза больше бактерий. Реакции тогда были более сильными, и предохранение не всегда достигалось.

В американской армии применяется вакцина Русселя (Russel). Бактерии с восемнадцатичасовой агарной культуры взвешивают в физиологическом растворе в числе 1 000 *млн* в 1 *куб. см*, стерилизуются нагреванием до 54° — 58° в течение часа с последующим прибавлением 0,25% трикрезола.

Во Франции употребляется поливалентная вакцина Венсана (Vincent). Бактерии с агарных 20-часовых культур нескольких образцов тифозных бактерий распределяются в стерильном физиологическом растворе в пропорции 400 *млн* на 1 *куб. см* и стерилизуются прибавлением эфира, в тесном соприкосновении с которым (при взбалтывании) остаются в течение 24 часов. Затем эфир удаляется воздуш-

ным насосом, и вакцина в дозах в 5, 10 и 20 *куб. см* распределяется в стеклянных ампулах, которые запаиваются. В России вакцина во время войны готовилась по английскому образцу при помощи полученной из Англии культуры тифозных бактерий. Теперь же она приготовляется по видоизмененному способу Колле (Kolle) из агарных культур, разбавленных с таким расчетом, чтобы в 1 *куб. см* заключалось 500 *млн* бактерий; стерилизуется при t° не выше 58° с прибавлением 0,5% фенола. Прежде немцами употреблялась вакцина в 12 раз большей концентрации. Впрыскивается 3 раза с промежутками в одну неделю в дозах в 0,5 *куб. см*, 1 *куб. см* и 2 *куб. см*. Впрыскивания по

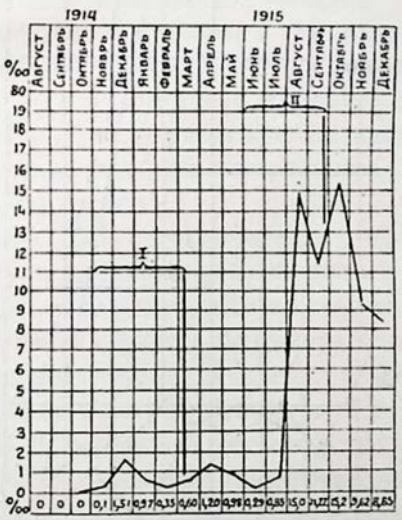


Рис. 53. Повышение заболеваемости брюшным тифом после (I) первой и (II) второй прививки.

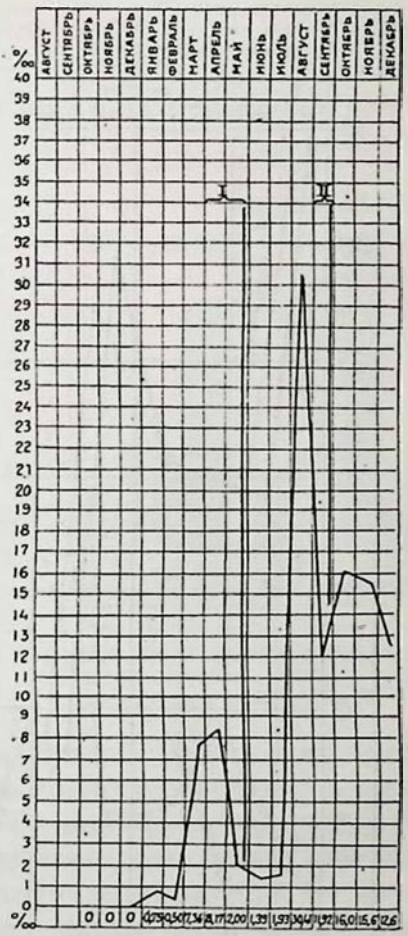


Рис. 54. То же.

немецкому способу производятся между грудным соском и ключицей и по английскому — в плечо.

Реакция на прививки бывает нередко очень бурная. Температура повышается, доходя иногда до 39° и выше, что сопровождается недомоганием, головной болью, ломотой в членах. В некоторых случаях бывают гораздо более тяжелые явления: тошнота, рвота, понос отме-

чаются вместе с повышением температуры и ознобом. На месте прививки появляется боль, краснота и припухлость. Местная реакция начинает стихать через 10 — 12 часов и исчезает чрез 36 — 48 часов. У детей и юношей реакция обыкновенно ничтожна, результат же при-

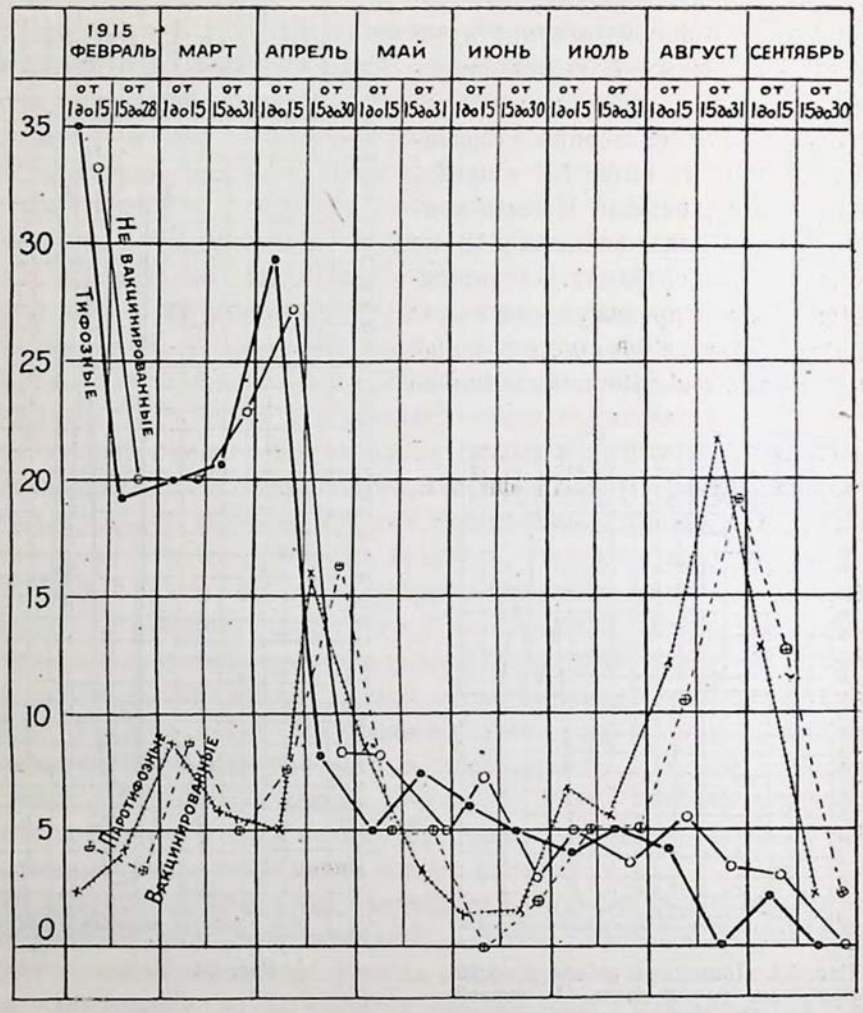


Рис. 55. Невакцинированные от тифа заболевают тифом, а вакцинированные от тифа заболевают паратифом.

вивок особенно удачен в смысле полноты достигаемого предохранения. Кроме того, наблюдения показали, что для приобретения прививаемыми иммунитета сильные реакции не только не необходимы, а скорее вредны.

Напомним также, что было сказано в первой части (см. стр. 111) о пониженной после прививок сопротивляемости, которая была уста-

новлена во время войны в Германии (рис. 53 и 54). На последнем съезде германских бактериологов указывалось, что во время эпидемий следует воздерживаться от вакцинации.

Наконец, к отрицательным сторонам брюшнотифозных прививок относится еще затягивание предохранения на две, три недели, установившееся со времен Райта, опасавшегося отрицательной фазы, которую он наблюдал при изучении опсонинов (см. стр. 104). Нужно отметить, однако, что французская вакцина (Венсана) дает, повидимому, лучшие результаты. Это видно как из прилагаемых кривых, так и потому, что иммунитет с него достигается посредством одного только впрыскивания (рис. 55 и 56). Интересны также примеры удачного предохранения лабораторных работников, случайно заразившихся проглатыванием тифозных культур. Французская вакцина приготовляется, как указано, стерилизацией взвеси бактерий при помощи эфира. Возможно, что при такой обработке из тел бактерий выделяется меньше ядовитых веществ, чем при употреблении высоких температур.

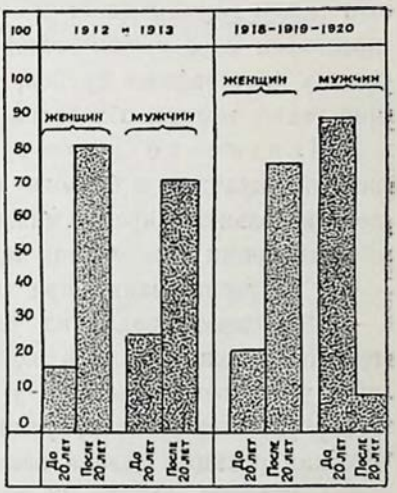


Рис. 56. После войны, когда все солдаты были вакцинированы от тифа, заболеваемость мужчин стала значительно ниже женской.

Но для приготовления тифозных вакцин приложим выработанный мною общий метод, который заключается в выделении из культур вакцинирующих веществ и очищении их от ядовитых и предрасполагающих, как это описано при холере и по поводу пиокластина.

Мечников, относившийся скептически, как об этом сказано по поводу холеры, к возможности предохранения подкожными впрыскиваниями вакцины от размножения бактерий в кишках, где нет фагоцитов, сделал — совместно с Безредкою — опыты на шимпанзе. Эти антропоиды заболевают при кормлении их бактериями брюшного тифа и не вакцинируются подкожными впрыскиваниями убитых культур. Но их можно вакцинировать при помощи живых так называемых сенсибилизированных вакцин. Сенсибилизированными вакцинами называются такие, которые приготовляются обработкой живых бактерий агглютинирующей сывороткой. Осажденные бактерии, собранные и отмытые от избытка сыворотки, эмульгируются и служат для вакцинации. Эти сенсибилизированные вакцины пользовались одно время успехом, но ныне забыты.

Проводя свои идеи о местной иммунизации (см. стр. 119), Безредка предложил вакцинировать от паратифа и тифа, как от холеры и дизентерии, т. е. всех инфекций, локализующихся в кишечнике, посредством приемов вакцины (убитых бактерий) внутрь per os. Чтобы они оказали свое действие, необходимо предварительно сенсибилизировать кишечник проглатыванием пилюлек с бычьею желчью. Опыты на животных, а также и клинические наблюдения (пока еще немногочисленные; см. Безредка — Местная иммунизация, стр. 126 и след.) показывают, что такою вакцинацией, действительно, достигается иммунитет. Препятствием к ее практическому применению являются громадные количества бактерийных трупов, которые приходится глотать. Приготовление таких вакцин обходится довольно дорого.

Шантемесс в свое время приготовил лечебную сыворотку (при помощи культур в бульоне из бычьей селезенки), в высокой степени действительную в крайне малых дозах (10, например, капель). Но теперь о применении серотерапии при тифе не слышно.

О бактериотерапии при тифе сказано в первой части (см. стр. 103).

Шантемесс предложил также экстракт из тифозных бактерий для глазной реакции на тиф, которая обнаруживает специфическую повышенную чувствительность у тифозных больных, аналогичную реакции туберкулезных на туберкулин. Глазная реакция оказалась ненадежной. Кожная реакция давала некоторым исследователям правильные результаты, которые, однако, не могли быть всеми подтверждены. В последнее время пригодность «тифоидиновой» реакции подтверждается Глуховым.

В распространении брюшного тифа большое, как известно, участие принимают здоровые носители брюшнотифозных бактерий. Для прекращения носительства предлагались различные меры, пока, однако, без общепризнанных результатов.

Паратифозные инфекции аналогичны тифозной, и вакцинация против них (в армиях) проводится такими же способами.

Бациллярная же дизентерия представляет то отличие, что убитые дизентерийные бациллы очень ядовиты и непригодны для подкожного впрыскивания. За то они — по той же причине — вакцинируют per os без предварительной сенсибилизации желчью. Николлль доказал, что принятие внутрь убитых дизентерийных бактерий, действительно, способно вакцинировать людей. Ермольева нашла, что перегон дизентерийных культур имеет вакцинирующие свойства, но он оказался ядовитым.

Ноломбо (Nolombo, Kongr. C. B., т. 43, т. 1 — 2, 21 июня 1926) нагревал молодую культуру дизентерийных бактерий в эмульсии

с 5% соляной кислоты. После нейтрализации она оказалась неядовитой и пригодной для подкожной вакцинации.

Антидизентерийная сыворотка, получаемая с трудом вследствие ядовитости культур, дает благоприятные результаты при лечении больных.

Хорошие также результаты достигнуты Аливизатос (Alivisato — C. B. f. Bakt., Orig., 1926) при помощи бактериотерапии. Он употреблял с этой целью смесь убитых бактерий дизентерийных (Шига) и псевдодизентерийных (Флекснера и других), которую давал per os (C. B. f. Bakt., 82, т. 78, 1926). Глухов подтвердил его наблюдения.

Глава 15.

ТУБЕРКУЛЕЗ. — ПНЕВМОНИЯ.

Многочисленность спорных вопросов при туберкулезе. Типы туберкулезных бацилл. Способность их к мутациям. Ферравовские предохранительные прививки. Значение предрасположения при туберкулезе. Невосприимчивость евреев. Опыты с пасюками. Иммунитет их к туберкулезному яду. Феномен Коха. Лечение туберкулином. Реакция Пирке. Иммунитет туберкулезных животных. Специфичность туберкулиновой реакции. Механизм туберкулезного иммунитета. Связанные с ним вопросы. Вакцинация посредством «BCG». Ее результаты. Безвредность желчных бацилл. Патогенез туберкулезной инфекции. Лечение санокризином. Причина повсеместного падения туберкулезной смертности. Ланцетовидный стрептококк как возбудитель крупозной пневмонии. Его патогенность для различных животных. Различные его типы. Пневмония обезьян. Серотерапия пневмонии. Различные объяснения кризиса. Значение токсического фактора. Большое распространение пневмонии. Хемотерапия.

Ни одной инфекции не было посвящено столько работ, сколько туберкулезу, тем не менее ни одна не представляет еще столько спорных и неразрешенных вопросов. Кроме того, несмотря на множество исследований свойств туберкулезных бацилл, произведенных со времени открытия этих бацилл Кохом в 1882 году, самые свойства последних не являются окончательно установленными. Давно известны три разновидности туберкулезных бактерий у теплокровных животных: типы птичий, бычий и человеческий. Известна также сравнительная невосприимчивость млекопитающих к птичьему туберкулезу, что не исключает возможности заболевания людей и лошадей от бацилла птичьего типа. Коровы и кролики невосприимчивы к человеческому бациллу. Бычий способен вызвать у детей туберкулез лимфатических желез и костей, но почти никогда не встречается при наиболее важной локализации туберкулезного процесса — при легочной чахотке. Имеется немало указаний на возможность искусственного превращения одного типа бацилл в другие. В высокой степени вероятно, что все остальные типы, не исключая и хладнокровного, происходят от человеческого, так как в природе — вдали от человека — туберкулез животных не

встречается. Но в природе существуют разнообразные сапрофитные бациллы, имеющие большое сходство с туберкулезной бактерией и возможно, что среди них находится родоначальник человеческого бацилла. Затем, с каждым годом все более подтверждается Феррановское открытие мутации туберкулезных бактерий, которые могут не только распадаться на мельчайшие зернышки и переходить в фильтрующуюся фазу, но могут также превращаться в некислотоупорные формы типа кишечной палочки. Эти мутированные формы, а именно бациллы альфа имеют то значение, что при помощи их произведены сотни тысяч предохранительных прививок детям и взрослым с замечательным понижением туберкулезной смертности (Ferran, Mutations bacillaires, 1922). В Испании Феррановские прививки производятся в 30 воспитательных домах. У Вакареца общая смертность новорожденных упала после прививок на 50%, а туберкулезная до нуля (Journ. of the Amer. Med. Assoc., т. 89, № 12, 1927). Так как бациллы альфа не предохраняют животных от искусственного заражения обычной (Коховской) туберкулезной бактерией, то, быть может, вызываемый Феррановскими бациллами иммунитет есть неспецифический, что не препятствует ему быть важным вспомогательным средством в борьбе с туберкулезом — в смысле, например, предупреждения допускаемого многими предтуберкулезного состояния. Здесь мы касаемся очень спорного вопроса о предрасположении к туберкулезу. С точки зрения крайних контагионистов предрасположение к туберкулезу есть не что иное, как уже последовавшее заражение или возможность последнего (Prédisposition-Exposition — Cornet). Однако, по современным воззрениям почти все дети в наших цивилизованных странах заражены туберкулезом. Это заражение ведет только иногда к заболеванию, но всегда к сенсибилизации организма по отношению к туберкулезным бациллам. Затем, после новой экзогенной или эндогенной инфекции может произойти заболевание с чрезвычайным разнообразием течения — от острого милиарного туберкулеза и до полного излечения местного поражения, от сравнительно безвредного катарра верхушек до галопирующей чахотки со всеми промежуточными стадиями. Это различие в течении туберкулеза не может зависеть только от вирулентности бацилл (которая мало колеблется) и от частоты реинфекций. Если сравнить кривые смертности людей от всех болезней и смертности от туберкулеза, то между ними замечается поразительное несовпадение. Кривая общей смертности указывает на силу сопротивления человеческого организма всем болезнетворным влияниям, на крепость его; эта последняя наибольшая в возрасте от 10 до 25 лет, а между тем именно в этом возрасте, начиная с 10 лет, кривая туберкулезной смертности круто вырастает, достигая наивысшей цифры в возрасте

от 15 до 20 лет (Gottstein в Handbuch der Tuberkulose — Brauer, Schröder und Blumenfeld, т. I, стр. 516, 1923). Это указывает, что существуют глубоко заложенные в организме факторы предрасположения к туберкулезу. С другой стороны, известно, как сильно влияют на течение и смертность от туберкулеза различные miseries vitae: голод и жажда, простуда и сырость, физические и душевные напряжения, несчастные случаи и болезни, скученность жилья и отсутствие солнца. Недавний пример представляет колоссальное повышение смертности от туберкулеза, связанное с войной и ее невзгодами.

Кроме этого различного индивидуального предрасположения к туберкулезу — наследственного и приобретенного (см. статью Martius в только-что цитированном Handbuch der Tuberkulose) — существует и различная расовая восприимчивость. Так, евреи отличаются сравнительным иммунитетом, судя по тому, что повсюду умирают от туберкулеза в меньшей пропорции, чем те народы, среди которых они живут. Это их сопротивляемость могла быть выработана путем естественного подбора вследствие тяжелых условий и их скитальческой истории. Среди животных пример расового иммунитета представляют крысы. Бурая крыса или пасюк (Rattus norvegicus s. decumanus) есть единственное известное мне теплокровное животное, почти совершенно нечувствительное к туберкулезному яду. Введенные в него туберкулезные бациллы обыкновенно исчезают без всяких следов и никогда не вызывают образования бугорков. Пасюк, как мы увидим дальше, легко кроме того вакцинируется. Белые крысы, хотя и мало восприимчивы к туберкулезу, но не обладают такой полной неуязвимостью по отношению к туберкулезному яду, какая наблюдается у пасюков. Пасюк приобрел иммунитет благодаря вековому пребыванию среди человеческих отбросов (rat d'égouts) и жесточайшему естественному подбору, вызываемому его громадной плодовитостью. Одомашненная белая крыса, избавленная от вредного влияния природной обстановки, в значительной степени утратила этот иммунитет (Гамалея, Профилакт. Мед., № 7 — 8, 1924; Любарский, проверяя мои опыты на пасюках, работал не с ними, а с белыми крысами). Иммунитет пасюка основан, как указано, на нечувствительности к яду, выделяемому при распаде туберкулезных бактерий. Эта нечувствительность вызывает следующие интересные явления. Введенные в очень больших количествах в организм пасюка туберкулезные бактерии сначала совершенно не разрушаются в нем и могут, беспрепятственно размножаясь, наводнять в громадных количествах его кровь и органы. Но затем начинают вырабатываться литические антитела, которые вызывают образование яда. Этот яд, с одной стороны, может вызывать воспалительные явления в орга-

низме пасюка, а, с другой, взятый из последнего и впрыснутый кролику имеет некротизирующее действие. Если вакцинировать пасюка введением живых бацилл не в слишком большом количестве, то приблизительно через месяц он приобретает настолько высокий иммунитет, что переносит безнаказанно и бесследно повторные впрыскивания густой взвеси туберкулезных бацилл. Сыворотка его притом приобретает литическую способность по отношению к бациллам, что доказывается таким опытом. Сыворотки вакцинированной и контрольной крысы смешиваются со взвесью туберкулезных бацилл и помещаются на сутки в термостат и затем впрыскиваются по 1 *куб. см* под кожу двум свежим кроликам. На следующий день у получившего бацилл с сывороткой контрольной крысы нет никаких следов инъекции, а у другого образуется большой отек с поверхностным некрозом кожи. Таким образом в сыворотке крови и в теле пасюка выделяется — при распаде бацилл — вещество, которое ядовито для других животных, но не для пасюка. Этой невосприимчивостью пасюков к яду объясняется безразличное отношение зараженных пасюков к туберкулину, а также отсутствие бугорков с гигантскими клетками, некрозом и казеозным распадом.

Этим отношением к туберкулезным бациллам пасюк отличается от других животных, типичным представителем которых является морская свинка. Вот классический опыт Коха, лежащий в основе современных воззрений на иммунитет при туберкулезе.

«Если привить здоровую свинку чистой культурой туберкулезных бацилл, то обыкновенно края ранки склеиваются и в течение первых дней она кажется зажившей; только через десять-четырнадцать дней появляется твердый узелок, который вскоре вскрывается и образует незаживающую до самой смерти язву. Но иначе обстоит дело, если привить уже туберкулезную свинку. Наиболее пригодны для этого животные, которые успешно привиты 4 — 6 недель до того. У такого животного маленькая ранка также вначале склеивается, но узелок не образуется, а уже на второй или на третий день наступает своеобразное изменение на месте прививки. Оно делается твердым и принимает темную окраску не только на самом месте прививки, но и вокруг при диаметре в 0,5—1 *см*. В следующие дни становится все более ясным, что эта измененная кожа некротизована; она, наконец, отторгается, оставляя поверхностную язву, которая обыкновенно быстро и окончательно заживает без того, чтобы инфицировались соседние лимфатические железы. Таким образом, привитые туберкулезные бациллы действуют на кожу здоровой свинки иначе, чем на кожу туберкулезной».

Эти явления при реинфекции туберкулезной свинки получили название

«феномена Коха» и положили начало изучению туберкулина, как по отношению к терапии, так и диагностики и вакцинации.

Сам Кох использовал его для целей лечения. Он нашел, что подкожное впрыскивание большого количества взвеси туберкулезных бацилл туберкулезным свинкам вызывает их быструю смерть, причем на вскрытии кроме отека на месте прививки наблюдается гиперемия всех туберкулезных очагов. При впрыскивании малых количеств свинки после лихорадки остаются в живых, а повторным введением взвеси живых или мертвых бацилл можно значительно продлить их жизнь сравнительно с контрольными. Кох дальше нашел, что подобное же действие — смертельное в больших дозах и лечебное в малых — имеет туберкулин — фильтрат сгущенных выпариванием бульонных (описанных впервые Страусом и мною) туберкулезных культур. У туберкулезных людей этот туберкулин стал применяться для лечения и оказался способным вызвать у них общую (лихорадочную) и очаговую (воспалительную) реакцию.

Пирке (v. Pirquet) нашел, что туберкулин, внесенный в разрез кожи туберкулезных, ведет к появлению у них — в отличие от здоровых — покраснения и папулы. Эта «реакция Пирке» оказалась чрезвычайно чувствительным средством для обнаружения присутствия в организме туберкулезных бацилл.

Очень важные результаты дал феномен Коха для изучения иммунитета. Особенно важны в этом отношении исследования Ремера (Römer; см. Handbuch der Tuberkulose, l. c., стр. 328): «В моих опытах инфекции и реинфекции я заботился прежде всего о точном количественном учете. Если, именно, выбрать для реинфекции уже туберкулезных животных массивную дозу туберкулезных бацилл, то реинфицированные животные быстро погибают, оказываясь не только неиммунными, но, наоборот, сверхчувствительными. По отношению же к малым дозам я, напротив, мог доказать — при надлежащей постановке опыта — полный иммунитет. В большом ряде работ я представил многочисленные доказательства правильности этого наблюдения. Доказательство этого туберкулезного иммунитета вследствие имеющейся туберкулезной инфекции очень легко удается на морских свинках при точном соблюдении количественных отношений. Оно постоянно удается на таких свинках, которые уже давно (3-4 месяца) болели хроническим туберкулезом. У них можно доказать существование иммунитета путем подкожной, кожной и внутрикожной реинфекции». Особенно легко демонстрируется этот иммунитет на овцах. Ремер доказал, что если заразить овец небольшим количеством ядовитых бычьих бацилл, то они делаются совершенно иммунными по отношению к новому зара-

жению гораздо большими дозами, быстро убивающими контрольных. Очень интересен наблюдающийся при этом втором заражении ход температуры у свежих и у туберкулезных овец. У последних немедленно после впрыскивания делается лихорадка, продолжающаяся несколько дней, затем исчезающая, чтобы больше не повторяться. У свежих животных первые дни недели температура остается нормальной, а затем начинается лихорадка, которая не исчезает до самой смерти.

То же наблюдается и у коров. Как искусственно (Behring, Römer, Hutyra), так и естественно (Rossignol, Vallée, Calmette, Guérin) зараженные туберкулезом коровы невосприимчивы к реинфекции туберкулезом.

Все эти наблюдения чрезвычайно важны как в теоретическом, так и в практическом отношении. В противоположность обычному иммунитету, который приобретается после перенесенной болезни, здесь иммунитет обнаруживается у больных животных. Туберкулезное животное, в отличие от здорового, обнаруживает способность к ограничению и излечению вновь вызванных туберкулезных очагов, тогда как у свежих они неудержимо растут и распространяются. На чем основана эта способность? Она, очевидно, связана с повышенной чувствительностью туберкулезного организма к туберкулезным бациллам и к туберкулину, т. е. с феноменом Коха. Как объясняется последний? Зависит ли он от образования антител? При помощи реакции поглощения комплемента, которая — с различными модификациями — много изучается при туберкулезе для диагноза болезни, удается доказать, что антитела, действительно, вырабатываются туберкулезным организмом. Но участвуют ли они в феномене Коха? На это обыкновенно дается отрицательный ответ, так как пассивная иммунизация антисывороткой, несмотря на очень многочисленные попытки (Marmorek, Maragliano и др.) не удается. Но мои опыты говорят иное. Если туберкулезной свинке впрыснуть бациллы или туберкулин, то извлеченный через несколько часов эксудат имеет явственное некротизирующее действие при введении под кожу кролика. Я думаю, что оно вызывается образованием ядовитого вещества вследствие разложения бацилл или их продуктов (туберкулина). Если это так, то, значит, сыворотка крови туберкулезных животных приобретает литическую способность вследствие появления в ней соответственных антител. Но образование этих антител не может быть вызвано ни туберкулином, ни убитыми туберкулезными бактериями, ни какими-нибудь продуктами туберкулезных культур, а требует присутствия в организме туберкулезного очага с живыми туберкулезными бактериями. Байль (Bail—Zeitschr. f. Immun., Orig., т. 4, стр. 40, 1909) впрыскивал свежим свинкам мелкоизмель-

ченные туберкулезные органы свинок и через сутки — 0,5 старого туберкулина. Они погибали, а контрольные с туберкулином и органами нормальных свинок оставались здоровыми. Этот интересный результат несколько затемняется тем фактом, что свинки могут погибать от одной только инъекции туберкулезных органов без туберкулина, т. е. что эти органы сами по себе токсичны. Но Цинссер (Zinsser — Bost. Med. and Surg. Journ., т. 192, стр. 1199, 1925 г.), повторяя эти опыты, убедился, что возможно вызвать чувствительность к туберкулину экстрактами из туберкулезной ткани, окружающей очаги.

Много работ посвящено все еще спорному вопросу о специфичности туберкулиновой реакции и об отношении ее к анафилаксии (см. часть I, стр. 92). За год до открытия «феномена Коха» мною было сообщено о чрезвычайной чувствительности туберкулезных свинок к яду птичьего (Мечниковского) вибриона. Известны сильные реакции, вызываемые у туберкулезных больных самыми разнообразными влияниями. В последнее время устанавливается экспериментально на свинках различие между анафилаксией, вызываемой убитыми туберкулезными бациллами и их продуктами, и туберкулезной аллергией, обнаруживаемой реакцией Пирке и развивающейся только в присутствии туберкулезного очага, образовавшегося вследствие заражения живыми бациллами. Только благодаря этой аллергии приобретается иммунитет к суперинфекции.

Каков механизм этого иммунитета? Особенно подробно он был изучен Краузе (Krause — ряд статей в Journ. of Tuberculosis, 1926). Он доказал, что у туберкулезных свинок при суперинфекции чрезвычайно замедляется распространение бацилл в организме. Они фиксируются на месте прививки и постепенно там уничтожаются. Местная реакция, ускоряясь и усиливаясь у туберкулезных свинок, сравнительно с контрольными (свежими), предупреждает или задерживает общее заражение. Точно также при суперинфекции туберкулезных кроликов через дыхательные пути (см. Cummins — Brit. Med. Journ., 23/IX, стр. 762, 1927) сразу происходит обширное местное поражение легких, которое, однако, постепенно рассасывается, и суперинфицированные кролики живут дольше контрольных. При суперинфекции в кровь, как мы видели выше (см. стр. 247), у туберкулезных баранов наблюдается немедленная лихорадочная реакция, приводящая к выздоровлению, тогда как свежие долго не реагируют на заражение, и лихорадка у них является предтечею смерти.

Из этого всего следует, что в туберкулезном организме, благодаря присутствию очага с живыми туберкулезными бациллами, появляется, вероятно, какое-то вещество и, скорее всего, антитело, которое реагирует с вновь вводимыми в организм бациллами или с их продуктами

В результате этой реакции возникает яд, который вызывает воспалительную реакцию на месте прививки и в очагах, а также и общую лихорадочную реакцию. Вследствие этих реакций задерживается распространение туберкулезных бацилл в организме, и они или уничтожаются, или затягиваются фиброзной тканью.

Но при таком объяснении возникает целый ряд новых вопросов или недоумений.

1. Отчего присутствие антител не может быть обнаружено пассивной иммунизацией? В главе о раке мы познакомимся с одним из возможных ответов на этот вопрос. Антисыворотка, быть может, для проявления своей деятельности нуждается в содействии вспомогательного фактора в виде секрета лейкоцитов, как это установлено Лемсденом для рака и как это вероятно для многих других инфекций.

2. Отчего, отвечая бурной реакцией на реинфекцию, организм не справляется так же быстро с менее ядовитыми бациллами первоначального заражения? Возможно, что этой реакции препятствует заключение бацилл внутри клеток (моноцитов и гигантских клеток) и постепенность выхода их оттуда.

3. Отчего аллергия и связанный с нею иммунитет вызываются только присутствием очага с живыми бациллами, а не мертвыми или какими-либо их продуктами? Все до сих пор не прекращающиеся опыты с химической вакцинацией дают в конце концов неизменно отрицательный результат. Но естественно предположить, что, живя в теплокровном организме, туберкулезная бактерия вырабатывает иные продукты, чем в искусственных культурах. За это говорят вышеприведенные опыты Байля и Цинссера с туберкулезными тканями и экстрактами из них.

4. Чем объясняется благотворное влияние немедленно наступающей при реинфекции реакции? На этой же реакции основано имеющее до сих пор много сторонников лечение туберкулеза туберкулином и его бесчисленными модификациями. По всей вероятности появление ядов ведет к выработке антитоксина, и излечение туберкулеза с исчезновением бацилл или зарубцеванием очагов зависит, именно, от приобретения этой нечувствительности к яду. На такой же нечувствительности основан, как мы видели, иммунитет пасюков. Что антитоксины успешнее продуцируются впрыскиванием туберкулина, чем естественной инфекцией, следует из приведенных в первой части (стр. 100) опытов Беринга с дифтерийным токсином, который при введении мелкими раздельными дозами вызывал смерть уже только половиной смертельной дозы. Медленное отравление непрерывно всасывающимися малыми дозами яда ведет к кахексии, но не дает того ictus immunisatorius

(см. часть I, стр. 113), который необходим для выработки антитоксина. О значении токсического фактора при туберкулезе говорит также в недавней работе Меллер (Moeller — Новости иностр. мед. и биол., №№ 3 и 4, 1927).

На основании того, что для возникновения туберкулезного иммунитета необходимо присутствие в организме очага с живыми бациллами, появились попытки вакцинировать путем создания таких очагов с живыми, но безвредными бациллами. Таковы опыты Беринга и Коха с вакцинацией коров человеческими бактериями и Фридмана (Friedmann) с черепашьей бациллой для лечения и предохранения человека и животных. Мы не станем на них останавливаться в виду того, что Кальметтом и Гереном с их сотрудниками найден более надежный и вполне безопасный материал для подобной вакцинации (prémunition).

Они нашли, что после многолетнего роста на пропитанном желчью картофеле бычья туберкулезная бактерия претерпевает своеобразные изменения. Она именно теряет ядовитость, сохраняя свои морфологические особенности — кислотоупорность и характерный вид колоний. Но она совершенно утрачивает способность вызывать некроз и казеозный распад бугорков. Если при введении больших ее количеств в организм животных и появляются бугорки, заключающие в себе живых бацилл, то эти последние не могут вызвать заболевания у свежих животных и постепенно исчезают из бугорков, которые рассасываются. Таким образом заражение животных этими желчными бациллами (названными «BCG») ведет к возникновению временного симбиоза, безвредного прозябания туберкулезных бактерий в организме, не выражающегося никакими болезненными явлениями, но сопровождающегося существованием туберкулезных очагов. Приэтом — согласно вышеизложенному механизму туберкулезного иммунитета — заключающие в себе эти очаги животные оказываются невосприимчивыми к новому заражению туберкулезом. Доказав такое предохранительное действие и безвредность своих бацилл на различных животных, Кальметт с сотрудниками постепенно перешел к широкому применению их для предупреждения туберкулеза рогатого скота, а затем и новорожденных детей. В недавно появившихся работах (Ann. Past., март 1927) представлена сводка обширного материала, собранного по вопросу о применении BCG. В виду исключительного значения и интереса этого вопроса мы передадим вкратце содержание этих работ.

Кальметт [в сотрудничестве с Гереном, Негром и Боке (Guérin, Negre et Boquet)] сообщает о предохранении новорожденных. Передавая историю вопроса, он напоминает о наблюдениях Марфана

(Marfand, 1896), Валле и Россиньоля (Vallée et Rossignol, 1906) и своих (Calmette et Guérin, 1906), которые указывали, что люди и рогатый скот, излечившиеся от туберкулеза, делаются невосприимчивыми к новому заражению. Эти наблюдения были подтверждены позднейшими уже упомянутыми нами опытами на овцах и свинках Ремера (Römer, 1908) и на обезьянах Крауса с сотрудниками (Kraus, 1908 и 1910). Чтобы вызвать неопасное заболевание, которое всегда излечивается и, вместе с тем, дает иммунитет, Кальметт в течение 13 лет выращивал бычьего бацилла на картофеле с 5% бычьей желчи и получил вышеописанный препарат BCG. Вместе с тем Кальметт установил, что у новорожденных животных бациллы легко проходят через кишечные стенки.

В виду чрезвычайно высокой смертности от туберкулеза детей, рожденных от туберкулезных матерей и остающихся с последними (24% по анкете Кальметта), Кальметт предпринял предохранение таких новорожденных. Оно производится в первые 9 дней после рождения трехдневным (через день) приемом внутрь небольших количеств (0,01) живых BCG.

С июля 1924 по 1 января 1927 собраны сведения о 882 предохраненных таким способом детей. Их общая смертность равна 8,9%, а туберкулезная — всего 0,8. Даже если все этиологически невыясненные случаи смерти отнести на счет туберкулеза, то получается только 3,9% смертей у вакцинированных в отличие от 24% (как выше указано) у непредохраненных.

Иммунитет, вызываемый BCG, непродолжителен. Судя по опытам на телятах, он сохраняется от 15 до 18 месяцев. Но наблюдения на обезьянах показывают, что его можно продлить новыми приемами вакцины, что Кальметт советует делать — таким же точно порядком — в конце первого и третьего года. Необходимость ревакцинации вызывается тем, что иммунитет существует только до тех пор, пока имеются «туберкулезные клетки» (туберкулоциты), т. е. клетки, заключающие живых бацилл. Только такой симбиоз дает невосприимчивость, но он с течением времени прекращается вследствие исчезновения бацилл и всех вызванных ими изменений.

В следующей работе Герен, Ришар и Боассьер (Guérin, Richard et Boissière) сообщают о предохранении телят от туберкулеза подкожным впрыскиванием BCG. Этот способ отличается простотой, безвредностью и надежностью, так как вполне предупреждает заболевание туберкулезом. Куло (Coulaud) впрыскивал кроликам в кровь большие дозы BCG (до 0,015). Приэтом у них развиваются бугорки в легких, печени и селезенке, которые с течением времени — от 7 до

10 месяцев — совершенно излечиваются, не оставляя никаких следов, так что органы таких выздоровевших кроликов ничем не отличаются от нормальных. Метальников и Секретева проследили явления, которые происходят в тканях нормальных и вакцинированных кроликов при введении в них культур BCG или ядовитых. Во всех случаях в определенной последовательности появляются различные клеточки: сначала — в первые же часы после инфекции — полинуклеарные лейкоциты, которые фагоцитируют бацилл особенно энергично около третьего или пятого часа после инфекции; этот фагоцитоз совершенно прекращается на шестой или седьмой час; в конце первых или на вторые сутки появляются в большом количестве лейкоциты и макрофаги, которые поглощают и бацилл и микрофагов; только на седьмой или восьмой день наступает реакция лимфоцитов. Все эти клеточные реакции наступают быстрее и прекращаются скорее у вакцинированных животных. Замечательно, что от времени до времени наблюдается разрушение фагоцитов с освобождением заключавшихся в них бактерий. Такие «кризисы фагоцитоза» бывают чаще при инфекции вирулентными бациллами.

Краузе (Krause — Amer. Review of Tuberculosis, 15, № 2, стр. 137, 1927) недавно попытался изложить патогенез туберкулезной инфекции. Туберкулезные бациллы медленно размножаются, но отличаются прочностью, которую придает им липоидная и в частности восковая оболочка. Свежее животное реагирует поэтому на инфекцию ими как на внедрение всякого инородного вещества такого же характера (убитые бациллы, воск и т. д.) образованием бугорков из эпителиоидных клеток, которые отграничивают бацилл от здоровой ткани. Вскоре (около третьей недели после инфекции), однако, развивается — под влиянием белковых продуктов туберкулезных бацилл — особое состояние организма — аллергия или повышенная чувствительность тканей. Вследствие аллергии изменяется реакция организма на бацилл: она становится эксудативной, с воспалением, пропотеванием жидкости и иммиграцией лейкоцитов.

Эта воспалительная реакция ведет, с одной стороны, к некрозу туберкулезных образований, а, с другой, к усилению развития фиброзной ткани вокруг бугорков. Туберкулезный процесс таким образом слагается из центрального некроза и периферического фиброза. Первый есть результат аллергии от воспалительной реакции; он начинается в центре и подвигается к периферии. Фиброз происходит вследствие превращения эпителиоидных клеток в фибробласты, усиливается вследствие воспаления, начинается на периферии и распространяется внутрь. В течение болезни эти процессы различным образом сплетаются между

собою, но для здоровья особенно важны стойкость и мощность окружающей и изолирующей бацилл фиброзной капсулы. С точки зрения терапии представляются задачи: усилить пролиферацию клеток и фиброз, парализовать отравляющее действие аллергической реакции и нейтрализовать токсины, проистекающие из туберкулезных очагов.

Многие ученые того мнения, что аллергия может быть вызвана также и мертвыми бациллами. Петров (см. Park — Amer. Journal of Tuberculosis, т. 15, стр. 211, 1927) получал типичную реакцию у взрослых свинок, впрыснутых хорошо имульгированными в жидкости с PH = 6,9 или 7 убитыми при 100° бациллами.

В первой части мы уже говорили об опытах с лечением туберкулеза посредством санокризина Мелльгаарда (см. стр. 140). Прибавим, что состав этого вещества таков:

$$AuNa_3(S_2O_3)_2.$$

В водном растворе оно диссоциирует по формуле:

$$AuNa_3(S_2O_3)_2 = AuS_2O_3 + S_2O_3 + 3Na.$$

Терапевтическим агентом является отрицательный ион AuS_2O_3. По опытам Парка на телятах (l. c., стр. 217) лечение санокризином вызвало ухудшение туберкулезного процесса с преобладанием эксудативных пневмонических явлений. Это побуждает к особенной осторожности, тем более, что и на людях получены в Соединенных Штатах весьма неблагоприятные результаты.

В заключение мы представим интересные соображения Парка (l. c., стр. 219) о возможных причинах замечаемого во многих странах уже с 1855, 1860 годов падения смертности от туберкулеза. Возможно, что при этом играет роль, как обыкновенно думают, усиливающееся распространение туберкулезной инфекции вместе с вызываемой ею невосприимчивостью. Но возможно также, что туберкулезная бактерия постепенно утрачивает свою ядовитость. Тюллок (Tulloch) произвел такие опыты. Смертельно зараженные паратифом мышки помещались к свежим мышам, но удалялись до появления у первых заболевания, пока они только носители бацилл. Повторяя несколько раз этот опыт, Тюллок вызывал у мышей носительство, передаваемое свежим мышам, но не ведущее к заболеванию благодаря аттенуации бактерий. Парк нашел, что дифтерийные бактерии в здоровом теле носителей, получавших их от других носителей, представляются неопасными. Они могут сохранять токсичность для морских свинок, но потеряли способность проникать и поражать здоровую слизистую оболочку. То же замечается на гемолитических стрептококках ангины и скарлатины. Живя

на здоровых слизистых невосприимчивых лиц, они постепенно теряют возможность вызывать инфекцию на здоровых слизистых оболочках восприимчивых людей.

На носителях тифозных бактерий эти изменения менее заметны. Однако Парк указывает, что культуры из старых носителей представляют некоторые отличия от нормальных и что вызываемые ими заражения обыкновенно менее опасны, чем от случаев брюшного тифа.

При туберкулезе имеются указания, что бациллы из благоприятно протекающих случаев скрытого туберкулеза или из хронических поражений тоже иногда несомненно менее вирулентны, чем обыкновенные. Нельзя, впрочем, судить о ядовитости для человека по опытам на животных. Как дифтерийная бацилла или скарлатинный стрептококк могут быть ядовиты для животных и продуцировать сильные токсины, утратив способность заражать людей, так и испытание на животных ядовитости туберкулезных бактерий не говорит о потере ими возможности вызывать тяжелую инфекцию у людей. Соответственные опыты должны быть сделаны на вакцинированных кроликах.

Возбудитель крупозной пневмонии был впервые описан Стернбергом и Пастером в виде двойного кокка. Отношение этого кокка к крупозной пневмонии было указано Таламоном. Более же подробно он был изучен Вексельбаумом (Weichselbaum) и Френкелем (A. Fränkel). Мною затем было произведено обширное экспериментальное исследование на мышах, кроликах, свинках, крысах, баранах и собаках, которое выяснило особенности ядовитости этого микроба. Так как он образует нередко короткие цепочки, то я назвал его streptococcus lanceolatus (в отличие от обыкновенного круглого стрептококка — str. rotundus), каковое имя за ним и осталось в науке. Ланцетовидный кокк характеризуется, кроме формы, еще образованием капсулы и растворимостью в желчи.

Чрезвычайно интересны различия в вызываемой им картине заболевания в зависимости от его ядовитости и восприимчивости животных (Ann. Past., т. 2, стр. 440, 1888).

Мышь наиболее чувствительна к пневмококку. Ничтожное количество ядовитой культуры убивает ее в 12 — 24 часа со всеми явлениями острейшей септицемии. На вскрытии находят незначительный студенистый отек на месте (подкожной) прививки, более или менее гиперемированную селезенку и громадное количество бактерий в крови, сердца и всех органов.

Кролик несколько более резистентен, что видно из того, что малоядовитый пневмококк, убивая в несколько дней кролика, вызывает у него серофибринозный инфильтрат на месте прививки, серофибринозные

пневмонию и плеврит и фибринозный перитонит; селезенка большая, темная и очень твердая. Усиленный же в своей ядовитости переходами через кроликов микроб убивает их быстро, с геморрагическим отеком на месте прививки и с множеством бактерий в крови.

Белая и бурая крысы также очень восприимчивы к ланцетовидному стрептококку. Но для смертельной инфекции нужны более значительные дозы: 0,5 *куб. см*, например, крови пассажного кролика. На вскрытии находят сильную местную реакцию — фибринозный отек, который простирается под кожей всего живота и груди: селезенка большая, кишки наполнены жидкостью цвета яичного желтка; в крови часто очень мало бактерий. Такая же местная реакция вызывается прививкой нескольких капель вирулентной крови в легкое. На вскрытии обнаруживается обоюдосторонний серозный и серофибринозный плеврит, красная гепатизация привитого легкого, иногда переходящая на другое. Часто бывает серофибринозный перикардит.

Баран еще менее восприимчив. Смертельная доза для него 5 *куб. см*. Местные явления еще более значительны. Подкожная прививка ведет к образованию обширного отека, занимающего иногда всю область живота и состоящего из фибринозных участков и более твердых образований; в крови очень мало микробов. Прививка в легкие ведет в большинстве случаев к типичной крупозной пневмонии, обыкновенно смертельной. Эта занимающая целую долю пневмония сопровождается обильным фибринозным эксудатом. Впрыскивание в легкие через трахею обыкновенно безвредно и не вызывает даже повышения температуры. Приэтом пневмококки быстро элиминируются из легочной ткани, отчасти разрушаются, отчасти выбрасываются в кровь, но главным образом удаляются в бронхи, где долго еще находятся в ржавой слизи. Такие носители пневмококков могут, в случае понижения резистентности, заболевать крупозной пневмонией. Так, оставшийся здоровым после впрыскивания вирулентной крови через трахею 11 мая баран был затем заражен в глаз вирусом бешенства и погиб 2 июня. На вскрытии его была найдена типичная крупозная пневмония: серая гепатизация левого легкого, гиперемия и красная гепатизация правого и серозный эксудать в плеврах; пневмококки найдены в громадном количестве в этом эксудате и значительно меньше в гепатизированных легких. Значение вспомогательных факторов доказывается еще следующим опытом. Шести баранам был впрыснут через трахею раствор рвотного камня. Четыре из них и два контрольных были затем привиты — также через трахею — кровью пассажного кролика. Один погиб на следующий день, представив на вскрытии красную гепатизацию правого легкого, второй проделал типичную крупозную пневмонию, судя по ходу его лихорадки;

два других имели сильное повышение температуры. Контрольные же бараны — с одним впрыскиванием пневмококка или рвотного камня — остались совершенно здоровы.

Собака еще менее восприимчива. Впрыскивания в легкое вызывает у нее типичное крупозное воспаление легких, обыкновенно кончающееся в 10 — 15 дней выздоровлением. Оно проходит через стадии красного и затем серого опеченения, которое сопровождается типичной микроскопической картиной: при красной гепатизации легкие наполнены полинуклеарными лейкоцитами, пожирающими пневмококков: при серой — легкое инфильтрировано громадным количеством мононуклеаров, заключающих лейкоцитов и пневмококков (рис. 57). Из этих опытов можно сделать вывод, что чем меньше сопротивление животного к микробу, тем менее выражена местная реакция на его вторжение и тем большее количество микробов наполняет кровь. Самый характер реакции меняется: из кровавого и серозного выпот делается — с возрастанием невосприимчивости — серофибринозным и, наконец, грануляционным вследствие массовой клеточной инфильтрации. Понижение ядовитости пневмококка соответствует — по вызываемой картине болезни — повышению иммунитета животного. Замечу, что то же я наблюдал и при различных других инфекциях. Так, например, пятнадцать баранов были заражены в одно время одним и тем же количеством сибиреязвенной бактерии. Первые погибшие имели геморрагический отек на месте прививки; следующие — отек студенистый; те, что погибли последними, обнаружили твердый серый отек, а два оставшихся в живых долгое время представляли очень твердые опухоли на месте прививки.

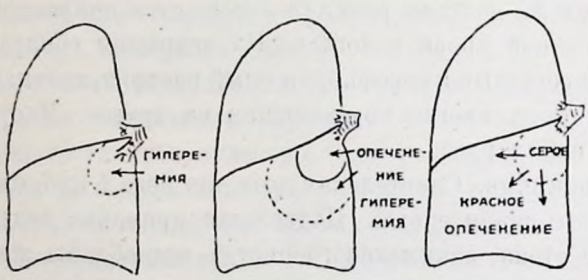


Рис. 57. Последовательное развитие крупозной пневмонии у обезьян.

Человек в виду преобладания у него местного процесса и сравнительно невысокой смертности при пневмонии обладает также малой восприимчивостью к возбудителю этой болезни. Притом, так же как в моих опытах на баранах, возникновению болезни способствуют различные вспомогательные условия, из которых наиболее известны травма, простуда, алкоголизм и старость.

У здоровых людей часто находят пневмококков в мокроте. Я находил их — при помощи заражения мышей — в 50% всех случаев. Однако по более новым сведениям, пневмококки здоровых людей принадлежат

к непатогенным для человека. Из работ, главным образом американских ученых (Dochez and Jillespie — Journ. of the Amer. Med. Assoc., т. 61, 1913; Dochez and Avery — Journ. of Exp. Med., т. 21, 1915) следует, что на основании реакции агглютинации — пневмококки различаются между собою и могут быть разбиты на четыре группы или типа. Первый тип является наиболее частым возбудителем пневмонии; второй встречается преимущественно у больных детей. Третий отличается большой капсулой (pneumococcus mucosus). Четвертый же, находимый у здоровых, непатогенен. Эти различения важны особенно в виду серотерапии, которая удается только при заболеваниях, вызванных микробом первого типа. Нужно отметить, что некоторые исследователи (Cotoni, Raphael, Truche, Nicoll и др.) указывают на возможность перехода одного типа в другой. Такой возможности, однако, противоречит тот факт, что как нашли Эвери с сотрудниками (Journ. of Exp. Med., 1926; см. часть первую, стр. 51), первый и второй типы различаются химическими свойствами гаптенов.

Второй тип почти не встречается у здоровых. Таким образом, пневмонии, вызываемые вышесказанными вспомогательными моментами (простудой и т. д.), должны бы принадлежать только к первому типу, если четвертый, постоянно встречающийся у здоровых, совершенно безвреден. Но приэтом замечательно, что этот четвертый тип часто отличается высокой вирулентностью для животных. Крупозные пневмонии особенно учащаются в холодное время года. Воган (l. c., т. I, стр. 149, 1922) объясняет это скученностью и связанной с нею сенсибилизацией вдыхаемыми антигенами. Он предохранял обезьян от пневмонии, фильтруя через вату доставляемый им воздух.

Перенесение пневмонии оставляет после себя некоторый иммунитет. Известны, однако, случаи повторной пневмонии у людей, напоминающей привычную рожу (см. стр. 269), или повторение стафилококковых абсцессов (см. объяснение Борде в I части, стр. 154). У животных повторными впрыскиваниями убитых живых культур достигается очень высокий иммунитет с содержанием иммунизирующих антител в сыворотке. Нейфельд и Гендель (Neufeld und Händel, — Arch. Kais. Ges. Amte, т. 34, 1910) предполагают, что она действует путем опсонизации микробов.

Блэк и Сесиль (Blake and Cecil — Journ. of Exp. Med., т. 31, 1920) проделали чрезвычайно интересные опыты на обезьянах. Введение им ничтожных доз пневмококков через трахею ведет к возникновению типичной крупозной пневмонии, тогда как впрыскивание больших количеств в нос или глотку не вызывает совсем заболевания, хотя пневмококки остаются не менее месяца в глотке.

Эта долевая пневмония, вызываемая впрыскиванием пневмококковых культур через крико-тиреоидийную перепонку в легкие, начинается у корня легких, проходит все стадии гиперемии, красного, серого опеченения и кончается кризисом или смертью (рис. 57).

Подробное изучение серотерапии пневмоний, начатое еще Нейфельдом, ставит новые интересные проблемы перед исследователями (см. Zinsser — Boston Med. Surg. Journ., стр. 1196, 1925). Коль сотрудниками показал, что начатое в первые дни болезни сывороточное лечение способно понизить смертность при пневмонии. Но это относится только к сыворотке первого типа по отношению к заболеваниям, вызванным этим же первым типом. Сыворотки второго и третьего типов бессильны против соответственных типовых инфекций. Фельтон значительно концентрировал антитела сыворотки, осадив глобулин дестиллированной водой. Гентун (Huntoon) связывает антитела специфической сыворотки соответственными пневмококками, а затем диссоциирует это соединение (см. стр. 65) и получает почти лишенные белков антитела. Диссоциация первоначально производилась обработкой осадка пневмококков посредством 0,25% раствора двууглекислой соды при 55° от 45 до 60 минут. Впоследствии, во избежание сильных реакций, эту обработку стали вести на холоду. Экстракты Гентуна заключают небольшую примесь бактериального антигена, благодаря чему вызывают также и неспецифические реакции. По этому самому они, вероятно, действуют на пневмонии четвертого типа. В сущности, однако, специфические сыворотки имеют незначительное лечебное действие и, главное, легко уничтожают циркулирующих в крови пневмококков, не оказывая вместе с тем влияния на местный процесс.

Лангли (Lancet, т. I, стр. 13, 1924) дает следующие таблицы по Локку (Locke).

145 пневмоний леченых сывороткой.

	Число случаев	Умерло	Смертность в %%
Первые три дня	12	0	0,0
» 4 »	38	7	18,4
» 5 дней	68	8	11,8
» 6 »	89	10	11,2
После 6 »	56	15	16,8

71 контрольных без сыворотки.

	Число случаев	Умерло	Смертность в %%
Первые три дня	13	4	30,8
» 4 »	32	4	12,5
» 5 дней	46	4	8,0
» 6 »	58	7	12,1
После 6 »	13	5	38,1

С другой стороны, однако, замечено, что кризис при пневмонии наступает именно тогда, когда в крови появляются антитела, хотя и в небольшом количестве (рис. 58). Поэтому, странно, что гораздо большие дозы впрыснутых антител не вызывают у человека и животных ни кризиса, ни разрешения местного поражения. Высказывается предположение, что антитела не исчерпывают собою всех агентов, ведущих к выздоровлению, или же что они не могут проникнуть в заболевшие очаги. Опеченение легкого является, быть может, таким препятствием к проникновению антител в места борьбы организма с микробами. Но возможно также, что в процессе излечения участвуют и другие факторы. Джоблинг, Петерсен и Егглинг (Jobling, Petersen and Eggling) нашли, что во время кризиса уменьшается содержание антифермента в крови и увеличивается мобилизация неспецифической протеазы. По их мнению кризис совпадает с началом активного автолиза, причем продукты распада фибрина и лейкоцитов являются источником интоксикации. Лорд (Lord) указывает, что разрешение опеченения зависит от изменения в концентрации водородных ионов и от установления в пораженном легком кислой реакции, которая повышает деятельность ферментов, а затем убивает пневмококка ко времени кризиса и выздоровления.

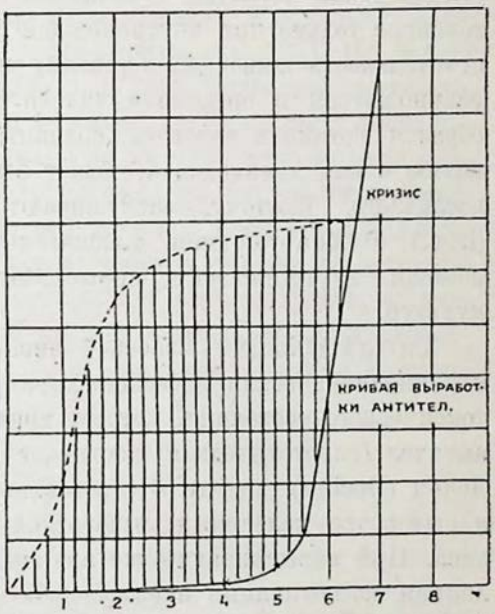


Рис. 58. Зависимость между интоксикацией (- - -) и выработкой антител (———) при пневмонии.

При пневмонии, кроме того, играет важную роль токсический фактор. Отравление обнаруживается уже с самого начала болезни, еще до появления анатомических изменений в легких, и исчезает вместе с кризисом. Антитоксины разыскивались с самого начала работ по серотерапии пневмококковой инфекции (Klemperer, Tizzoni e Panicki). Водсуорт (Wodsworth) различает антитоксическую сыворотку, получаемую при помощи фильтратов культур, от антибактериальной, вызываемой посредством бактериальных тел, и полагает, что наилучшие результаты дает сыворотка, выработанная после впрыскивания цельных культур. Хотя культура пневмококков мало токсична для животных, но возможно, что,

как при скарлатинозном стрептококке, человек гораздо более чувствителен к ним. Возможно также, что пневмококковые токсины получаются только при размножении в организме, а не в пробирке, на что указывает способ Дочеца (Dochez), получения сильных антитоксинов, вызыванием роста стрептококков в организме лошади посредством введения их вместе с агаром. Или, как нашла Дж. Т. Паркер, некоторые стафилококки образуют у кроликов токсин и ведут к выработке антитоксинов только при внутрикожном введении. Точно так же, как чувствительность животных к токсину микроба и способность этого микроба размножаться в организме далеко не всегда совпадают, таким же образом организм человека, сравнительно мало восприимчивый к развитию в нем пневмококка, может быть очень чувствителен к токсину последнего. Поэтому, заслуживают внимания опыты Циннсера (l. c.) с обнаружением токсического фактора у пневмококков при помощи внутрикожного впрыскивания фильтратов пневмококковых культур.

Дибль (Dibble — Lancet, 5 января, стр. 8, 1924) также полагает, что пневмоническая инфекция характеризуется быстрым установлением токсического состояния, которое критически исчезает, когда выработка антител (гипотетическая) достигает определенной высоты. Как доказал Дочец (Dochez), антитела (протективные), действительно, проявляются в сыворотке нелеченых сывороткой больных только ко времени кризиса. При впрыскивании же антисыворотки происходит почти немедленная агглютинация пневмококков крови и их последовательное исчезновение (Bull — Journ. of Exp. Med., т. 22, стр. 475 и 484, 1915; т. 24, стр. 225, 1916).

Крупозная пневмония является в настоящее время (после понижения туберкулезной смертности) важнейшей инфекцией по числу вызываемых ею смертей. Так, в Англии уже за период 1901 — 1910 годов число умерших от пневмонии превышало туберкулезную и тифозную смертности, сложенные вместе. В американских Соединенных Штатах пневмоническая смертность еще выше. Так, Во (Vaux — Journ. of the Amer. Med. Assoc., т. 87, стр. 1980, 1926) дает следующую таблицу смертей в Штатах за 1924 г.:

Оспа	900	смертей
Детский паралич	1 128	»
Скарлатина	3 109	»
Брюшной тиф	7 212	»
Корь	8 370	»
Коклюш	8 385	»
Дифтерия	9 756	»
Пневмония	108 700	»

В виду такого серьезного значения пневмонии Во предлагает обратить большее внимание на борьбу с этой болезнью. Он указывает на пользу изоляции при пневмонии, которая уже привела в двух городах, где она введена, к значительному сокращению этой инфекции. Поэтому было бы очень важно обладать надежным способом предохранения и лечения этой болезни. Но таких способов пока еще не имеется.

Хемотерапия пневмококковых инфекций обязана Моргенроту введением в употребление оптохина (см. часть первую, стр. 137). По Муру (см. Langley — Lancet, 5 января, стр. 11, 1924) оптохин, действительно, влияет на пневмококка сильнее, чем на какого бы то ни было иного микроба и препятствует его росту в разведении на один млн; он предохраняет мышей и кроликов от 100 смертельных доз вирулентного пневмококка и обнаруживает наилучшее действие при условиях медленного всасывания, так как введенный в кровь слишком быстро выделяется; он усиливает в 50 раз эфект соответственной антисыворотки, но вместе с тем он токсичен и может сам по себе убивать леченых животных. Клинические результаты, однако, не совпадают с этими экспериментальными данными.

Глава 16.

ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ.

Дифтерия. Ограниченная восприимчивость к ней. Наследственность восприимчивости. Ее установление реакцией Шика в связь с изоагглютинами. Повышение иммунитета с возрастом. Иммунитет и содержание антитоксина в крови. Неприметная вакцинация при дифтерии и скарлатине. Серотерапия дифтерии. Активная иммунизация смесью токсина с антитоксином или токсоидами. Анатоксин. Успехи вакцинации в Соединенных Штатах. Этиологическая и иммунологическая связь скарлатины со стрептококком. Разнообразие стрептококковых заболеваний. Различение стрептококков. Унитаристы и плуралисты. Гетеротоксичность как признак стрептококков. Изменения стрептококков пассажами через животных. Скарлатинозная сыворотка Мозера. Работы Савченко. Исследования Габричевского. Реакция Дикков. Стрептококковая этиология скарлатины. Всеобщая восприимчивость к кори и прочный иммунитет, оставляемый ею. Антитела в сыворотке крови выздоровевших. Предохранительные прививки детей сывороткою выздоровевших.

Люди различаются по своей восприимчивости к дифтерии. Только часть людей, подвергающихся заражению, заболевает. Так, например, в 78 семьях, куда была занесена зараза и где имелось 172 ребенка, заболело лишь 34, т. е. 20%. Этим дифтерия отличается от оспы, кори и коклюша, при которых восприимчивость поголовная. Этой ограниченной восприимчивостью объясняется существование здоровых носителей дифтерийных бацилл, которые играют роль в распространении дифтерии. Невосприимчивость к дифтерии передается по наследству, как это выяснил чрезвычайно интересными эпидемиологическими исследованиями Готтштейн (Gottstein — Deut. Med. Woch., № 8, 1925). Эпидемии дифтерии появились — после долгой паузы — около 1865 года, достигли чрез 25 лет максимума и стали падать (в Англии с 1890 г., в Бельгии с 1887, в Италии с 1891, в Германии, Франции, Швейцарии с 1894 — 1895 гг.). Объясняется это прирожденной невосприимчивостью: восприимчивые все переболевают, и распространение дифтерии сокращается, пока снова не размножатся восприимчивые особи. Последовательные поколения мало различаются в своей восприимчивости: от 0,5% до 5%. Подтверждается мнение Готтштейна

реакцией Шика (Schick), т. е. интрадермальным введением токсина, который дает реакцию — образование папулы только у восприимчивых. А именно в одной семье все члены дают одинаково положительную или отрицательную реакцию. Приэтом Гирцфельд и Брокман (Hirzfeld und Brockmann) нашли, что, если родители одинаковы в своей положительной или отрицательной реакции, то реакция детей такая же, как у родителей. Если же реакции родителей различны, то реакция ребенка совпадает с реакцией того из родителей, чьи изоагглютинины красных шариков у них в крови (см. часть I, стр. 45), а эти изоагглютинины унаследуются по законам Менделя.

Вообще говоря в каждом отдельном поколении количество восприимчивых, как мы видели, не велико. Поэтому смертность при дифтерии объясняется привходящими отягчающими условиями — нежным возрастом, какими-либо дефектами, экономической нуждой. Таким образом человек приспособился к сожительству с дифтерийной бактерией и выработал высокий прирожденный иммунитет.

Восприимчивость колеблется с возрастом. В первые месяцы жизни заболевания очень редки; они доходят до 5% от года до двух, до 20% — от 2 до 4 лет, а затем медленно понижаются вплоть до 15-го года. Это уменьшение восприимчивости совершается неодинаково, при различной жизненной обстановке детей: у бедных скорее, чем у богатых, скорее в городах, чем в селах, быстрее при скученности жилья.

Изменения восприимчивости зависят от различного содержания дифтерийного антитоксина в крови. Так, невосприимчивость в первые месяцы жизни обусловлена передачей матерью антитоксина плоду через плаценту. Но этот антитоксин быстро исчезает и оставляет к четырем годам детям максимальную восприимчивость. Но затем у детей начинает снова появляться антитоксин в возрастающих количествах. Он вырабатывается их организмом, благодаря так называемой нечувствительной или незаметной вакцинации (см. стр. 236). Дело в том, что в виду большого распространения здоровых и больных носителей дифтерийных бактерий в окружающей ребенка обстановке, он постоянно приходит в соприкосновение с небольшими их количествами, которые, попадая в его организм, недостаточны для того, чтобы вызвать заболевание, но способны усиливать выработку антитоксина и повышать таким образом иммунитет. В течение жизни, с годами, совершается неприметная активная вакцинация людей с различной быстротой в зависимости от обстановки, более или менее способствующей соприкосновению с дифтерийными бактериями. Так, дети зажиточных родителей заболевают дифтерией и скарлатиной в три раза чаще, чем у бедных, и в более позднем возрасте (Behrens — Zeitschr. f. Hyg.,

т. 106, в. 3, 1926 г.). Подобный же механизм приобретения дифтерийного иммунитета подмечен также и у лошадей. Так, Глении (Glenny — Journ. of Hygiene, 1926) сообщает, что нашел большое содержание антитоксина в крови лошади, которая была в семье с дифтерийными заболеваниями. Но возможна и иная роль лошади: в ее носу и глотке бывают вирулентные дифтерийные бациллы, которые могут передаваться людям. В воинских частях Франции замечено, что кавалеристы чаще болеют дифтерией, чем пехотинцы. Следует, кстати, отметить, что эпидемиология скарлатины, излагаемая далее, сходна с дифтерийной (Ruder — Münch. Med. Woch., № 6, 1927). В странах, где скарлатина эндемична, ею заболевает всего 25% — 30% населения. Распределение заболеваемости по возрастам также типично: ничтожная в первые годы жизни, она сильно нарастает к 6 годам, достигает максимума между 6 и 9 годами, затем быстро падает, так что в возрастах свыше 15 лет болеют только очень немногие. Так, например, из всех заболевших падает

на первый год	7,4%
от 2 до 5 лет	52,3 »
от 6 — 10 »	28,4 »
от 11 — 20 »	9,9 »
свыше — 20 »	2,0 »

При скарлатине также — при помощи реакции Дикков — устанавливается выработка с возрастом иммунитета. Кривые этой реакции, построенной на основании массовых исследований в различных странах (Zingher, Bokay и др.), параллельны кривым заболеваемости. Кроме того, здесь также замечается различное процентное отношение: в богатых (88,7%) и бедных (34,4%), в густо и редко населенных кварталах.

Таким образом дифтерия и скарлатина, быстро в течение первых лет жизни дающие прочный иммунитет вследствие явного или незаметного действия соответственных микробов, являются детскими инфекциями, как — по тем же причинам — корь и коклюш. К ним прежде также относилась и оспа, но со времени Дженнеровских прививок она перестала быть болезнью детского возраста.

В учении о дифтерии исключительно важное место занимает открытие антитоксина и сывороточного лечения. Благотворное влияние серотерапии, вошедшей в обиход врачебной практики при дифтерии, не подлежит более сомнению. Интересно только отметить, что, тогда как прежде получались очень удовлетворительные результаты от сравнительно малых доз антитоксина (1 000, например, единиц), теперь входят в употребление громадные дозы — в десятки и сотни тысяч единиц антитоксина (Madsen et Schmidt — Ann. Past., т. 40, стр. 300, 1926).

Кроме пассивной иммунизации посредством антидифтерийной сыворотки, употребляемой при заболевании дифтерией, в последние годы все более распространяется активная, т. е. вакцинация для предупреждения заболевания среди наиболее восприимчивых по возрасту групп населения. Эта вакцинация производится двумя способами: по Берингу — смесью токсина с антитоксином или же токсоидами, т. е. ослабленным токсином и, в частности, анатоксином Рамона (Ann. Past., т. 38, стр. 1, 1924). Рамон, используя открытие Левенштейна о превращении столбнячного токсина в вакцину при помощи формалина, приготовил, прибавляя к дифтерийному токсину (т. е. фильтрату культур дифтерийных бактерий) 3—4 pro mille формалина (с 35% — 40% содержания формальдегида) и держа при t° от 40° до 42°, совершенно безвредную вакцину, которую он назвал анатоксином. Этот анатоксин повсеместно употребляется теперь при иммунизации лошадей для получения антитоксической сыворотки. Он вводится также для вакцинации людей.

Рамон нашел также, что токсин с антитоксином дает осадок (флокуляцию). Он предложил эту реакцию для определения токсических или, по крайней мере, иммунизирующих свойств культурных фильтратов. Бронфенбреннер и Рейхерт (Bronfenbrenner and Reichert — Journ. of Exp. Med., т. 44, стр. 553, 1926) показали, однако, по отношению к столбнячному токсину и антитоксину, что флокуляция является простой реакцией преципитации между бактерийными белками и преципитатами сыворотки и не имеет отношения к вирулентности или вакцинирующим свойствам токсина.

Энергичной вакцинацией сотен тысяч детей в Нью-Йорке удалось во много раз сократить смертность от дифтерии.

Очень интересные исследования по вопросу о дифтерийном иммунитете сделаны Збарским (Журн. Экспер. Биологии и Медицины, № 1, 1925 г.). Он нашел, что продукты распада белков — аминокислоты, поступая в кровь, адсорбируются красными кровяными шариками. То же происходит и с дифтерийным токсином. Притом, однако, наблюдается замечательный параллелизм между адсорбционной способностью крови различных видов животных и их восприимчивостью к дифтерии. Так, средние цифры адсорбционной способности крови исследованных животных располагаются в следующем возрастающем порядке:

Крыса	Кролик	Лошадь	Морская свинка	Курица	Голубь
14%	75,8%	88%	91,9%	93%	95%

Этот ряд соответствует, вообще говоря, возрастающей восприимчивости к дифтерии. Как следствие такой различной адсорпции эритроцитами дифтерийный токсин легко открывается в сыворотке невоспри-

имчивых животных (крыса) и, напротив, быстро исчезает из сыворотки восприимчивых.

Таким образом, по опытам Збарского, эритроциты имеют отношение к восприимчивости к дифтерии. На такую же связь указывают и те наблюдения, которые обнаруживают неодинаковую восприимчивость у людей с различными типами красных кровяных шариков. Спрашивается: чем обусловлена такая зависимость между адсорпцией токсина эритроцитами и восприимчивостью?

По весьма правдоподобному объяснению Збарского, эритроциты, быть может, являются необходимыми посредниками, от которых тканевые клеточки воспринимают токсин. Что красные кровяные шарики являются не только передатчиками кислорода, указывается еще иными фактами. Так, Грюнбаум (Grünbaum — Zeitschr. f. Immun., т. 52, тетр. 1/2, 1927) нашел, что сальварсан, фиксированный эритроцитами, не менее паразитотропен, чем свободный, так что даже меньшие его количества достаточны для стерилизации животных. Таким образом адсорпция его эритроцитами повышает терапевтический эфект.

Возможно, однако, что здесь играет роль и следующее обстоятельство. Установлено (Surániy — Zeitschr. f. Immun., т. 53, тетр. 1, 1927), что холестерин нейтрализует дифтерийный яд, тогда как лецитин усиливает его действие. Можно предположить, что в красных шариках токсин соединяется с лецитином и делается вследствие этого ядовитым, тогда как, оставаясь в сыворотке, он теряет свою ядовитость от действия холестерина. Подобное отношение известно о чувствительности красных кровяных шариков различных животных к змеиному яду. Эта чувствительность обусловлена присутствием в эритроцитах лецитина, с которым змеиный токсин образует лецитид, обладающий гемолитическим действием.

Наконец, быть может, объяснение найденной Збарским закономерности еще более просто: у невосприимчивых животных тканевые клеточки, как и эритроциты, не адсорбируют токсин, который, поэтому, их не отравляет. Нужно надеяться, что дальнейшие исследования окончательно выяснят причинную связь указанной зависимости.

Этиология и иммунология скарлатины теснейшим образом связаны с учением о стрептококке.

Стрептококк является важнейшим патогенным микробом по числу и разнообразию вызываемых им заболеваний. Скрептококковые инфекции бывают местные, как абсцессы, ангина, общие — в виде септицемии, и смешанного характера — рожа, родильная горячка. Казалось бы, что такое разнообразие поражения должно бы быть обусловлено видовыми отличиями различных стрептококков. Действительно,

изолируемые при отдельных инфекциях стрептококки часто значительно различаются между собою как морфологически, так и отношением к питательным средам и к специфическим сывороткам. Но все эти отличия непостоянны ни для одной и той же болезни, ни для одного и того же стрептококка. Последний — при посевах или при проведении через животных — может меняться в своих свойствах, и одна и та же болезненная форма может в различных случаях вызываться стрептококками, имеющими неодинаковые признаки. Одна существенная черта для патогенных (для человека) стрептококков была установлена Лингельсгеймом (v. Lingelsheim — в Руководстве Kolle und Wassermann, второе издание, т. 4, 1912); это образование в бульоне длинных цепочек, более 8 члеников. Он назвал такого микроба streptococcus longus и противопоставил его str. brevis, который встречается во рту и испражнениях человека и не связан с какой-либо инфекцией. Затем исследованиями Коха и Петрушки (Petruschky — Deut. Med. Woch., 1893 и Zeitschr. f. Hygiene, т. 17) было доказано, что один и тот же стрептококк у кролика — в зависимости от своей вирулентности — может вызвать разнообразнейшие заболевания. У одного и того же животного привитой ему стрептококк может произвести сначала рожистое воспаление, а вслед за тем септицемию или гнойное воспаление суставов или перикардит и т. д. Перенесенный на других кроликов, он может вызвать у них опять иные заболевания. Эти разнообразные локализации зависят, кроме ядовитости микроба, от сопротивляемости различных тканей и способа прививки. В виду таких фактов большинство бактериологов склонялось к признанию унитарности стрептококков, т. е. принадлежности их всех к одному виду. Однако в своих лекциях врачам в 1900 г. я проводил мысль, что стрептококки различаются между собою по выделяемым ими ядам, что я назвал их «гетеротоксичностью». Но как для всех микробов, способных вызвать септицемию (сибирская язва, пневмококк), обнаружить присутствие ядов в искусственных культурах трудно удавалось, что, вероятно, связано с малой токсичностью их протоплазм (см. исследования Вогана, ч. 1, стр. 94). Шотмюллеру (Schottmüller — Münch. Med. Woch., № 20, 1903) удалось классифицировать стрептококков на основании их способности к гемолизу. Он установил следующие виды: 1. Str. longus pathogenes, seu erysipelatos, seu haemolyticus. Он встречается при тяжелых стрептококковых инфекциях (рожа, флегмона, сепсис, родильная горячка, скарлатина); выделяет гемолизин, вследствие чего на кровяной агаровой пластинке его колонии окружены широким светлым поясом: кровяной бульон приобретает окраску красного бургундского вина; отличается патогенностью для животных. 2. Str. mitior, s. viridans.

Он изолируется из более легких поражений; не выделяет гемолизина, но разлагает гемоглобин вокруг своих колоний и дает зеленый пигмент; обыкновенно непатогенен для животных. 3. Str. mucosus. Для него характерно обильное образование слизи; на кровяной пластинке он также производит зеленый пигмент; он встречается в носоглотке здоровых людей (его в настоящее время относят к третьему типу пневмококков).

Эта классификация Шотмюллера не получила, однако, всеобщего признания. Оказалось, что все стрептококки обладают в большей или меньшей степени способностью выделять гемолизин, и, кроме того, они легко утрачивают эту способность в организме привитых животных или при пересевах. Пневмококк есть также, в сущности, стрептококк (его научное название дано мною — streptococcus lanceolatus), также выделяет на кровяных пластинках зеленый пигмент, как и strept. viridans. Его существенное отличие от стрептококков состоит в том, что он растворяется желчью и солями таурохолевой кислоты (Neufeld und Händel, в руководстве Kolle und Wassermann, т. 4, 1911). Это свойство разделяет с ним streptoc. mucosus. Моргенрот и его сотрудники доказывали превращение всех Шотмюллеровских разновидностей один в другой и даже взаимную превращаемость стрептококков и пневмококков. Последнее, однако, не подтверждается позднейшими исследованиями [Риманн (Reiman) — Journ. of Exp. Med., т. 44, стр. 1, 1927]. Str. viridans встречается довольно постоянно при одном типичном заболевании — подостром эндокардите, так называемом endocarditis lenta.

Таким образом, различие видов у стрептококка до сих пор не стоит на твердой почве.

Розенау (Rosenow) обратил внимание на элективную локализацию стрептококков: выделенные из какого-либо органа, например, из миндалин или суставов, они склонны вызывать поражения тех же органов у прививаемых животных. Эта теория нашла себе горячего защитника в лице Никеля (Nickel — Journ. of the Amer. Med. Assoc., т. 87, стр. 1117, 1926 г.). Цинссер, однако, находит (Textbook of Bacter., 5 изд., стр. 424, 1923), что она мало подтверждается фактами. К последнему мнению примыкает и Гольман (Holman — Journ. of the Americ. Med. Assoc., т. 88, стр. 424, 1927). Геден же (Haden — Amer. Journ. of Med. Sciences, т. 172, декабрь 1926) произвел обширные опыты на 1 500 кроликах со стрептококками, выделенными из осложнений у больных с хроническими инфекциями зубов. Он нашел, что эти стрептококки при впрыскивании кроликам в кровь воспроизводят у них те же заболевания, которыми страдают соответственные больные.

Оставляют ли стрептококковые инфекции после себя иммунитет? Если считать выздоровление, возникающее в течение болезни, невосприимчивостью, то на этот вопрос следует дать утвердительный ответ. Стрептококковый иммунитет, однако, отличается у человека своей малой продолжительностью. Это доказывается, между прочим, случаями так называемой «привычной» рожи, повторяющейся из года в год и обычно на тех же местах тела, что говорит за то, что стрептококки не окончательно уничтожаются, а только временно прекращают размножаться.

У животных удается получать очень высокий иммунитет, что было осуществлено Марморе ком (Ann. Past., 1895 г. № 1) и Аронсоном (Aronson — Berl. Klin. Woch., 1896) для приготовления лечебной сыворотки. Однако, эта сыворотка, чрезвычайно действительная для предохранения и лечения тех животных, пассажами на которых была усилена ядовитость стрептококка, совершенно бессильна при стрептококковых заболеваниях человека. Бесполезность антистрептококковой сыворотки подтверждена единодушным отзывом северо-американских клиницистов по поводу анкеты, предпринятой журналом Американской Медицинской Ассоциации в 1925 году.

Стрептококк, и именно гемолитический, постоянно присутствует при скарлатине. Очень часто его находят в крови и почти неизменно в зеве. Является ли он возбудителем скарлатины или только осложнением ее? По этому вопросу уже более 20 лет ведется спор, который не закончился и поныне. За его этиологическое значение говорит его постоянное присутствие и отсутствие иного видимого микроба. Против него — склонность стрептококка являться осложнением других специфических инфекций (дифтерии, оспы, брюшного тифа), отсутствие прочного иммунитета при стрептококковых заболеваниях и опыты с воспроизведением скарлатины у обезьян и других животных лишенными бактерий фильтратами скарлатинозных органов. Мозер (Moser — Wien. Klin. Woch., 1920), основываясь на всегдашнем сопутствии стрептококка скарлатине, вывел заключение, что антистрептококковая сыворотка может быть полезной для лечения этой болезни. В виду опытов Коха и Петрушки, нашедших, что чрезвычайно ядовитый для кроликов стрептококк Марморека совершенно непатогенен для человека и что, следовательно, вирулентность стрептококка способна утрачиваться пассажами на животных, Мозер употреблял для иммунизации лошадей только непосредственно выделенного из человека при скарлатине стрептококка. Таким путем он получил сыворотку, которая одно время пользовалась большим распространением для лечения скарлатины. Скоро, однако, оказалось, что результаты ее применения очень противоречивы. Повидимому, некоторые скарлатинозные стрептококки не

были патогенны и давали мало действительную сыворотку. Проверить же их вирулентность для человека нельзя было на животных в виду убеждения, что патогенность стрептококка для человека и животных не совпадает.

Дальнейший шаг в этом вопросе был сделан Савченко (Русский Врач, 1905 г.). Он заметил, что культуры скарлатинозного стрептококка в бульоне с асцитом очень ядовиты и образуют токсин, действующий на лошадей, вызывая у них припухание и отек на месте прививки. Полученная от лошадей сыворотка была с успехом применена к лечению скарлатинозных детей. Собственно говоря, уже и раньше имелись указания на стрептококковый яд. Так, Марморек получал в своей среде с 30% до 60% сыворотки или асцита токсин, убивавший кролика в количестве 1 *куб. см*; сильные яды получали также Лейтинен (Leitinen), Параскандоло и Мармье (Marmier). Чрезвычайно важные исследования скарлатины были сделаны Габричевским (C. B. f. Bakt., Orig., т. 41, 1906). Он начал с изучения мыта — болезни жеребят, сходной со скарлатиной (воспаление зева, лихорадка, опухание и нагноение подчелюстных желез). Болезнь эта оставляет после себя иммунитет, хотя не такой стойкий, как при скарлатине. В виду того, что для мыта определенно установлена этиологическая роль стрептококка, Габричевский изучил этого мытного стрептококка и нашел его полное сходство со скарлатинозным. Его убитые нагреванием до 60° культуры давали иммунитет кроликам и лошадям. Затем он перешел к изучению скарлатины и приготовил из скарлатинозных стрептококков вакцину, которая заключала в одном *куб. см* 0,02 — 0,03 *куб. см* бактерийных тел или 0,005 *куб. см* высушенного осадка. Испытав свою вакцину на 700 детях, он получил удовлетворительные результаты. Ланговой при применении этой вакцины получил в 13,3% случаев мелкоточечную высыпь, в некоторых случаях ангину и рвоту; шелушения не наблюдалось. Очень высокой температуры не бывает, редко она повышается до 39°, обыкновенно же держится около 38°; не бывает также опухолей лимфатических желез. Скарлатинозные предохранительные прививки по Габричевскому производились в России в очень широких размерах и в некоторых случаях были получены весьма убедительные результаты.

Затем, вопрос о стрептококковой этиологии скарлатины замер вплоть до 1925 года, когда появились работы Дикков (G. F. & G. H. Dick. Journ. of the Amer. Med. Assoc., т. 84, стр. 802, 803, 1477; т. 85, стр. 1693). Они обратили особенное внимание на изучение токсина скарлатинозного стрептококка. Выделив его путем фильтрации из культур и впрыскивая его в кожу больным скарлатиной, переболевшим

ею и никогда не имевшим скарлатины, они нашли, что у лиц, перенесших скарлатину, такое впрыскивание не вызывает никакой реакции; у лиц же в первые дни болезни и тех, кто никогда не болел, получается реакция («реакция Дикков»), состоящая в припухании и покраснении. Отсюда можно сделать вывод, что токсин дает реакцию при отсутствии иммунитета к скарлатине и не дает реакции у невосприимчивых, приобретших иммунитет после перенесения болезни. В таком случае выделенный из культур скарлатинозного стрептококка токсин является специфичным для скарлатины, а самый стрептококк должен быть признан возбудителем этой болезни. Самое существенное возражение против стрептококковой этиологии скарлатины, а именно прочный иммунитет, характеризующий последнюю, и отсутствие такового при стрептококковых инфекциях, Диккам удалось удачно устранить. Они отмечают, что нужно различать антитоксический и антибактерийный иммунитет и что у перенесших скарлатину имеется первый при отсутствии второго. Кроме того, втиранием стрептококковых культур в зев нескольким лицам, не имевшим скарлатины, Дикки вызвали у них болезнь, совершенно сходную с последней. Затем, Дочец (Dochez), а после него и Дикки приготовили на лошадях антитоксическую сыворотку, которая давала реакцию Шульце-Чарлтона (побледнение сыпи) у скарлатинозных больных и имела явственное лечебное действие.

Работы Дикков повели повсюду к очень многочисленным проверочным исследованиям, которые вначале давали подтверждение их выводов. Затем, однако, обнаружились факты, вызывающие некоторые недоумения.

Во-первых, не удалось установить каких-либо отличительных признаков для скарлатинозного стрептококка.

Во-вторых, совершенно такой же токсин был найден у стрептококков, не имеющих никакого отношения к скарлатине (Rosenow — Journ. of the Amer. Med. Assoc., 1926; Kirkbright — Brit. Med. Journ., 9 апреля 1927; а также Kleinschmidt, Bieling; см. Mandelbaum — Klin. Woch., № 18, стр. 877, 1927 г.). Получается впечатление, что и своим токсином скарлатинозный не отличается от других гемолитических стрептококков.

В-третьих, реакция Дикков оказалась далеко не такой специфичной, как, напр., Шиковская. Часто результаты ее не совпадают с предполагаемым иммунитетом испытуемых лиц.

В-четвертых, и серотерапия не вполне оправдала возлагавшиеся на нее надежды. Некоторые клиницисты находят, что она скорее действует на осложнения, чем на токсические формы болезни. Большинство, впрочем, констатирует очень благоприятные результаты.

Скарлатинозный токсин имеет особенности, которые отличают его от типичных токсинов дифтерии и столбняка и приближают к туберкулину. Он выдерживает кипячение до одного часа (Zinsser — The Boston Med. and Surg. Journal, стр. 1195, 1925 г.) Затем, свинки, сенсибилизированные стрептококком, дают с токсином реакцию, которая нейтрализуется антисывороткой. Самая реакция более походит развитием, видом и быстротой исчезновения на анафилактическую, чем на токсическую.

Нет сомнения, что скарлатинозный стрептококк и его токсин вызывают у человека картину болезни скарлатины. Окончательное же доказательство его этиологической роли может быть получено, повидимому, только тогда, когда вызванная стрептококком скарлатина окажется заразительной.

По примеру Дикков в последнее время найдены особые токсины у рожистого и у пуерперального стрептококков, на основании которых приготовлены антитоксины.

Таким образом, указанная мною гетеротоксичность стрептококков несомненна, но условия ее возникновения совершенно неизвестны.

Корь отличается от предыдущих детских инфекций всеобщей естественной восприимчивостью к ней. Единственное исключение составляют первые месяцы жизни, когда иммунитет новорожденного создается переданными ему матерью антителами.

С другой стороны, корь замечательна прочностью и продолжительностью приобретенного перенесением болезни иммунитета. Знаменитая эпидемия 1846 г. на Феррерских островах, когда ни один из приходивших в соприкосновение с коревыми больными не избежал болезни, за исключением тех, у кого корь была 65 лет до того. Ни один из болевших корью 65 лет тому назад не заболел вторично.

Этот приобретенный иммунитет зависит от свойств сыворотки крови болевших корью. Это доказывается способностью этой сыворотки предохранять детей, подверженных опасности заражения и находящихся в инкубационном периоде коревого заболевания.

После доказательных опытов с этой сывороткой американских и французских ученых метод предупреждения кори сывороткой выздоровевших был выработан Дегквицем и ныне получил всеобщее распространение. В зависимости от момента инкубации, когда вводится сыворотка, она дает или быстро исчезающий пассивный или длительный активный иммунитет. В последнем случае она, комбинируясь с

уже циркулирующим в достаточном количестве коревым вирусом, осуществляет так называемую симультанную вакцинацию.

Микроб кори еще достоверно не установлен. Теникліф (Tunniclif — Journ. of the Amer. Med. Assoc., т. 88, стр. 1927) выделила особого стрептококка. Микроб Дегквица послужил к приготовлению им на животных лечебной сыворотки, которая дала плачевные результаты и изъята из употребления.

Глава 17.

ГОНОРРЕЯ. — СИФИЛИС. — ПРОТОЗОЙНЫЕ ИНФЕКЦИИ.

Отсутствие иммунитета при гоноррее. Малая успешность вакцинотерапии. Значение пиокластина и способ его приготовления. Характер иммунитета при сифилисе. Экспериментальные исследования. Отсутствие методов успешной вакцинации и серотерапии. Удачная хемотерапия сифилиса. Лечение поражений нервной системы. Малярийная терапия. Свойства иммунитета при протозойных инфекциях. Лабильный иммунитет просоленных животных. Иммунитет при малярии.

Существование иммунитета при гоноррее после перенесенной болезни или при помощи предохранительных прививок до сих пор не установлено. Известно, напротив, что эта болезнь склонна принимать затяжное течение, не оставляя больного десятками лет. Специфическая вакцина, по отзыву многих компетентных клиницистов, оказывается бесполезной. Наилучшие результаты они видят от протеинотерапии, а именно от впрыскивания молока.

Рис. 59. Гонококки и гоноциты.

Почему иммунизация не ведет к цели при гоноррее? По тем же причинам, я думаю, почему она так затруднительна при туберкулезе: вследствие того, что патогенные микробы живут внутри клеточек (рис. 59). Иммунитет, поэтому, должен бы вырабатываться не против гонококков, а против гоноцитов.

Протеинотерапия, а, по всей вероятности, и вакцинотерапия действует как неспецифическое парэнтеральное введение белка, т. е. путем возникновения гистамина (см. часть I, стр. 113). В виду того, однако, что гистамин чрезвычайно ядовит, я советовал заменить

его совершенно неядовитым биогенным амином — пиокластином. Пиокластин добыт мною из культур синегнойной палочки посредством кипячения с кислотою, удаления белков выпариванием с насыщением сернистокислым аммонием и обработкой алкоголем (Гигиена и Эпидемиология, № 1, 1924). Полученный препарат отличается совершенной безвредностью даже при впрыскивании в кровь больших количеств. Насколько он может быть полезным, должно бы быть решено только путем строго проведенных клинических наблюдений.

Пиокластин был выбран мною на основании многочисленных исследований, показавших антагонизм бактерий синего гноя и ее культур по отношению к различным заболеваниям (см. часть I, стр. 103). Некоторые исследователи предполагали, что этот антагонизм основан на непосредственном вредном действии синегнойных продуктов из патогенных микробов. Мне кажется более вероятным предположить влияние этих продуктов на ретикуло-эндотелиальную систему путем усиления ее внутренней секреции.

На недавнем II Съезде урологов в Ленинграде в программу был поставлен вопрос об иммунотерапии гонореи. Один из докладчиков изложил широкие перспективы, предстоящие вакцинотерапии гонореи, когда будут употребляться надлежащего качества и в надлежащем количестве вакцины. Но другой докладчик — Хольцов, говоривший об иммунотерапии с клинической точки зрения, представил далеко неутешительную картину. Он разделил гоноррейные заболевания — по их локализации — на три группы: 1) непосредственно сообщающиеся с наружной средой (уретра, влагалище), 2) посредственно сообщающиеся с нею (пузырь, почечные лоханки, придатки и т. д.) и 3) не сообщающиеся с нею (суставы и т. п.). Он указал, что при заболеваниях первой группы вакцинотерапия совершенно не помогает и очень мало при второй. Но при гонитах, например, ей принадлежат замечательные успехи, хотя и здесь она нередко оказывается бессильной.

По-моему, в случаях излечения трудно различить, что принадлежит специфическому действию вакцины и что происходит вследствие неспецифического протеотерапевтического эфекта, так как известно благоприятное влияние впрыскивания молока и иных белковых продуктов.

Заиграев (II Съезд урологов) представил интересные данные об иммунитете при гонорее. По его наблюдениям некоторый нестерильный иммунитет слизистой мочеиспускательного канала может существовать при имеющемся вблизи (придаточная уретра со слепым концом) гоноррейном очаге.

Иммунотерапия гонореи чрезвычайно затрудняется отсутствием возможности экспериментировать на животных, так как эксперимен-

тальная гоноррея по способу Борю и Шерешориной не находит себе достаточного подтверждения.

Иммунитет при сифилисе имеет некоторое сходство с туберкулезным. Он состоит в следующем (Zinsser — Bost. Med. Surg. Journ., т. 192, стр. 1200, 1925):

1. Заболевший сифилисом приобретает — после появлений первичного шанкра и генерализации болезни — невосприимчивость к реинокуляции.

2. Эта невосприимчивость — высокая, но не абсолютная — остается во вторичном и третичном стадии болезни, несколько ослабевая во время последнего.

3. После окончательного излечения сифилиса происходит полное восстановление восприимчивости к заражению, как это установлено на человеке и животных; иначе говоря, сопротивляемость существует лишь пока трепонема находится в организме. В этом отношении имеется аналогия в протозойных заболеваниях, а именно, при трипономиазе рогатого скота, пироплазмозах и, вероятно, также при малярии.

До сих пор не существует никакого метода для успешной активной или пассивной иммунизации против сифилиса. Получаемая в культурах трепонема имеет только морфологическое сходство с вирулентными трепонемами тканей. Культуры могут быть введены кроликам в громадных количествах и вызывать появление агглютинирующих и других антител. Но они не инфицируют и не предохраняют от заражения вирулентными микробами. Сыворотка сифилитиков не заключает антител по отношению к культурным трепонемам, и антиген, приготовленный из последних, непригоден для Вассермановской реакции (Zinsser, l. c.). Также и луетиновая реакция (Noguchi) не оправдала возлагавшихся на нее надежд.

Единственным намеком на иммунитет, найденный Цинссером и Гопкинсом (Hopkins), является тот факт, что семенная железа кролика, вполне оправившаяся от экспериментального сифилитического поражения (рис. 60), в течение многих месяцев не могла быть реинфицирована, тогда как другая была восприимчивой даже тогда, когда у первой еще не зажила сифилитическая язва.

В последнее время новые исследования сифилитического иммунитета были предприняты Колле (Kolle — Deut. M. Woch., т. 48, стр. 1301, 1922) и Чени и Кемпом (Chesney and Kemp — Journ. of Exp. Med., т. 42, стр. 17, 1925). Они делали опыты на кроликах и нашли, что срок, когда начато лечение, является решающим фактором для результатов реинфекции. Если лечение начато раньше шести недель после заражения, то реинфекция возможна; при начале лечения

от шести до двенадцати недель после заражения результаты реинфекции колеблющиеся, а при лечении через двенадцать недель реинфекция невозможна. Колле в согласии со взглядами Нейссера (Neisser) считает, что эти опыты доказывают важность раннего начала лечения. При раннем лечении получается излечение животного, которое делается восприимчивым к реинфекции. Если же лечение предпринято чрез 90 дней или позже после инфекции, то полное излечение редко, а потому реинфекция и не удается.

Но это объяснение Колле не подтверждается экспериментальными исследованиями Чени и Кемпа. Они нашли критерий излечения

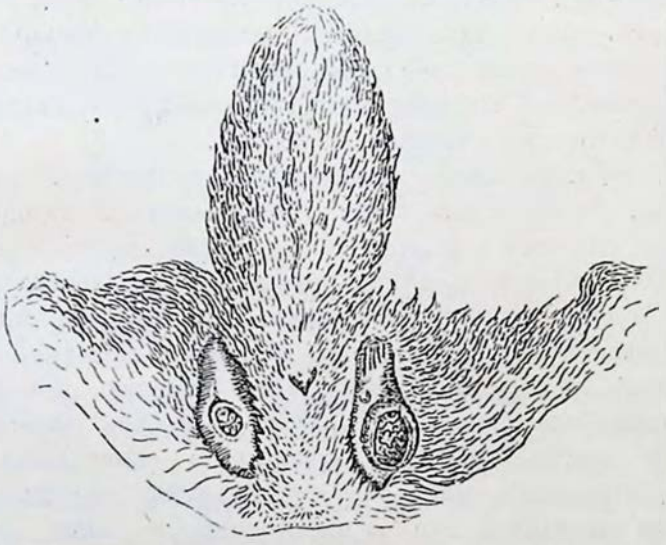


Рис. 60. Сифилитические язвы на семенных железах кролика.

сифилиса у кролика в утрате заразительности лимфатическими железами, как это было установлено еще работою Никольса и Уокера (Nichols and Walker — Journ. of Exp. Med., т. 27, стр. 525, 1923). Пользуясь этим критерием, Чени и Кемп нашли, что железы леченых кроликов вообще не передают инфекцию — независимо от времени начала лечения. Однако, кролики, рано вылеченные, могут быть реинфицированы в отличие от тех, лечение которых было начато поздно. Является, поэтому, мысль, что кролики могут приобретать иммунитет по отношению к сифилису, но что этот иммунитет развивается медленно. Рано вылеченные кролики не имеют достаточно времени, чтобы приобрести иммунитет. Если же лечение задерживается на 3 и более месяцев, то животные вырабатывают иммунитет, и реинфекции обыкновенно не может быть.

Позднее Колле (Deut. Med. Woch., т. 52, стр. 11, 1926) счел возможным допустить приобретение человеком иммунитета к сифилису. Обыкновенно, думает он, пациенты в настоящее время быстро вылечиваются от сифилиса. Они, вероятно, продолжают подвергаться риску заражения. Если же реинфекция является все-таки редкостью, то это, вероятно, зависит от иммунитета после перенесенной болезни.

Из Южной Америки появилось сообщение, что у лам существует сифилис, что их можно вакцинировать и эта их антисыворотка лечит сифилис у человека. Эти утверждения не подтвердились.

Чени (Lancet, 22 января 1927) указывает, что пиан (или фрамбезия, вызываемая treponema pertenuis Castellani), который вылечивается сразу одним впрыскиванием сальварсана (therapia sterilisans magna), оставляет после себя невосприимчивость к сифилису. Очевидно, следовательно, что иммунитет при сифилисе не является таким безнадежным, как представлялся до сих пор.

Лечение сифилиса является блестящим достижением эрлиховской хемотерапии. Кроме сальварсана в его различных видоизменениях, применяется еще висмут и его соли, а также теллур, не говоря о старом и неоставленном средстве — ртути. Все эти лекарства, однако, по мнению многих клиницистов, сравнительно мало действительны для предупреждения поражений нервной системы. Учащение прогрессивного паралича приписывалось некоторыми введению оспопрививания, но это мнение было опровергнуто. Есть соединения мышьяка, которые лучше других способны проникать в спинномозговую жидкость и предупреждать таким образом поражения центральной нервной системы трепонемой или трипанозомами. К таким соединениям принадлежит изученный Пирссом и Броуном (Peerce and Brown — Journ. of Exp. Med., 1925) трипарсамид.

Нервные поражения при сифилисе (спинная сухотка, прогрессивный паралич) некоторые объясняют особой невротропной расой трепонем. Это объяснение подкрепляется тем фактом, что иногда наблюдаются одинаковые заболевания разных лиц, заразившихся из одного источника. Но оно не всеми признается.

Большое распространение ныне приобрело лечение прогрессивного паралича прививкой малярии по способу Вагнера-Таурегга (Wagner-Tauregg). Эти прививки, действующие по принципу протеинотерапии, дают сравнительно хорошие результаты. С меньшим успехом с той же целью практикуется заражение возвратным тифом и впрыскивание молока.

Многочисленность средств против сифилиса имеет то оправдание, что трепонема обладает способностью вырабатывать невосприимчивые

к лекарствам штаммы (см. часть I, стр. 130). В виду этого приходится менять употребляемые в течение болезни средства.

Рецидивы при возвратном тифе объясняются именно таким появлением резистентных к антителам сыворотки штаммов.

Особенно выражена способность к выработке резистентных к антителам и к хемикалиям рас у трипанозом (рис. 61), где это подробно было изучено Эрлихом (см. часть I, стр. 129).

Интересные особенности представляют пироплазмозы — болезни, вызываемые у быков, лошадей, овец и собак особыми протозойными микробами, которые паразитируют внутри красных шариков крови (рис. 62).

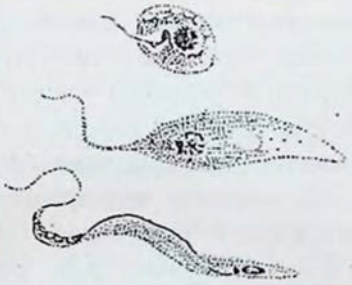


Рис. 61. Трипанозомы.

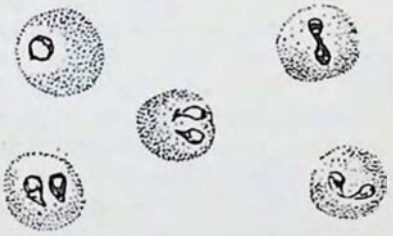


Рис. 62. Пироплазмы.

Пироплазмы замечательны тем, что, раз поселившись в организме, более его не покидают. После прекращения острого заболевания они много лет остаются в крови и могут быть обнаружены микроскопическим исследованием или прививкой свежим животным. Но они при этом обыкновенно не вызывают каких-либо болезненных явлений. В других же случаях такое хроническое заболевание ведет к кахексии и анемии вследствие разрушения эритроцитов. Хронические носители пироплазм, так называемые просоленные животные, могут подвергаться рецидиву острой болезни вследствие наружных или внутренних предрасполагающих влияний. Такое их состояние носит название «лабильной инфекции». Вообще же просоленные животные невосприимчивы к новому заражению. Молодые особи, например, телята, проделывают острую стадию болезни чрезвычайно легко и приобретают после этого на всю жизнь сравнительный или лабильный иммунитет. Они — при благоприятных условиях — более не заболевают в острой форме, но заключают паразитов в крови и могут являться источниками распространения болезни в присутствии передающих пироплазм клещей. На этих наблюдениях основаны предохранительные прививки против пироплазмов. Возрастающими дозами заразной крови вызывается иммунитет, при котором сыворотка обладает превентивными свойствами. При

береговой лихорадке (возбудитель piroplasma parva или theileria parva) иммунные животные не заключают паразитов в крови.

Вопрос об иммунитете при малярии не вполне выяснен. Негры мало восприимчивы к малярии (рис. 63). По исследованиям Коха на восточном берегу Африки их иммунитет не наследственный, а приобретенный. Маленькие дети в этих местах оказываются зараженными малярией почти сплошь до 100%. Чем они становятся старше, тем находка паразитов в их крови делается все реже, так что только по большой селезенке можно судить о бывшей или существующей болезни. Благодаря рецидивам и повторным заражениям они, если не погибают, приобретают высокую степень иммунитета, так что взрослые почти совершенно невосприимчивы к малярии. Но это есть так называемый «нестерильный иммунитет» (Immunitas non sterilisans), при котором остается на всю жизнь «скрытая инфекция», которую можно открыть повторными исследованиями крови. Притом для сохранения иммунитета необходимо пребывание в стране с эндемической постоянной малярией: непрерывные новые заражения поддерживают невосприимчивость, которая быстро исчезает при переселении в местность с сезонной малярией. Один вид малярийных плазмодий не предохраняет от остальных видов.

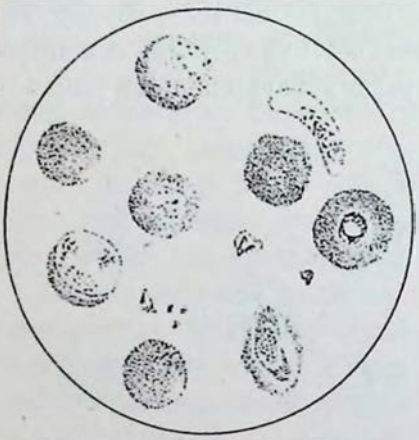


Рис. 63. Плазмодии малярии.

Желтая лихорадка, которая вызывается спириллой leptospira icteroides, оставляет после себя очень прочный иммунитет. При ней наблюдается также иммунитет вследствие «акклиматизации», вытекающей, вероятно, благодаря повторному внесению минимальных доз заразы.

Глава 18.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ.

Повышение смертности от рака, кажущееся и действительное. Учащение рака легких. Наследственность рака. Исследования Мод Слай и ее выводы. Наследственность не исключает паразитарной этиологии. Эпидемиология рака: Зависимость его от почвы и местности. Раковые дома. Этиологическая роль глистов. Канцерогенное действие дегтя. Влияние разнообразных длительных раздражений. Паразитарная теория. Исследования Джая и Барнарда. Два необходимых фактора — микроб и специфическое вещество. Исследования Каррель. Гипотеза о ядерном микробе. Макрофаг как носитель злокачественного начала. Основное свойство саркоматозных клеток. Воспроизведение in vitro фильтрующегося саркоматозного агента. Природа агента Рауса. Оправдание паразитарной гипотезы. Свойства раковых клеток. Иммунитет при раке. Двоякий: невосприимчивость к пересадке и невосприимчивость к возникновению. Естественный иммунитет — видовой, расовый и индивидуальный. Значение ретикуло-эндотелиального аппарата. Приобретенный иммунитет. Искусственный и вакцинальный иммунитет. Пассивная иммунизация. Опыты Лемсдена. Необходимость двух факторов для борьбы с раковыми клетками — антисыворотки и выделений экстравазированных лейкоцитов. Лечение опухолей: автолизатами, токсинами стрептококка и чудесной палочки, свинцом. Значение своевременного оперативного вмешательства. Трудность раннего диагноза рака. Серологические диагностические реакции.

Тогда как туберкулез и другие инфекционные заболевания постепенно уменьшаются в своем распространении, смертность от рака непрерывно возрастает. Это видно из следующей таблицы (Петров, Общее учение об опухолях, стр. 29, 1926).

Средняя ежегодная смертность от рака в разных странах (на 100 000 жителей) за недавние периоды:

	1896 — 1900	1901 — 1905	1906 — 1910
Англия и Уэлс	80,1	86,7	94,0
Шотландия	77,1	84,8	99,7
Ирландия	58,1	68,5	78,8
Норвегия	85,7	94,9	96,6

	1896 — 1900	1901 — 1905	1906 — 1910
Дания	118,9	129,1	137,3
Германия	70.8	77,7	84,3
Голландия	91,9	97,8	103,5
Швейцария	127,4	128,3	125,9
Австрия	67,9	74,7	78,3
Венгрия	30,7	39,1	43,6
Италия	50,9	55,2	63,6
Франция	97,3	92,1	102,7

Является, однако, вопрос: действительное ли это возрастание, или только кажущееся и объяснимое причинами, независимыми от увеличения частоты раковых заболеваний? [См. Уэльс (Wells) — Journ. of the Med. Assoc., 88, стр. 399 и 476, 1927.]

К числу таких причин нужно отнести, прежде всего, возрастающую правильность диагноза злокачественных опухолей во внутренних органах. До сих пор еще этот диагноз часто бывает ошибочным. Так, на 100 последних вскрытий Уэльса из 22 найденных случаев рака диагноз злокачественной опухоли был поставлен или предполагался только в 15, и, кроме того, в 5 случаях диагносцированный при жизни рак не был найден на вскрытии. На большом материале госпитальных вскрытий Уэльс нашел 36,5% диагностических ошибок (а именно: на 578 случаев было 367 правильных диагнозов, 178 нераспознанных раков и 33 ненайденных на вскрытии раков). Большое значение имеет материал, собранный Любаршем (Lubarsch) со всей Германии (Wells, l. c.), который показывает, что только 5% умерших подвергается вскрытию. Любарш думает, что около половины всех смертей от рака не регистрируются. Кроме того, диагностические ошибки при внутренних карциномах равнялись 32,44%, а при внутренних саркомах — 43,23%.

Другая важная причина увеличивающегося числа смертей от рака заключается в постоянно возрастающей средней продолжительности человеческой жизни. Вследствие этого большое число людей достигают старости и умирают от болезней пожилого возраста, к числу коих относится и рак. Это видно из прилагаемой таблицы, где указаны одновременные изменения частоты ряда болезней (рис. 64).

Возможно, что некоторые злокачественные новообразования стали более частыми. Так, повидимому, теперь более распространен первичный рак легких. Но является ли это последствием инфлуэнцы или

зависит от химических раздражителей дыхательных органов в промышленных предприятиях или от обработанных дегтем дорог, остается неизвестным.

Роль наследственности в распространении рака среди людей усмотреть чрезвычайно трудно. Но на мышах (рис. 65) работами Меррея (Murray) и Мод Слай (Slay — Journ. of the Amer. Med. Assoc., т. 86, стр. 1599, 1926; Paris médical, № 12, 20 марта, стр. 257, 1926; см. также Wells, — Journal of the Amer. Med. Assoc., т. 81, стр.

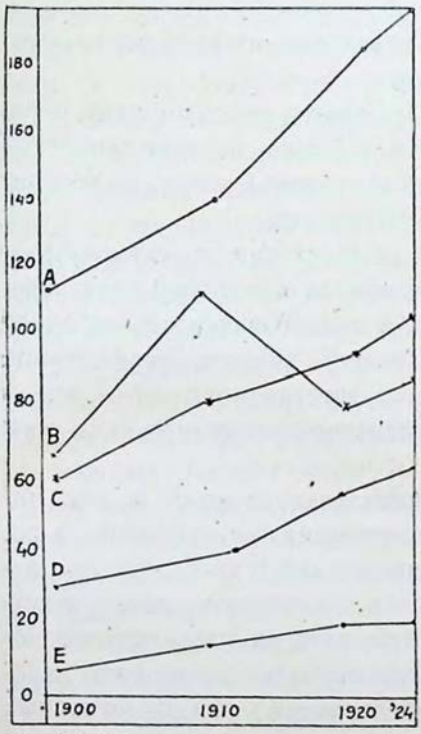


Рис. 64. Повышение смертности: *A* — от болезней сердца; *B* — от нефрита; *C* — от рака; *D* — от апоплексии; *E* — от диабета.

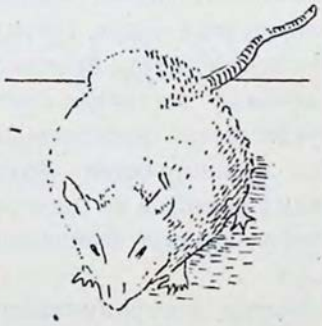


Рис. 65. Рак у мыши.

1017 и 1103, 1923) доказана громадная роль наследственности. Предрасположение к раку является регрессивным менделевским фактором по отношению к невосприимчивости. Соответственным подбором Слай удалось получить семьи мышей, никогда не заболевающих раком, и, с другой стороны, такие, где все члены получают раковые поражения.

Исследования Слай, непрерывно ведущиеся 15 лет, насчитывающие более 50 тысяч вскрытий с 5 тысячами с лишком опухолей всех известных в человеческой патологии типов, привели ее к следующим выводам:

1. Сопротивляемость раку и восприимчивость к нему передаются, как таковые, по наследству. Они являются простыми менделевскими признаками.

2. Специфичность тканевого типа в различных органах, определяющая место возникновения рака, передается также как простой менделевский фактор.

3. В виду этого возможно с ними «манипулировать» и — путем генеративного подбора — навсегда запечатлеть их в одни семьи или окончательно освободить от них другие.

4. Наследственность управляет не только появлением и локализацией первичных опухолей, но также появлением и локализацией вторичных (метастазов).

5. Вторичные опухоли, так же как и первичные, наследственно определяют локализацию опухолей у потомков.

6. Гибридизация служит для окончательного доказательства передачи какого-либо признака по наследству. Только наследственностью можно объяснить точное менделирование сопротивляемости и восприимчивости к раку — при гибридных скрещиваниях.

7. Во всех опытах, произведенных в лаборатории с «анализируемыми» особями, восприимчивость к раку всегда относилась как простой менделевский рецессивный фактор, а сопротивляемость являлась простым доминирующим фактором. Поэтому никакое скрещивание двух разных факторов не дает рака в непосредственном потомстве, вследствие чего является возможность генеративного элиминирования этой болезни.

8. Скрытая восприимчивость (потенциальная) к раку может наследственно передаваться гибридными носителями из поколения в поколение, хотя эти носители никогда сами не заболевают, как это замечается на скрытом альбинизме. Рак, как и альбинизм, может отсутствовать в неопределенном ряде поколений, пока он наследственно передается гибридными носителями. Но если случайно произойдет скрещивание этих гибридных носителей, рак появится у непосредственных потомков, как это бывает и с альбинизмом.

9. Все исследования других ученых о наследственной передаче рака, самопроизвольного или вызванного экспериментально, доказали могущество наследственности для возникновения рака. Это верно даже для случайных опытов с наследственностью.

10. В тех же опытах хроническая лейкемия, псевдолейкемия и сходные болезни появлялись в раковых штаммах и следовали тем же законам наследственности, что и раки. Они, очевидно, принадлежат к бластомным заболеваниям.

11. Сопротивляемость раку и восприимчивость к раку должны передаваться по наследству у человека, потому что факты таковой наследственности, доказанные для низших млекопитающих, приложимы к человеческому роду, если признавать эволюцию и если не произошло перерыва в развитии между человеком и всеми предшествовавшими ему видами.

12. Невосприимчивость к раку и предрасположение к нему обнаружили себя как присутствие и отсутствие местного механизма, предназначенного для управления ростом и дифференцировкой регенеративных процессов.

13. Это объяснение этиологии рака вытекает как из менделирующей его наследственности, так и из клинического характера болезни.

14. Раковая кахексия — зависит от некроза частей опухоли и от вторичных инфекций, но не от роста живой опухоли. Мыши с громадными злокачественными разрастаниями, часто достигающими 40 и 50 *мм* в наибольшем диаметре, не обнаруживают никаких симптомов болезни до тех пор, пока опухоль не начнет некротизироваться или не подвергнется вторичному заражению (рис. 66).

Рис. 66. Изъязвившийся рак у мыши.

15. Живые злокачественные опухоли, не некротизированные и не инфицированные, не мешают вынашиванию и выведению большего числа потомков, которые оказываются незараженными и способными к нормальному развитию и к дальнейшему размножению.

16. Раковые мыши так же плодовиты, как и не-раковые; они производят такое же долговечное потомство. Многие семьи, прослеженные 15 и более лет в лаборатории, ведут свое начало от матерей больных раком; их «раковое наследство» часто усиливалось скрещиванием с раковыми матерями. Этого нельзя сделать ни с какой известной инфекцией.

17. Рост рака грудной железы задерживается непрерывными беременностями. Один ряд опытов показал, что рак рос в день на 999 *куб. мм* у больных раком небеременных самок, по сравнению с 7,75 *куб. мм* ежедневного прироста у самок, постоянно рожавших, той же семьи, того же возраста и того же общего состояния упитанности. Никакая известная нам инфекция не задерживается размножением.

18. Жизнь самок, больных неинфицированным раком грудной железы, удлиняется постоянными беременностями. Один ряд опытов показал, что средняя продолжительность жизни почти в шесть раз больше у постоянно рожающих раковых самок, чем у раковых самок не рожающих. Этого не бывает ни при какой известной инфекции.

19. Во всех опытах нашей лаборатории доказана незаразительность рака.

20. Теория специфического паразита рака, повидимому, опровергается фактом его незаразительности и тем, что он может быть экспериментально вызван многими разнообразными способами. Она также, повидимому, опровергается менделирующей наследственностью рака — клиническими свойствами живых неинфицированных раков, отношением рака к воспроизведению — и порождением раковыми матерями долговечного неинфицированного потомства. Она, повидимому, опровергается фактом задержки роста рака непрерывной беременностью и удлинением жизни самок, больных неинфицированным раком грудной железы, в случае их непрерывной беременности.

Наследственность рака отнюдь не противоречит паразитарной теории. Для объяснения менделирования с точки зрения последней нет, разумеется, надобности прибегать к переходу по наследству микроба. Напротив, так как он предполагается вездесущим (см. далее, стр. 290), то наследоваться должна только невосприимчивость к нему, которая может зависеть от естественных антител. Остальные возражения Мод Слай опровергаются установленным влиянием эндокринных желез на рост опухолей.

Эпидемиология злокачественных бластом дает пока только скудные данные. Имеются указания на влияние почвы (Петров, l. c., стр. 27). Так, наивысшая в Европе смертность от рака наблюдается в Баварии на третичной аллювиальной почве к югу от Дуная. Особый интерес представляет рак щитовидной железы форелей, который, повидимому, развивается от неправильного питания или от тины некоторых прудов. Сходным образом зоб у крыс мог быть экспериментально воспроизведен путем длительного употребления воды определенных источников. По Биркеру здесь играет роль какое-то коллоидальное вещество (Петров, l. c., стр. 130). Перемена водоснабжения и употребление иода понижает распространение эндемического зоба.

Имеются указания на локализацию заболеваний раком в определенных домах и даже (для мышей) в клетках. Недавние исследования (Westerna; см. C. B. für Bacteriologie, рефер., т. 85, стр. 3, 1927) устанавливают, повидимому, связь этих раковых домов с булочными (Sambon; см. Journ. of the Amer. Med. Assoc., т. 88, стр. 256, 1927) и с распространением в них крыс, тараканов и глистов.

Этиология опухолей обогатилась в последние годы многими ценными достижениями.

Сюда относятся классические исследования Фибигера (Fiebiger — D. M. W., № 3 — 4, 1922) над развитием злокачественных канкроидов

в желудке крыс (с 18% легочных метастазов) под влиянием кормления тараканами (periplaneta americana), у которых в мышцах заключены круглые глисты (spiroptera neoplastica). Аналогичным образом, Беллок и Кертис (Bullock and Curtis) наблюдали развитие саркомы в печени крыс при кормлении их испражнениями кошек с яйцами глистов (taenia crassicolis), развивающимися в цистицерки в крысиной печени.

Чрезвычайно важными для изучения способа возникновения раков оказались исследования Ямагивы и Ишикавы (Yamagiva und Ishikava), доказавшими возникновение рака кожи у кроликов под влиянием многомесячного смазывания каменноугольным дегтем кожи ушных раковин (рис. 67). Эти опыты были повсюду подтверждены, причем особенно удобным объектом оказались белые мыши. Мерфи и Ландштейнер (Murphy and Landsteiner — Journ. of exp. Med., т. 41, № 6, 1925) вызвали саркому у кур, вводя им эмульсию куриных зародышей и впрыскивая деготь в образовавшиеся благодаря этому эмбриомы.

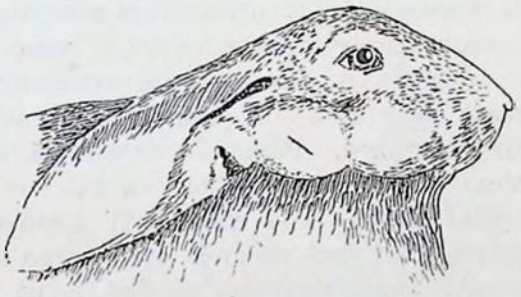


Рис. 67. Дегтярный рак на ухе кролика.

Различного рода иные раздражения также могут вести к появлению злокачественных опухолей. У человека известны раки от мышьяка, от сажи, от парафина, от анилина, от повторных ожогов (Kangriburn carcinoma; кангри — горшки с горячим углем). Особенно важны в этом отношении лучи Рентгена и радия, постоянно вызывающие появление кожных раков после многолетнего обращения с этими лучами без достаточной защиты от их действия. Этими лучами удалось также вызвать и экспериментальный рак.

Кроме всех этих физических и химических этиологических моментов, имеются еще указания на паразитарное происхождение раков.

Оставляя в стороне все прежние находки, а также не оправдавшуюся аналогию растительных раков, вызываемых и метастазируемых бактерией (bact. tumefacians Smith), заслуживают более подробного рассмотрения исследования Джай и Барнарда (Gye and Barnard — Lancet, июль, 18, т. 2, стр. 109, 1925).

В свое изучение этиологии рака Джай внес новую оригинальную идею. Из наблюдений над инфекциями и из работ других ученых он вывел заключение, что вызвать заболевание микробы могут только при

участии другого вспомогательного фактора. Так, промытый bac. welchii безвреден, но с присоединением к нему сублетальной дозы его же токсина дает смертельную инфекцию. Тот же токсин bac. welchii с промытым септическим вибрионом вызывает болезнь, характерную для последнего, а со спорами bac. tetani ведет к столбняку. Таким образом во всех этих случаях инфекции происходят при участии двух факторов: одного — химического вещества, общего им всем, неспецифического и играющего роль предрасполагающего момента (см. часть I, стр. 107), и другого — микроба, придающего болезни специфичность.

Такими же двумя факторами Джай объясняет все противоречия паразитарной этиологии рака. А эти противоречия заключаются в следующем. Известно, насколько специфичны злокачественные опухоли. Не только опухоль одного вида животных (например, мышей) не может свободно развиваться в другом (у крыс), даже близко родственном, но и у одного и того же вида существуют разнообразные опухоли, не превращающиеся — за редким исключением (рак переходит в саркому) — одна в другую. Возможно ли допустить существование бесчисленного числа различных микробов для каждого рода злокачественных бластом и для каждого вида животных? Джай выходит из этого затруднения, предполагая, что имеется всего один всегда одинаковый возбудитель рака, который вызывает те или другие опухоли, смотря по тому специфическому веществу, которое присоединяется к нему из той или иной ткани. Целым рядом опытов Джай старается доказать существование этих двух моментов в этиологии рака. Объектом своих исследований он взял куриную саркому Пейтон Рауса, воспроизводимую проходящим через фильтр агентом. Фильтрат этот он, с одной стороны, подвергал выращиванию в особом бульоне при анаэробных условиях, чтобы иметь чистую культуру предполагаемого микроба, а с другой стороны, подвергал действию хлороформа, чтобы убить в нем микробы и оставить только специфическое вспомогательное вещество. Целым рядом опытов он доказывает, что каждый из этих двух факторов в отдельности, т. е. культуры микроба, с одной стороны, и специфическое вещество, с другой, сами по себе не вызывают саркомы и дают ее будучи вместе впрыснуты.

Ему удалось также культивировать того же микроба из двух опухолей крыс — из карциномы мыши и из человеческого рака грудной железы. Все эти культуры — в соединении со специфическим веществом куриной саркомы — вызывают появление саркомы у кур. В своих культурах Джай мог только наблюдать появление чрезвычайно мелких, лежащих на границе видимости, окрашиваемых в красный цвет гимзой зернышек. Но Барнард, который внес большие улучшения в технику

микроскопического исследования при помощи ультрафиолетовых лучей, представил фотографические снимки этого ракового микроба. Барнард полагает, что этот микроб сходен с микробом (фильтрующимся вирусом) перипневмонии рогатого скота, которого он также сфотографировал и схематическое развитие которого он изображает (рис. 68). С изображениями Барнарда не соглашается Орсков (Orskov — Ann. Past., № 4, 1927), который рисует иные формы микроба перипневмония (рис. 69).

Работы Джая вызвали уже несколько проверочных исследований, которые все — почти без исключения — не могли их подтвердить (см. C. B. f. Bacter., рефер., т. 85, стр. 25 и след., 1927).

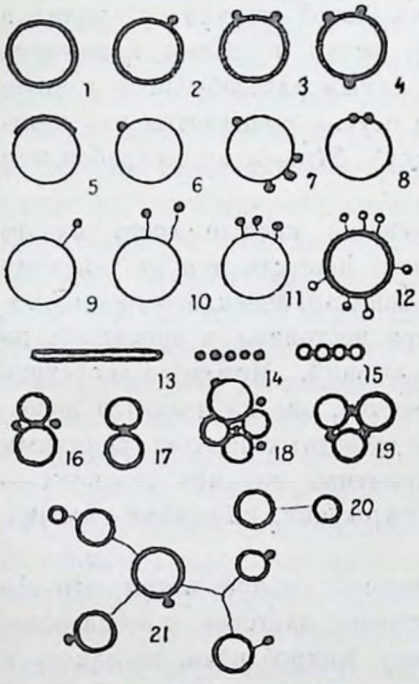


Рис. 68. Схематическое изображение развития микроба перипневмонии по Барнарду.

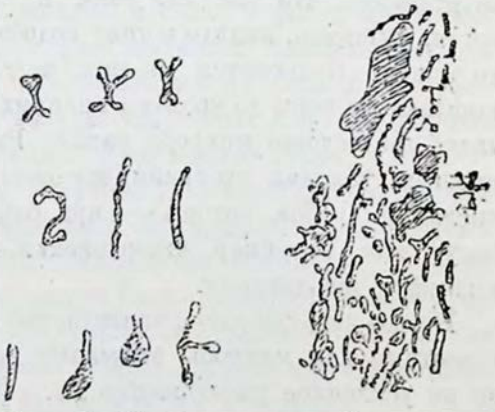


Рис. 69. Морфология микроба перипневмонии по Орскову.

Все указывают на ее слабую сторону — недостаточную уверенность в стерилизации фильтрата хлороформом — и на неизменно отрицательные результаты, получающиеся при полной стерилизации. Дальнейших подробных сообщений Джая пока не было, кроме утверждения, что он продолжает стоять на своей точке зрения.

Чрезвычайно интересные и важные исследования с той же саркомой Рауса были сделаны Каррелем (Paris Médical, 20 марта, стр. 274, 1926 и литература). Каррель вызывал саркому у кур искусственно, впрыскивая им различные вещества: два раза при помощи дегтя, один раз при помощи мышьяка и один раз индолом. Оказалось, что все эти саркомы имеют свойства саркомы Рауса: они прививаются в ряде переходов на курах (некоторые были очень вирулентны, вызывая быструю смерть) и способны были передаваться лишенными клеточек фильтра-

тами. Затем Каррель нашел, что культивируемые in vitro нормальные макрофаги курицы приобретают от прибавления фильтрата саркомы Рауса злокачественность. Вид их культур обыкновенно изменяется: они начинают разжижать культурный субстрат, дегенерировать и умирать, но, кроме того, они становятся способными вызывать все ту же злокачественную саркому. Здесь, таким образом, на глазах экспериментатора происходит то превращение нормальной клетки организма в злокачественную, которое постулируется всеми теориями патогенеза рака и приписывается, как мы видели, самым разнообразным этиологическим моментам. Но чем в данном случае вызывается эта метаплазия макрофага в саркоматозную клетку? Живым ли микробом или химическим веществом?

Гипотеза живого микроба наталкивается прежде всего на то затруднение, что так как раки и саркомы порождаются от действия дегтя, мышьяка, индиго и тому подобных веществ, очевидно стерильных, то микроб приносится не ими, а имеется постоянно в организме, не вызывая до поры до времени никаких поражений. Можно ли допустить такое вездесущие микроба рака? Разумеется, оно не является невозможным, так как мы знаем, что организм животных населен громадным числом микробов, которые — при благоприятных для них условиях — могут, как, например, стрептококки, стафилококки, кишечная палочка, вызывать заболевания.

Второе затруднение паразитарной этиологии состоит в том, что все известные нам микробы вызывают разрушение клеточек и воспаление, но не усиленное размножение их. Почему микроб рака, поселяясь в клеточке, не убивает ее, а придает ей усиленную активность? В своих Основах общей бактериологии (стр. 77) я указал на возможное объяснение. Среди паразитарных болезней инфузорий (парамеций) описана (Хавкиным) одна, при которой бактериоиды размножаются только в ядрах. Оказывается, что при этой ядерной инфекции не только возможно размножение инфузорий, но что это размножение остается у них единственным средством борьбы против ядерной инфекции. Деление ядра происходит, именно, таким образом, что паразиты отбрасываются в одно из дочерних ядер, другое же получается почти свободным от них. Притом в третьем или в четвертом поколении получаются инфузории, совершенно освободившиеся от инфекции. Такой процесс самозащиты ядра от заражения мог бы дать объяснение многим явлениям в жизни злокачественных опухолей. Так, различные длительные раздражения, ведущие к возникновению опухолей, могли бы толковаться как моменты, способствующие проникновению предсуществующего в жидкостях тела паразита в ядро клеточек.

Вследствие длительного раздражения клетки постоянно размножаются, причем — в процессе кариокинеза — ядра теряют оболочку и становятся доступными внедрению бластогенного вируса. Различие между судьбою доброкачественных и злокачественных опухолей могло бы быть сведено на тот или иной результат усиленного размножения клеточек: в первом случае ядра освобождаются делением от инфекции, во втором им это до конца не удается. Третье затруднение паразитарной этиологии было указано Джаем — необходимость будто бы признать существование бесчисленного множества различных раковых микробов в виду разнообразия злокачественных опухолей. Но это затруднение — при вышеизложенном патогенезе — несущественно. Естественно, что поселяющийся в ядре клеточек микроб вызывает ее размножение, и строгая спицифичность опухолей зависит от индивидуальной и видовой специфичности клеточек. Поэтому один и тот же микроб в связи с различной своей локализацией может вызывать все разновидности злокачественных опухолей у всех видов животных. Но в различных тканях и у различных животных проникновение его внутрь клеточных ядер вызывается неодинаковыми условиями и происходит неодинаково легко.

Другое объяснение результатов, полученных Каррелем, на которое указывает он сам, основано на явлениях бактериофагии, открытых Творт-д'Эреллем (см. стр. 167). Считая, что эти явления могут вызываться выделением самими бактериями расщепляющего их вещества (см. стр. 143), Каррель думает, что такое же вещество могло бы объяснить и усиленный рост опухолей, если предположить его новообразование размножающимися под его влиянием клетками.

Такое же мнение было высказано и Бюрровс (Burrows — Journ. of the Amer. Med. Assoc., т. 88, стр. 1460, 1927), считающим, что вызывает рост опухолей образование особого вещества, так называемой аркузии, сходной, повидимому, с одним из витаминов В и отсутствие эргузии или, иначе, витамина А.

Предыдущее краткое изложение замечательных исследований Каррель следует дополнить некоторыми интересными данными, относящимися к веретеноклеточковым саркомам кур.

1. Природа злокачественного клеточного элемента сарком.

Целым рядом опытов Каррель установил, что из двух элементов — фибробластов и моноцитов, имеющихся в растущей саркоме Рауса, только один обладает злокачественностью, а именно моноциты. Ему удалось изолировать эти элементы один от другого и выращивать их порознь, каждого отдельно. Только недавно выделенные таким образом фибробласты способны — при прививке — вызывать у кур злокачественную саркому, но при дальнейшем росте они теряют эту способность.

Даже при внесении в чистые культуры фибробластов заразного агента (фильтрованный сок сарком) они не заражаются, т. е. не делаются способными вызывать саркому. Таким образом заразный элемент веретеноклеточковых сарком не есть фибробласт.

Макрофаги же (или макроциты) несут заразное начало, и их культуры in vitro сохраняют при дальнейшем росте свою заразительность. Точно так же можно придать злокачественность нормальным культурам лейкоцитов крови, заразив их вирусом Рауса. Макрофаги крови оказались чувствительными к вирусу веретеноклеточковых сарком, который превращает их в крайне злокачественные саркоматозные клетки. Они, значит, не всегда являются защитниками организма. При возникновении саркомы Рауса они играют противоположную роль: они препятствуют уничтожению вируса в жидкостях (он погибает в 48 часов при 38°), благоприятствуют его размножению и сами делаются распространителями злокачественной опухоли.

2. Существенные свойства саркоматозной клетки.

Свойства моноцитов постепенно изменяются под влиянием агента Рауса. В культурах появляются аморфные массы из трех-четырех клеточных трупов.

По мере увеличения числа отмерших моноцитов в нескольких местах начинает разжижаться свернутый фибрин. Затем, вокруг аморфных масс появляются веретенообразные или звездчатые клетки и, наконец, нарождаются типичные фибробласты, чего никогда не бывает в нормальных культурах моноцитов, и это, повидимому, зависит от присутствия некротизированных клеток. Жидкость, появляющаяся при разжижении, заключает в себе агента Рауса и воспроизводит саркому при прививке.

Итак, саркоматозная клетка есть клетка больная, с пониженной сопротивляемостью и укороченной жизнью. Болезнь макрофагов, вызванная агентом Рауса, имеет свойство безграничного распространения, беспрепятственного клеточного размножения и медленного отмирания культур. Так как из умирающих моноцитов освобождаются трефоны (питательные для клеток вещества, по Каррелю), то этим стимулируется клеточное размножение.

3. Воспроизведение in vitro фильтрующегося саркоматозного агента.

Не будучи в состоянии размножаться и даже сохраняться в жидкостях, агент Рауса теснейшим образом зависит от количества, жизнедеятельности и природы клеточек, среди которых он находится. Он никогда не производится вне тканей. В культурах фибробластов он быстро погибает. Он не состоит из двух частей (как думает Джай) —

одной недеятельной, а другой активирующей и выделяемой клеточками. Он воспроизводится вполне активным в контакте с клетками или внутри их, или же он воспроизводится ими.

4. Природа агента Рауса.

Итак, агент Рауса имеет свойства ультра-микроскопического микроба, который живет только внутри клеточек. Но эта гипотеза не доказана. Она становится, по мнению Карреля, маловероятной в виду того, что деготь, мышьяк и даже индол могут при впрыскивании курам вызвать саркомы, которые заключают и воспроизводят агента Рауса. Так как индол есть частью продукт жизни бактерий, то возникновение опухолей самопроизвольно или от действия различных микробов всегда возможно. Очевидно, что продукция агента Рауса и веретеноклеточковой саркомы есть единственная реакция кур на такие несходные вещества, как мышьяк и индол, все равно как обычное воспаление есть единая реакция организма на разнообразнейшие агенты — кремнекислый натрий, золотистый стафилококк и терпентин.

Если появление агента Рауса вызывается ультрамикробом, то он не может являться извне, а должен предсуществовать в организме. Эта гипотеза еще не опровергнута. Если же агент Рауса не микроб, то возможно, что он вещество, обладающее свойствами литического фермента Туорта или бактериофага д'Эрелля. Возможно, что индол или мышьяк производят такое видоизменение обмена клеточек, которое вызывает появление агента Рауса. Этот агент не размножается в клеточках, а производится ими. Эта гипотеза так же не доказана, как и паразитарная. Но она имеет то преимущество, по мнению Карреля, что объясняет все известные факты и ведет в новую область, подсказывая интересные дальнейшие исследования.

Возможны, в сущности, различные объяснения передачи куриной саркомы фильтратами. 1) Высказано предположение, что в фильтрат переходят мельчайшие клеточки саркомы. Это предположение не оправдывается ближайшим микроскопическим исследованием фильтратов (Kraus — Seuchenbekämpfung, т. 2, стр. 287, 1925), а также мало вяжется с тем фактом, что саркома сохраняет свою заразительность при выдерживании в глицерине и при высушивании, что убивает животные клеточки и не действует на фильтрующийся вирус. 2) Существование живого фильтрующегося вируса, virus neoplasticum. Этому будто бы противоречит один только факт — что фильтраты остеохондромы, впрыснутые в мышцы курицы, вызывают опять-таки остеохондрому, а фильтраты миксосаркомы дают миксосаркому при введении в периост. Каким образом один и тот же микроб может вести к превращению разнообразных клеточек в чуждые им формы?

(Teischlaender — Klinische Wochenschr., т. 5, стр. 470, 1926). 3) На основании вышеприведенных опытов Карреля можно представить себе, что какое-то химическое вещество, производное клеточек, вызывает процесс новообразования, в результате которого оно снова возрождается, как это наблюдается при переносном лизисе и при бактериофагии (см. часть I, стр. 144). По мнению только что цитированного Тейшлендера такое предположение о существовании химического ens malignitatis менее противоречит указанному им факту переноса фильтратами специфических опухолей (остеохондромы, миксосаркомы) независимо от места их впрыскиваний. Это, мне кажется, неправильно, так как микроб может обладать всеми свойствами ens malignitatis и в частности адсорбировать и распространять специфическое химическое вещество. 4) Возможно, наконец, что, как указывает Шлатер, Скворцов, М. Гайдман (см. Kraus, l. c.), клеточки не являются элементарными организмами, что части их — зернышки, гранулы, пласмомы, цистобласты — могут быть одарены способностью к жизни и к вырастанию в клеточки, что принцип omnis cellula e cellula должен быть заменен другим — omnis cellula e granulo. Это подтверждается на бактериях, переходящих в невидимую фазу (см. часть I, стр. 163). В таком случае фильтрованные зернышки снова воспроизводят те клеточки и ткани, из которых они произошли. Но и такое допущение не противоречит гипотезе о живом virus neoplasticum, который может размножаться в этих живых зернышках, как и придавать им способность к неудержимому росту.

По поводу паразитарной теории следует еще упомянуть о различных бактериях, которых в последнее время изолировали из опухолей и которыми пытались воспроизвести опухоли у животных и человека (см. Vinzent — Paris Médical, 20 марта 1926; литература). Так, Нюцюм (Nuzum) добыл из карциномы мыши бактерию, имеющую форму кокка и способную вызывать появление узелков у мышей и у собак. Культура кокка была, однако, активна только в первом и втором пересеве. Блументаль с сотрудниками (Z. f. Krebsforschung, т. 21, стр. 387, 1924; D. M. W., т. 52, стр. 1283, 1926) выделил из человеческих опухолей бактерий, которые имеют большое сходство с bac. tumefaciens и при помощи которых (правда, обыкновенно с вытяжками опухолей и с инфузорной землей) ему удавалось вызывать образование неоплазмы у мышей и крыс. Эти и многие другие находки бактерий в опухолях, даже если прививки этих бактерий ведут к образованию опухолей у свежих животных, допускают различные толкования. Бактерии могут иметь такое же значение, как смазывание дегтем или внедрение глист, т. е. играть роль раздражающих агентов. Бактерии

могут быть носителями невидимого вируса рака — живого или химического — virus neoplasticum или ens malignitatis. Они могут быть возбудителями рака, что наименее вероятно; или, наконец, являться случайными осложнениями, что представляется наиболее приемлемым. Паразитарная теория окончательно, повидимому, опровергается открытием А. Фишера (C.B. Soc. de Biol., т. 94, 1926), которому удалось получить саркоматозное превращение клеток тканевой культуры селезенки, действуя на нее слабым раствором пятиокиси (пентоксида) мышьяка. Такие культуры вызывают прогрессивную саркому при прививке курам, а Каррель (Soc. de Biol., т. 96, стр. 1121, 1527) нашел, что фишеровская саркома передается фильтратами.

Хотя этиология раков остается, как мы видим, неустановленной, но свойства раковых клеточек довольно хорошо изучены. Отличия их от нормальных объединяются — по примеру Ганземанна (Hansemann — Studien über Specifität, 1893) — под именем анаплазии. Самые важные из этих отличий установлены Варбургом (Warburg — Klinische Wochenschr., № 14, 1923) и заключаются в сравнительном преобладании процессов брожения над окислением, вследствие чего раками продуцируется в избытке молочная кислота. Гликолиз сахара с образованием молочной кислоты у раковых клеток в 124 раза больше, чем у крови, в 200 раз больше, чем у покоящейся лягушечьей мышцы, и в 8 раз больше, чем у работающей. В связи с этим констатируется повышенная кислотность раковых тканей. Из других химических особенностей опухолей следует указать на преобладание солей калия над солями кальция и на сравнительное понижение содержания холестерина.

Очень важной особенностью раковой ткани является увеличение в ней количества ферментов, судя по повышенному аутолизу, дающему большие сравнительно количества альбумоз, пептонов и амидокислот. Гудмен (Goodman — Journ. of exper. Med., т. 15, стр. 477, 1915) обнаружил в раковом соке присутствие нуклеазы — фермента клеточных ядер. Келинов (см. Петров, l. c., стр. 74) утверждает, что раковая сыворотка может расщеплять белки различных органов. Блументаль (Blumenthal) также указывает на выработку раковыми клетками повышенного количества протеолитических ферментов, которые передаются в другие органы, повышая их автолитическую способность. В опухолях отмечается и физико-химическая анаплазия, заключающаяся в повышении дисперсности и в понижении поверхностного натяжения.

Резюмируя все сказанное об этиологии рака, оказывается, что он вызывается чрезвычайно разнообразными моментами, хорошо иллюстрируемыми на прилагаемом рисунке (рис. 70). Это их разнообразие дока-

зывает, что они являются только косвенными причинами, т. е. лишь способствуют возможности возникновения или действия одной основной причины, которая заключается или в микробе, проникающем в ядро клеточек, или в особом ферменте (Wuchshormon Haberland), который при особых условиях возникает в клеточках и ведет к размножению вновь порождающих его клеточек.

Переходя к вопросу об иммунитете, следует иметь в виду, что при раке имеется двоякого рода иммунитет: во-первых, невосприимчивость к пересадке готовой раковой опухоли и, во-вторых, невосприимчивость к возникновению рака под влиянием различных естественных или экспериментальных условий. Эти оба иммунитета могут не совпадать. Так, пересаживаются бластомы легче всего молодым животным, а возникают они обыкновенно у старых. Затем, у сделанных невосприимчивыми к пересадке бластом мышей могут, тем не менее, возникать или быть вызваны самостоятельные опухоли. Раус (Rous — Journ. of exp. Med., т. 15 и 18, 1912 и 1913) наблюдал по отношению к куриной саркоме неодинаковую сопротивляемость к пересадке саркоматозных клеток, с одной стороны, и к впрыскиванию фильтрованного сока — с другой.

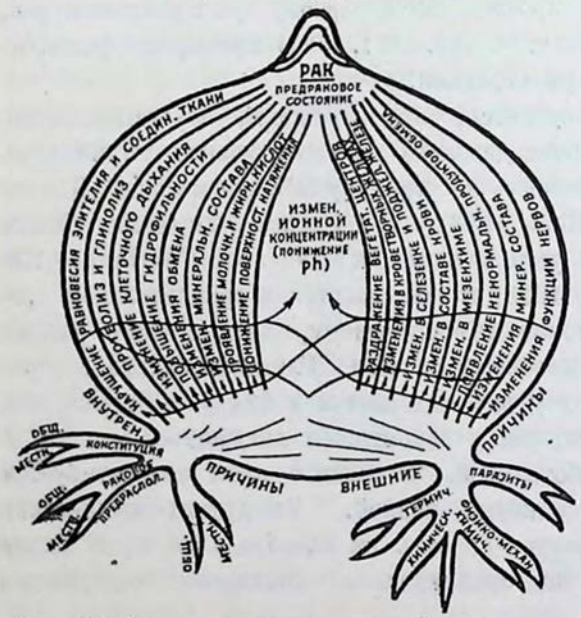


Рис. 70. Различные этиологические факторы рака.

Затем следует, по обыкновению, различать естественный и искусственный или приобретенный иммунитет и в последнем случае активную и пассивную иммунизацию. Естественная невосприимчивость к возникновению опухолей несомненно существует и по опытам Слай (см. стр. 283) передается у мышей по наследству как доминирующий фактор. По опытам Роффо (Roffo; см. Петров, l. c., стр. 142), однако, у крыс она стоит в связи с иммунитетом к пересадке. Так у Роффо было два питомника белых крыс. В одном за десять лет прошло свыше десяти тысяч животных, из коих 28 самопроизвольно заболели опухолями. Перевивка опухолей этим крысам давала 95%—100% положи-

тельных результатов. Во втором питомнике на двенадцать тысяч прошедших через него крыс не было ни одной самостоятельно возникшей опухоли, а пересадка опухолей на этих крыс была только в 5% успешной.

Естественный иммунитет в пересадке опухолей бывает видовой, расовый и индивидуальный. Как общее правило опухоли не передаются животным другого вида. Эрлих (Ehrlich—Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie, стр. 117—164, Leipzig, 1909) пересаживал рак с мыши на крысу. Он приэтом наблюдал рост опухоли в течение только первых 8—10 дней и неминуемое последующее рассасывание ее. Пересадка на вторую крысу никогда не удавалась, но взятая на высоте развития и возвращенная с крысы на мышь опухоль нормально росла и могла быть снова с прежним результатом привита крысе (зигзаговая пересадка — Zigzackimpfungen). Для этих фактов Эрлих построил теорию «атрептического» иммунитета, так как полагал, что по отношению к опухолям не имеет места образование антител. Атрептический иммунитет состоит в том, что для роста опухолей необходимо какое-то особое вещество, которое для мышиной опухоли имеется у мыши и отсутствует у крысы кроме того небольшого количества, которое приносится при пересадке. Опухоль мыши растет в крысе, пока этого последнего хватает, а затем резорбируется.

Последующие исследования доказали, однако, важную роль в этом иммунитете ретикуло-эндотелиального аппарата. Особенно выдвигается в этом отношении значение селезенки (Apolant, l. c., стр. 202). В селезенке реже всего наблюдаются метастазы рака. Даже при прямой пересадке в ее ткань опухоль не обнаруживает там инфильтративного, а только экстенсивный рост. Впрыскивание селезеночной эмульсии имеет значительное вакцинирующее действие. У дающих отрицательный при пересадке результат мышей (Nullenmäuse) обнаруживается гипертрофия селезенки. Имеются также указания, что внутрибрюшинное впрыскивание селезенки способно вылечивать мышиные раки. Отмечено, наконец, что на спленоктомированных мышах легче удаются пересадки и также, что эти мыши труднее вакцинируются, чем нормальные. А в последнее время Рода Эрдманн (Rhoda Erdmann) доказала, что после блокады ретикуло-эндотелиальной системы тушью у мышей удается вызвать опухоль прививкой лишенного клеточек фильтрата опухолей (см. также часть I, стр. 153).

Таким образом при раковом иммунитете необходимо считаться с защитной реакцией ретикуло-эндотелиального аппарата. Эта реакция выражается, с одной стороны, в образовании антител, о которых речь впереди, а с другой, в скоплении гистиоцитов и лимфоцитов вокруг

раковых клеток. Сюда также относится и гиперплазия лимфатических желез. Роль лимфоцитов при раковом иммунитете неоднократно указывалась (см. Петров, l. c., стр. 139—140; Murphy and Sturm—Journal of exp. Med., т. 29, 1919; Murphy—Presse Médicale, № 68, 1923).

При пересадках опухолей могут происходить изменения их вирулентности (т. е. прививаемости и быстроты роста) и их гистологического строения. Впервые Эрлих и Аполант (см. Apolant, l. c., стр. 180 и след.) доказали, что при последовательных прививках рак может превращаться в саркому. Такое же наблюдение было сделано и другими. Объясняется это (Эрлих и Аполант) каким-то особенным влиянием раковых клеток на строму. После опытов Карреля (см. стр. 291) следует допустить переход ракового агента (вируса или химического вещества) из раковых клеток в макрофаги.

Иммунитет к гетерогенным опухолям (животные другого вида) допускает, повидимому, исключения (см. Apolant, l. c., стр. 168 и след.; Петров, l. c., стр. 80 и след.). На много сотен неудачных попыток пересадить опухоль животного одного вида (обыкновенно человеческую) животному другого вида имеется и несколько успешных, выдерживающих строгую критику. Так, Дагоне (Dagonet) впрыснул крысе метастазировавшую в лимфатическую железу человеческую карциному и наблюдал через год появление в сальнике и печени узелков, состоящих, как и исходная опухоль, из ороговевающих плоскоэпителиальных карцином. Левин (Lewin) привил собаке карциному яичника и нашел у нее в брюшине множество узелков с булавочную головку. Эти узелки перевивались в пассажах и представлялись саркоматозной тканью с веретенообразными и большими эндотелиеподобными клеточками. Кейссер (Keusser) прививал мышам человеческие опухоли, подвергнутые раздражающему действию лучей Рентгена или радия. В 2% у мышей развивались опухоли, но состояли они из мышиных тканей, так что это была не пересадка человеческой опухоли мыши, а заболевание мышей раком. Натеру (Nather—Klin. Wochenschr., № 32, 1923) удалось путем повторных прививок мышиного рака двум кроликам добиться разрастания у них рака, который остался, однако, мышиным, т. е. был переносим с успехом на мышей, но не на кроликов. На последнем Всесоюзном съезде патологов (Киев, сентябрь 1927) д-рами Кричевским и Синельниковым было сообщено об удачной прививке крысам человеческой меланосаркомы. У крыс получилась саркома иного типа, которая проведена в 20 с лишком пассажах.

Если согласиться, что для роста рака нет абсолютной необходимости в пересадке раковой клетки, а после опытов Рауса, Карреля и

Джая (вызвавшего у мышей саркому фильтратом мышиной саркомы) в этом нельзя более сомневаться, то исключения из общего правила гетерогенного иммунитета являются вполне приемлемыми. Имеется также и расовый иммунитет (см. Apolant, l. c., стр. 189—190). Михаелису (Michaelis) удавалось перевивать Иенсеновскую (Jensen) опухоль только на копенгагенских белых мышей, но не на берлинских. Галанд (Haaland) имел отрицательные результаты при пересадке полученной от Эрлиха из Франкфурта саркомы на норвежских мышей и положительные на присланных из Франкфурта мышах. Но через несколько месяцев пребывания последних в Христиании (Осло) они утратили восприимчивость к саркоме. Он объяснил это переменой питания. Кюно и Мерсье (Cuenot et Mercier) также приписывают расовый иммунитет условиям питания.

Индивидуальный иммунитет обнаруживается при пересадке ряду мышей, когда только у части их получается положительный результат. Он не представляет ничего загадочного, так как в одной группе мышей может быть разнообразное индивидуальное сочетание менделирующих факторов наследственности. Интересно, однако, что повторной прививкой часто удается победить индивидуальную невосприимчивость.

Приобретенный иммунитет вызывается различным образом. Он сильно выражен у животных, опухоли которых подвергались обратному развитию. Он может быть вызван впрыскиванием живых клеточек соответственной опухоли, но также и другими видами опухолей. Иммунизируя геморрагической опухолью, Эрлих получил понижение восприимчивости также к раку, саркоме и хондроме и назвал это состояние «панниммунитетом». Ткани зародышей, а также взрослых животных также вызывают иммунитет к пересадке опухолей. Но затем повышение сопротивляемости к пересадке достигается разнообразными другими способами (см. Петров, l. c., стр. 144): введением нуклеиновой кислоты, нуклеиновокислым натрием, солями тяжелых металлов, жирными кислотами, особенно олеинового ряда, перегреванием тела (нагреванием мышей в течение 5 минут до 55°— 60°), общей иррадизацией слабыми дозами, умеренной асфиксией. Все эти способы вызывают, очевидно, реакцию ретикуло-эндотелиальной системы (о важной роли которой мы говорили выше), коллоидоклассический шок. Все это касается активной иммунизации. Пробовали даже вакцинировать автолизатами опухолей, о которых мы будем говорить по поводу лечения. Вакцинация автолизатами, однако, не удавалась. Стали применять обработку опухолей пепсином и трипсином. Приэтом оказалось, что при употреблении опухолей получаются лучшие результаты, чем от эмбриональных тканей, что указывает на существование специфических

иммунизирующих веществ (Joannovic — Seuchbekämpfung, т. 2, стр. 1, 1925). Последние, повидимому, могут быть сконцентрированы осаждением спиртом и сернокислым аммонием.

Пассивная иммунизация — при помощи сыворотки животных, получавших растертые опухоли, испытана была впервые Ришe и Эрикуром, а затем многими исследователями (см. Joannovic, l. c.). При этом оказалось, что получающееся вначале благоприятное действие вскоре прекращается. Видаль (Vidal) предположил, что это зависит

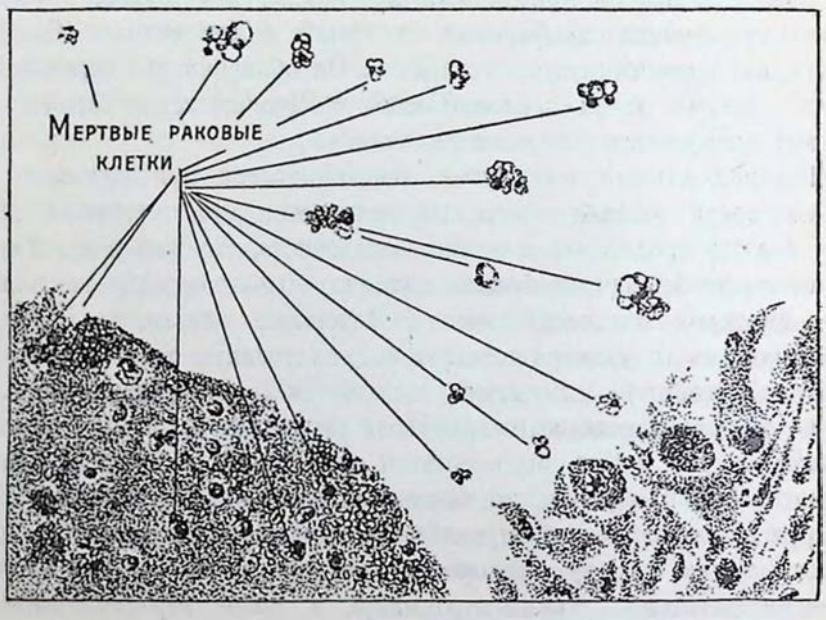


Рис. 71. Разрушение раковых клеток в тканевых культурах антисывороткой.

от развития антицитолизинов и предложил впрыскиванием крови раковых больных вырабатывать у животных антитела против этих антицитолизинов и полученную таким образом антисыворотку применять для лечения неоперабильных случаев. Крупный шаг вперед в деле пассивной иммунизации сделан Лемсденом (Th. Lumsden — Lancet, июль 12, стр. 65, 1924; февраль 21, стр. 385 и сентябрь 12, стр. 543, 1925; июль 17, стр. 112, 1926; январь 15, стр. 1927). Лемсден исходит из культур злокачественных опухолей in vitro. Для этого он изобрел очень простую технику, открыв, что клеточки тканей млекопитающих прекрасно растут в сыворотке крови без всякой примеси вспомогательных веществ, лишь бы она была надлежащей реакции ри-7, 7.), т. е. не стала бы слишком щелочной вследствие потери CO_2. Затем он многократно впрыскивал крысам суспенсию из мелкоразре-

занных опухолей мыши (штамм 63 Лондонской раковой лаборатории) и констатировал, что сыворотка крови этих крыс быстро убивает эксплантированные клеточки мышиной опухоли, не действуя вместе с тем на клеточки различных нормальных мышиных тканей (так, посеянная вместе с карциномой частица сердечной мышцы продолжает биться в течение нескольких дней и растет рядом с умершей карциномой) (рис. 72). Замечательно притом, что все иные вредные агенты кроме этой антисыворотки, а именно: холод, жар, радий, ультрафиолетовые лучи, бактериальная инфекция раньше убивают нормальные клеточки, чем карциноматозные.

В дальнейших опытах Лемсден перешел к лечению антисывороткой крысиной саркомы (Иенсеновской). Предварительно он доказал,

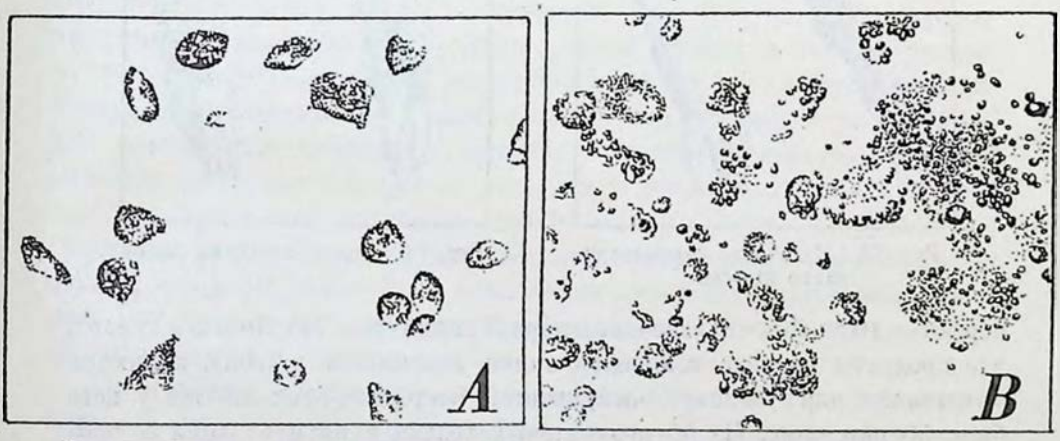


Рис. 72. Действие антисыворотки на раковые клетки: А — до действия сыворотки; В — после того.

что мышиная карцинома, обработанная in vitro антисывороткой, перестает заражать мышей, тогда как контрольная (обработанная той же, но нормальной сывороткой) дает 46,6% положительных пересадок. Первые опыты сывороточного лечения были неудачны, что Лемсден объясняет тем, что сыворотка трудно проникает внутрь опухоли и, кроме того, быстро выводится из крови. Нужно прибавить, что сыворотка, приготовленная на кроликах введением крысиной саркомы, заключает в себе цитотоксины и поэтому ядовита для крыс. До опытов с лечением из нее должны быть удалены цитотоксины поглощением их красными кровяными шариками нормальных крыс. Свои удачные опыты лечения антисывороткой Лемсден поставил так: опухоль прививалась на лапку крысы и через две или три недели, когда опухоль достигала величины горошины, в нее и вокруг нее впрыскивалась сыворотка. Перед этим впрыскиванием сустав повыше опухоли перетягивался ка-

учуковой тесьмой для полной остановки кровообращения. Через 2 или 3 часа перевязка снималась, причем лапка быстро отекала. Эта процедура иногда повторялась на второй и на третий день. В результате получалось в 82% излечение саркомы (рис. 73). Уже через три, четыре дня она переставала расти и затем рассасывалась или отпадала, оставляя небольшой здоровый рубец. Все излеченные крысы делались иммунными к последующей пересадке. А именно, привитая им на другую лапку саркома росла только от семи до десяти дней, а затем быстро исчезала. После этого Лемсден прививал саркому на обе лапки крысам и, леча только одну, вызывал излечение и другой нелеченой лапки. Замечательно, что саркома этой второй лапки начинает рассасываться только

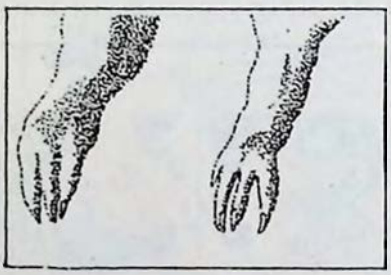


Рис. 73. Излечение саркомы на лапке крысы.

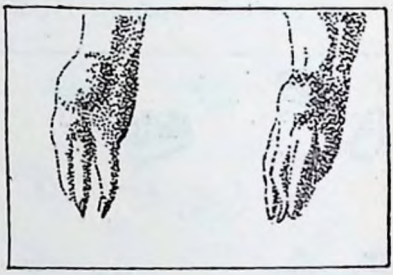


Рис. 74. Излечение обеих лапок.

через 7—10 дней после излечения первой лапки (рис. 74). Лемсден думает, что продукты распада в леченой лапке, всасываясь в кровь, являются антигенами для усиления иммунитета. Всего для этих опытов у него было 50 пар крыс. Из 50 контрольных только у пяти саркома не прогрессировала и произвольно рассосалась. Лечение остальных производилось следующим образом: 38 получали антисаркоматозную сыворотку, с перевязкой лапки; у всех леченая опухоль быстро исчезла и у 37 исчезла также опухоль второй лапки; 12 остальных были вылечены повторными впрыскиваниями антисыворотки без перевязки, причем 6 получили ту же антисаркоматозную сыворотку, а 6 сыворотку против мышиной карциномы (штамм 63). Кроме того, 20 крысам вторая лапка была привита через неделю после той, которую предстояло лечить. В результате у 6 обе лапки были вылечены, у 10 слишком быстрый рост помешал излечению обеих лапок и у 4 вследствие слишком тугой перевязки опухоль отпала и вторая лапка не была вылечена. Повидимому, для создания иммунитета и для излечения второй лапки необходимо постепенное рассасывание лечимой опухоли.

Опыты с аттенуацией саркомы (холодом, жаром, автолизом, антисывороткой) для вызывания активного иммунитета дали отрицательный результат. Только один опыт с тремя саркоматозными и тремя нормаль-

ными крысами, которым были введены кусочки саркомы, заключенные в агаре, хотя не привел к излечению больных крыс, но вызвал иммунитет у здоровых: привитая им две недели спустя саркома не привилась, давши прогрессирующие опухоли трем контрольным.

Изучение in vitro природы антител в гетерологических антисыворотках дало следующие замечательные результаты. Оказывается, что сыворотки, приготовленные при помощи нормальных крысиных тканей, хотя и убивают все клетки мышей и крыс, но являются гораздо более ядовитыми для клеточек злокачественных опухолей обоих этих видов животных. Если абсорбировать антисаркоматозную сыворотку барана крысиными тканями, то она теряет ядовитость для нормальных клеточек крыс и продолжает убивать саркоматозные. Наиболее специфически антизлокачественная из всех сывороток была получена из барана, иммунизированного женским раком грудной железы и тканью грудной железы. Она убивает клетки мышиного рака в 5 — 10 минут — так же быстро, как и антираковая сыворотка. Но она совершенно не токсична для нормальных мышиных клеточек. Все это токсическое действие антираковых сывороток требует содействия комплемента, так что прибавление небольшого количества свежей сыворотки реактивирует антисыворотки, ослабленные вследствие долгого хранения. Замечательно, однако, что утратившие свою токсичность вследствие нагревания (два часа при 56°) не восстановляются в своей силе комплементом. Антираковые вещества, повидимому, очень лабильны.

Но наиболее замечательные результаты получены в опытах с сывороткой лечепой, выздоровевшей и гипериммунизированной крысы. Оказывается, что эта сыворотка совсем не токсична для саркоматозных клеток, которые в ней растут так же хорошо, как и клеточки нормальных тканей. Брюс Уайт (Bruce White) проделал с этой сывороткой опыты преципитации и отклонения комплемента, но получил отрицательные результаты.

В своей последней работе Лемсден сделал дальнейший шаг вперед в объяснении иммунитета. Он нашел, что иммунные животные, привитые гетерологичной или гомологичной перевиваемой опухолью, производят антитела, токсичные для разных злокачественных опухолей. Сыворотка сама по себе — в случае животного, вакцинированного против гетерологичной опухоли, убийственна для своего антигена in vitro в присутствии достаточного комплемента. Но сыворотка животного, вакцинированного от гомологичной опухоли, убивает культуру антигенной опухоли только в присутствии известного рода лейкоцитов или какого-то их выделения. Так, злокачественная растущая в крысе опухоль совершенно не повреждается, в отсутствии лейкоцитов, анти-

телами сыворотки крысы. Лейкоциты же образуют эту цитазу только при экстравазации. Вероятно, для этого нужен частичный анаэробиоз. Перитонеальный эксудат крысы, вакцинированный против Иенсеновской саркомы, извлеченный через четыре часа после внутрибрюшинного впрыскивания кусочков саркомы (или обыкновенного бульона), всегда убивает in vitro Иенсеновскую саркому, но только после инкубации от 4 до 6 часов. Он ядовит только в зависимости от иммунитета дающего животного. Взятый из восприимчивого, он часто является прекрасной питательной средой для роста саркоматозных клеток. Прозрачная жидкость, извлеченная центрифугированием из перитонеального эксудата иммунной крысы, так же убийственна, как и целый эксудат. Нагревание в течение 45 минут на 56° ее инактивирует. Ее можно реактивировать свежими перитонеальными клетками или их выделением, но не сывороткой иммунного животного.

Промытые клеточки седиментированного эксудата вместе с сывороткой убивают саркоматозные культуры. Даже такие же клетки из нормальной крысы вместе с антисывороткой повреждают эти культуры.

Иммунитет животного (крысы) к гомологичной перевиваемой опухоли слагается, повидимому, из двух факторов. Один из них циркулирует в крови иммунизированного животного и потенциально токсичен для многих разновидностей злокачественных клеток. Другой фактор выделяется белыми шариками крови, когда они вышли из сосудов и подверглись низкому давлению кислорода (от 20 до 40 миллиметров ртути), каким оно бывает в тканях и тканевых промежутках тела. Ни один из этих факторов сам по себе не смертелен; вместе они убийственны, и их ядовитость более или менее специфична по отношению к вызвавшей их опухоли. Наиболее явственный их эфект (через 6 — 8 часов после их применения) есть исчезновение клеточной оболочки с последующим лизисом ядерного хроматина. Гетерологические же антисыворотки, с другой стороны, содержат и антизлокачественный, и антивидовой фактор и всегда быстро бивают (в 5—10 минут). В этих случаях клеточная оболочка не исчезает, но ее проницаемость изменяется и происходит хроматолиз.

Клетки опухолей всех изученных животных имеют что-то общее между собой — они заключают одно и то же антигенное вещество. Нет доказательства, что оно является общим этиологическим фактором; более вероятно, что это какая-то составная часть клеток, общая всем злокачественным, потому что при наблюдаемом цитотоксическом эфекте разрушается вся клетка, а не только уничтожается ее злокачественность.

Лемсден указывает еще на чрезвычайное расширение вен и артерий, связанных с опухолью, что наводит на предположение о первых

влияниях на рост. Однако, перерезка всех соответственных нервов не отразилась на судьбе пересаженной на лапку опухоли. Эти наблюдения Лемсдена над, вероятно, рефлекторным расширением сосудов, питающих опухоли, дают ключ к объяснению известных в клинике фактов задержки роста бластом при перерезке нервов.

Опыты Лемсдена подтверждены Гард и Анри (Hard et Henri — Soc. Biol., т. 96, стр. 1277, 1927), которые, кроме того, получили антисыворотку впрыскивая кролику эмбриональные ткани лошади или цыпленка.

Переходя к лечению рака, мы можем, разумеется, излагать лишь то, что имеет отношение у иммунологии.

К попыткам специфического лечения следует причислить действие так называемых «автолизатов» (Apolant, l. c., стр. 198; Петров, l. c., стр. 203 и 207). Они приготовляются таким образом, что размельченная опухоль оставлялась с прибавлением антисептических веществ (толуола, хлороформа, эфира) на более или менее продолжительное время в термостате, затем отфильтровывалась и фильтрат использовался с профилактической и лечебной целью. Биологическая профилактика есть пользование подобными экстрактами после невполне надежных радикальных операций. Так, Кейссер (Keysser) впрыскивал суспенсию растертых опухолей в физиологическом растворе (20% — 50%) с 0,5% фенола в 14 случаях различных злокачественных опухолей не вполне радикально удаленных; из них 10 остались без рецидивов в течение от 3 до 8 лет. Интересны опыты Фикера (Fichera) на белых крысах. Он приготовлял автолизаты из крысиных зародышей. Они совершенно были лишены вакцинирующего действия, и у всех крыс, иммунизированных автолизатами, развитие привитой затем саркомы шло так же, как и у контрольных. Но лечение автолизатами уже развившейся саркомы дало иные результаты. Все нелеченые погибали от саркомы; у леченых же саркома рассасывалась, и они в 82% выздоравливали. Автолизаты из самых сарком дали меньший процент выздоровлений — около 50%. На людях Фикера также наблюдал в части (16 из 39) неоперабильных случаев размягчение, остановку роста, инволюцию, временное исчезновение и значительные гистологические изменения опухолей.

Блументалем (Blumenthal) и Левиным (Lewin) было подтверждено лечебное действие свежих автолизатов сарком на саркоматозных крыс. Галанду (Haaland), напротив, не удалось вылечивать карциноматозных мышей.

К области хемотерапии относятся ведущиеся с большим постоянством в течение 20 лет терапевтические работы Колл (Coley — The-

rapeutic Gazette, т. I, стр. 198, 1926; Arch. of Surg., т. 13, стр. 779, 1926 и т. 14, стр. 63, 1927). Он исходил из иногда наблюдавшегося улучшения раков после рожи (см. часть I, стр. 103). К стрептококку он прибавил чудесную палочку, в виду работ Рожe (Roger), показавших, что эта ассоциация усиливает ядовитость стрептококка. Впрыскивания делаются под кожу и вызывают более или менее сильные реакции: лихорадку, озноб, рвоту и т. д. (мною давно замечена чрезвычайная токсичность продуктов bac. prodigiosus). На 168 случаях иноперабильной лимфосаркомы получено 28 успешных результатов: опухоли рассосались, и больные еще живы в течение различных сроков от 1 года до 22 лет после лечения. Двое с болезнью Годжкина (Hodgkin) до сих пор, через 5 и 10 лет, живы. Саркома длинных костей дает только 2% оперативных успехов. А из 41 случая, леченого после ампутации по Коли, 20 здоровы через 3 до 18 лет после операции. В 14 случаях периостальной саркомы, оставшихся без ампутации, 8 были вылечены одними впрыскиваниями и 6 — последними вместе с кюритерапией.

В последнее время большое внимание привлекает к себе лечение рака свинцом по Блер Бейлю (Blair Bell — Lancet, т. 2, стр. 793 и 1003, 1925; т. 1, март 13, стр. 537; август 7, стр. 281, 1926; Brit. Med. Journ., август 7, стр. 249 и ноябрь 20, 1926). Блер Бейль исходит из устанавливаемого им сходства между злокачественными неоплазмами и ворсинками хориона: и те и другие отличаются быстрым ростом, сравнительным преобладанием содержания лецитина над холестерином и целым рядом сходных черт в структуре, функции, химическом составе и токсикологическом сродстве. Злокачественная опухоль есть, по его мнению, результат возврата к анцестральному типу — эпителию хориона, и разделяет с последним чувствительность всех быстро растущих клеток к свинцу. Блер Бейль создал из специалистов Ливерпульскую комиссию исследования рака ради всестороннего изучения свойств раковой ткани и влияния на нее свинца. Эта комиссия уже успела собрать весьма ценный материал по предмету своих исследований. Так, например, доказано, что свинец является более токсичным для раковых, чем для нормальных клеток; что он не имеет на первые патологического действия, но только усиливает их наклонность к регрессивным изменениям; что он задерживает их рост в большей степени, чем какой-нибудь другой металл; что это задерживающее влияние длительно и обратно пропорционально возрасту субъекта, что на крысиных саркомах влияние свинца сказывается в тромбозах и геморрагиях с последующим разжижением опухолей, превращающихся в мешок с тонким слоем клеток; что этот процесс иногда ведет к полному исчезновению опухолей, но обыкновенно кончается рецидивом. Лечение

производится посредством коллоидального препарата свинца, вводимого внутривенно. Оно ведется с большой осторожностью с 1920 года, причем, к счастью, первый же случай оказался весьма удачным. Приблизительно в 20% безнадежных иноперабильных случаев достигнуто полное излечение, и 30 человек из приговоренных раньше к смерти в настоящее время совершенно здоровы. Блер Бейль сообщает и такие случаи, где вследствие быстрого разжижения опухоли под влиянием свинца наступала смерть, доказывавшая, тем не менее, могучее модифицирующее действие свинца на раковую ткань. Свинец преимущественно отлагается в раковой ткани, и Ууд (F. C. Wood — Journ. of the Amer. Med. Assoc., т. 87, стр. 717, 1926) указывает, что после действия свинца рентгенотерапия ведет к инволюции опухолей; он полагает, что ее большая действительность после свинца объясняется тем, что раковые клеточки сенсибилизируются последним.

Блер Бейль не считает свой препарат коллоидального свинца окончательным достижением терапии и приписывает себе только заслугу указания пути, по которому должны вестись исследования, согласно установленному им взгляду на природу злокачественных новообразований.

Единственное надежное лечение рака есть, как известно, радикальное его оперативное удаление, а оно дает тем лучшие результаты, чем скорее после появления рака предпринято.

Так, для кариномы грудной железы найдено (см. Notes on Cancer, составленные Иоркширским советом Британской противораковой компании, Лидс, стр. 34) для процента остающихся в живых:

1. Операция произведена до поражения лимфатических желез через 10 лет — 71,4%
2. Операция произведена при поражении лимфатических желез через 10 лет — 1,2%.

Результаты радикальной операции (удаление грудной железы, грудных мышц и подмышечного содержимого):

1. Местный только рост	— через	10	лет в живых	90,1%
2. Поражение желез	»	»	умерло	91,3 »
3. Более запущенные случаи	»	»	»	94,4 »

К сожалению, появившийся во внутренних органах рак часто не скоро может быть диагносцирован — ни клинически, ни рентгенологически. Поэтому были предложены и постоянно вновь предлагаются различные способы раковой диагностики, основанные, между прочим, на реакциях иммунитета и анафилаксии. Но ни одна из них не признана пока достоверной. Поэтому мы не станем их рассматривать, отсылая к соответственным источникам (см. Петров, l. c., стр. 150 и след.). Укажем только на три серологические реакции ради их

теоретического интереса. Миостигминовая реакция, предложенная Асколи и Изаром (Ascoli, Izar, 1911), основана на разнице в поверхностном натяжении раковой и нормальной сыворотки крови, определяясь посредством сталагмометра счетом числа капель. В виду нестойкости раковых экстрактов они затем были заменены рициноловой кислотой. Эта реакция, как и остальные две, не абсолютно специфична, но дает положительный результат в 70% — 80% раковых случаев. Реакция Ботелло (Botello) основана на лабильности белков сыворотки крови раковых больных. Сыворотка при помощи аммиака и азотной кислоты доводится до определенной кислой реакции и затем определяется количество раствора Люголя (иод в иодистом калии), необходимое для получения неисчезающего хлопчатого осадка. В теоретическом отношении наиболее интересна реакция Фрейнд-Каминер (Freund und Kaminer). Они нашли, что нормальная сыворотка обладает способностью растворять раковые клетки, чего лишена сыворотка больных раком. Растворяющее клетки действие приписывается особой безазотистой кислоте, растворимой в эфире и не имеющейся в раковой крови. Так как прибавление раковой сыворотки к нормальной лишает последнюю цитолитической способности, то в раковой сыворотке предполагается еще присутствие вещества, относящегося к группе углеводо-нуклеоглобулинов и обладающего свойством защищать раковые клетки от цитолиза.

Из сделанного обзора видно, что в последние годы намечены очень интересные пути, которые обещают привести к теоретическому и практическому разрешению грозной проблемы злокачественных новообразований.

Глава 19.

ФИЛЬТРУЮЩИЕСЯ ВИРУСЫ. — АМИКРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ.

Особенности вакцинации фильтрующимися вирусами. Предположение о необходимости пользования живыми вакцинами. Убитые вакцины при бешенстве и при сыпном тифе. Этиология герпеса и отношение его к энцефалиту. Перекрестный иммунитет между герпесом и вакциной. Особая вакцина чумы рогатого скота. Амикробные инфекции. Герпес переносный. Бактериолиз. Переносный гемолиз. Пассажный орхит. Открытие Фишером искусственного создания перевиваемой саркомы кур.

Иммунология фильтрующихся вирусов занимает особенное положение в виду того, что неосведомленность о морфологии и даже о природе патогенных микробов и отсутствие их культур лишает возможности точного изучения происходящих между вирусом и организмом реакций.

Существует мнение, что иммунитет при фильтрующихся вирусах совсем особый и может быть вызван только реакцией организма на живой вирус. Известно, что такие болезни, как оспа, полиомиэлит, ящур, оставляют после себя прочный иммунитет, а также что удается надежно вакцинировать от бешенства и герпеса. Предполагают, однако, что для подобной вакцины уже убитый вирус непригоден (Zinsser, l. c., стр. 1200). Это мнение основано на том, что при Пастеровской вакцинации от бешенства высушенные до полной утраты ядовитости мозги приносят мало пользы укушенным (см. стр. 211), на безуспешности предохранения от сыпного тифа убитой нагреванием сыпнотифозной кровью (см. стр. 223), а также на опытах с полиомиэлитом, где не только нельзя вакцинировать убитым, но где даже вполне вирулентный материал не ведет к иммунитету, если почему-либо не вызывает инфекции. По объяснению Цинссера такой результат зависит от того, что при инфекциях с фильтрующимися вирусами болезнь вызывается проникновением вируса внутрь клеток, что удается только живому вирусу. А это заболевание клетки и ее реакция являются необходимым условием для выработки иммунитета.

Такой же внутриклеточной локализацией вируса Цинссер объясняет и тот факт, что, хотя для многих из соответственных болезней

(оспа, бешенство, ящур) приготовлены сильные антисыворотки, но лечение ими развившейся болезни оказывается безуспешным.

Мы знаем, что изложенное мнение Циннссера не может более поддерживаться. При бешенстве и при сыпном тифе, как было нами доказано, иммунитет достигается употреблением убитого вируса. От оспы также можно вакцинировать нагретым детритом (см. стр. 196). Имеются, однако, основания думать, что в некоторых случаях, особенно когда вирус и его продукты заключены в тканях и не могут быть нами получены в чистых культурах, нагревание, производя денатурацию протоплазмы и осадки в ней, способно сделать нерастворимыми вакцинирующие вещества и воспрепятствовать выработке ими иммунитета. Эти соображения нужно иметь в виду при изучении новых методов иммунизации.

Среди болезней с фильтрующимися вирусами особенно много непонятного представляет эпидемический энцефалит и его отношение к герпесу (Гамалея — Микроб. Журн., т. 2, вып. 2, стр. 131, 1926). Несколько раз у больных энцефалитом был найден вирус, вызывающий у кроликов типичную, обычно смертельную, болезнь. Совершенно тождественный вирус был найден в пузырьках обыкновенного лихорадочного герпеса. Вопрос об этиологии энцефалита казался разрешенным.

Однако удачные случаи переноса энцефалита на кроликов получались главным образом путем прививки им содержимого носовой полости и глотки больных. Так как в этих местах встречается и герпетический вирус, то он мог симулировать энцефалитический. С другой стороны, находки вируса в мозгу умерших от энцефалита слишком редки. Кроме того, Флекснер и Амосс (Flexner und Amoss) выделили такой же вирус из спинномозговой жидкости сифилитика, никогда не болевшего энцефалитом (Flexner — Journ. of the Amer. Med. Assoc., т. 81, стр. 1688, 1785, 1923).

Каким же образом примирить эти противоречия? Одно из объяснений, предложенное Паркером младшим (Parker Jun.), Флекснером и другими [см. Шенборн (Schoenborn) — D. M. W., стр. 870, 1927], заключается в предположении, что герпетический вирус, часто присутствующий в здоровом организме, может проникать в кровь и во внутренние органы, а в случае заболевания энцефалитом — быть перенесенным с продуктами энцефалита на кроликов и вызвать их заболевание как случайная примесь.

Возможно и другое объяснение, на которое в последнее время указывается некоторыми исследователями (Zinsser, l. c., стр. 1202). Герпетический вирус, вызывая у человека заболевание энцефалитом, может ослабляться для кролика благодаря продолжительному пребыванию в

человеческой нервной системе, что было бы аналогично ослаблению оспенного вируса при переходе через организм коровы. На такую мысль наводят, между прочим, опыты Брейнля (Breinl), цитированные Циссером. Брейнль заражал кроликов разведением герпетических кроличьих мозгов. При значительных разведениях — от тысячи до ста тысяч раз — случалось, что кролики оставались в живых после кратковременной лихорадки и приобретали частичный иммунитет. При вторичном заболевании таких кроликов они заболевали после долгой инкубации — до 32 дней — подострой летаргией и комой, сходными с человеческим энцефалитом, и оставались в таком состоянии 3 — 4 дня вплоть до смерти.

В конечном результате следует признать, что вопрос об этиологии эпидемического энцефалита и его отношении к герпесу должен быть оставлен открытым. В последнее время, однако, появились опыты, разъясняющие этот вопрос. Пердро (Perdrau — Brit. Med. Journ., сент. 24 1927) нашел, что головной мозг умерших от энцефалита людей вызывает энцефалит у кроликов, если его продержать достаточно долго в глицерине, который уничтожает иммунные тела, препятствующие действию вируса.

Интересна найденная Гильдемейстером и Герцбергом (Hildemeister und Herzberg — C. B. f. Bakt., 34, 1926) перекрестная иммунизация между герпесом и вакциной. Возможно, что различные фильтрующиеся вирусы находятся в генетическом родстве между собою, как это предполагается для различных разновидностей оспы, ветрянки, herpes zoster и т. д.

Чума рогатого скота, вызываемая также фильтрующимся вирусом, представляет некоторые особенности по отношению к вакцинации.

Давно известно, что эта болезнь оставляет после себя очень прочный иммунитет. Р. Кох нашел, что желчь больных или погибших от чумы животных вакцинирует. Иммунитет, вызываемый введением чумной желчи, активный и наступает чрез 10 приблизительно дней после вакцинации. В этой желчи имеется живой чумный вирус, как доказал Колле центрифугируя ее и впрыскивая освобожденный от желчи осадок. Очевидно, в желчи имеется какое-то вещество, которое парализует патогенное действие вируса. Мы знаем по отношению к другим микробам, что таким парализующим действием обладают, между прочим, соли рициноловой кислоты. Во всяком случае открытие Коха является оригинальным методом вакцинации.

Существуют заболевания, которые имеют все признаки инфекций и, в частности, передаются путем пассажей и оставляют после себя иммунитет, но для которых очень трудно признать микробную этиологию

Сюда, прежде всего, относится вышеописанный герпес, который возникает при самых разнообразных условиях (herpes febrilis, menstrualis etc.), но при нем в пузырьках всегда находится вирус, который может быть перенесен на кроликов в ряде пассажей. По этот же герпес может быть вызван искусственно, как показал Негели (Naegeli) впрыскиванием в кожу различных веществ, причем опять-таки в пузырьках находится передающийся пассажами вирус. Предположение о том, что этот вирус постоянно циркулирует в крови здоровых людей (Бастаи и Буссаки), не подтвердилось многочисленными поверочными опытами (Doerr — C. B. f. Bakt., Orig., т. 97, стр. 76, 1926). Остается предположить, что при некоторых условиях в организме образуется вещество, которое обладает способностью размножаться, т. е. иначе говоря, воспроизводиться в результате вызываемых им реакций. Что подобные имитирующие размножение реакции возможны, доказано впервые мною на переносном лизисе бактерий (см. стр. 115). В своей статье, посвященной этому вопросу (Вестн. Здрав., Оренбург, 7/IX, 1923), я сообщил об опытах Фрея с лягушечьей кровью, который наблюдал в ней переносный из пробирки в пробирку гемолиз. Дер в только - что цитированном докладе сообщает о следующих опытах. Если впрыснуть в семенную железу кролика стерильную человеческую сыворотку, то возникает орхит, передающийся пассажами и усиливающийся притом в своей вирулентности до степени геморрагического некроза. Он оставляет после себя иммунитет. Этот вирус сохраняется в глицерине и вызывает появление включений в поражаемых клеточках Есть ли это живой вирус, постоянно находящийся в крови и тканях кролика, или амикробная инфекция? Этот вопрос приобретает особенное значение по отношению к этиологии опухолей (см. стр. 290). Здесь также предполагается существование вездесущего микроба, так как куры, например, на самые разнообразные повреждения отвечают образованием сарком, способных передаваться пассажами, а мыши и кролики вслед за долговременным втиранием дегтя начинают продуцировать карциномы. Фишер, однако, недавно вызвал появление саркоматозного перерождения в здоровых тканевых культурах, где влияние остального организма курицы и его флоры было устранено (см. стр. 295). Эти опыты, повидимому, окончательно решают вопрос в пользу существования амикробных инфекций, если не допустить существования симбиотических внутриклеточных микробов, подобных тем, которые образуют мицетомы у насекомых.

Глава 20.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ О РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ИММУНИТЕТА И ИММУНИЗАЦИИ.

Разнообразие приобретаемого перенесением инфекций иммунитета. Различная его продолжительность. Различия тканевого иммунитета. Различные способы иммунизации, естественной и искусственной. Неприметная вакцинация. Распределение болезней по видам иммунитета и по способам вакцинации. Неспецифические факторы иммунитета и предрасположения.

В сделанном беглом и далеко не полном очерке иммунологии различных инфекций можно было видеть чрезвычайное разнообразие достигаемого при них иммунитета и способов его достижения.

Некоторые болезни отличаются длительностью оставляемого ими иммунитета. Вторичные заболевания корью, оспой, брюшным и сыпным тифами, скарлатиной являются большой редкостью. Другие болезни имеют, напротив, наклонность повторяться. Сюда принадлежат: повторные стафилококковые абсцессы, привычная рожа, пневмония, инфлуэнца, гоноррея. При этих инфекциях иммунитет, если и развивается, — а иначе не объясняется выздоровление, — то, очевидно, он скоро исчезает.

Есть и такие болезни, при которых иммунитет существует только пока вызывающие их микробы остаются в теле. Это иммунитет не выздоровевшего, а больного, зараженного организма. Это наблюдается при туберкулезе, сифилисе, а также малярии и особенно при пироплазмозах. Животные никогда не освобождаются от пироплазм, и, тем не менее, они остаются совершенно здоровыми, не могут быть более заражены, и кровь их приобретает способность уничтожать посторонних пироплазм.

Иммунитет или, правильнее, обратная ему восприимчивость разнообразны также и по тем тканям, в которых они проявляются. Некоторые микробы, как коккобациллы куриной холеры или чумы, вызывают заболевания во всех тканях, куда бы они ни проникли. Бактеридия сибирской язвы, напротив, приобретает ядовитость только в коже гры-

зунов. Токсин столбняка опасен крысам только внутри спинномозгового пространства. Голуби погибают от сибирской язвы только при прививке в переднюю камеру глаза. Все эти факты привели к установлению понятия о местном иммунитете, независимо от общего и от выработки антител. Но явления местного иммунитета объясняются участием местного ретикуло-эндотелия, преимущественным выделением им антител, а с другой стороны, трудностью проникновения антител в переднюю камеру глаза и внутрь спинномозгового пространства. Кроме того, некоторые микробы обладают способностью преимущественно развиваться в коже, как бациллы сибирской язвы, или в стенках кишек, как холерный вибрион.

Еще больше разнообразия представляют — если не теоретически возможные, то на практике применяемые — способы иммунизации. Так, при оспе иммунитет вызывается размножением в теле и, именно в коже человека, микроба вакцины. При сибирской язве также применяется живая бактерия при подкожной или внутрикожной прививке. То же самое производится при многих еще болезнях животных — симптоматическом карбункуле, роже свиней, оспе овец и т. д. При некоторых инфекциях применяется так называемая симультанная иммунизация — одновременной прививкой вируса и сыворотки — при той же роже свиней, при чуме рогатого скота и т. д.

Сюда же, в сущности, относится вакцинация находящихся в инкубационном периоде кори детей сывороткой выздоровевших. В таких случаях может получиться или временный пассивный иммунитет детей с предупреждением заболевания или активная иммунизация — совместным действием развивающегося вируса и введенной сыворотки, с длительным иммунитетом после неприметного или явного легкого заболевания.

Есть инфекции, при которых иммунитет приобретается естественным путем — без перенесения болезни. Таков наследственный иммунитет новорожденных, которые первые месяцы жизни невосприимчивы к кори и другим инфекциям, благодаря антителам, передаваемым кровью, а отчасти и молоком матери. Кроме того, наблюдается в течение жизни бессознательная, неприметная или нечувствительная вакцинация (vaccination insensible или inapparente) по отношению к скарлатине и дифтерии, благодаря частой встрече с малыми дозами соответственных микробов, недостаточными для вызывания явного заболевания. В эндемических очагах брюшного тифа (а также и малярии) дети переносят крайне легко, а часто и незаметно, инфекцию, предохраняющую их в дальнейшем от брюшного тифа. На этом отчасти основан наблюдаемый для брюшного тифа и некоторых других инфек-

ций иммунитет коренных жителей больших городов сравнительно с восприимчивостью вновь приезжающих. Возможен и неспецифически приобретаемый иммунитет. Это отмечено для пневмонии, которой сравнительно легко заболевают сельские жители, приезжающие в большие города. Предполагается (Вован), что в последних большое количество различных вдыхаемых микробов усиливает сопротивляемость горожан по отношению к заражению через дыхательные органы, подобно тому как брюшина свинок делается выносливее к инфекции даже после впрыскивания простого бульона.

Но вакцинация производится также и убитыми микробами. Наиболее до сих пор употребительные вакцины приготовляются из бактерий, снятых с агарных культур и убитых нагреванием. Для некоторых инфекций подобная стерилизация вируса оказывается непригодной. Так, при сыпном тифе более надежная вакцина приготовляется обработкой сыпнотифозных органов глицерином. При бешенстве употребляется более сложный способ. Спинные рабические мозги подвергают высушиванию или же обрабатывают эфиром и затем фенолом. При чуме рогатого скота вакциной является желчь погибших или больных животных.

В качестве вакцины употребляются также фильтрованные культуры бактерий. Ими вакцинируют от дифтерии, столбняка и скарлатинозного стрептококка, причем для уничтожения их ядовитости применяют особенно охотно в последнее время формалин. Другие способы ослабления вирусов — действие иода, рициноловокислого натрия. Наконец, теоретически установлена вакцинирующая способность перегонов вибрионовых и других культур, а также вообще биогенных аминов.

Резюмировать эти иммунологические отличия между инфекциями мы можем в следующих таблицах.

1. Болезни, перенесение которых оставляет иммунитет:

Чума.	Свинка.
Холера.	Брюшной тиф.
Ветрянка.	Оспа.
Корь.	Скарлатина.
Дифтерия (вторичное	Сыпной тиф.
заболевание в 0,9% случаев).	Полиомиэлит.
Желтая лихорадка.	

2. Болезни, не оставляющие прочного иммунитета:

Гнойные инфекции.	Гонорея.
Пневмония.	Инфлуэнца.
Сап.	Денге.
Возвратный тиф.	Столбняк.
Рожа.	

3. Болезни, при которых существует лабильный (инфекционный) иммунитет, т. е. иммунитет по отношению к суперинфекции:

Туберкулез. Сифилис.
Малярия. Трипаномиазы.
Пироплазмозы.

Следует прибавить, что это клиническое распределение болезней не всегда совпадает с экспериментальными данными. Так, в опытах получается прочный иммунитет к пневмококкам и стрептококкам. Кроме того, некоторые инфекции, например, дифтерия, нередко дают рецидивы, хотя способны вызывать стойкий иммунитет. По отношению к рецидивам, наблюдающимся вскоре после первого заболевания, следует принимать во внимание различную инкубацию иммунитета (см. стр. 194 и 214).

По способам возникновения иммунитета можно распределить инфекции на следующие категории.

1. Болезни, иммунитет которых известен только после перенесения их, т. е. с естественно приобретенным иммунитетом:

Варицелла. Корь.
Свинка. Коклюш.
Полиомиэлит.

2. Болезни, при которых иммунитет вызывается прививкой живого вируса:

Оспа.
Холера (по способам Феррана и Хавкина).

Сибирская язва и многие другие инфекции животных (перипневмония, овечья оспа, чума рогатого скота и т. д.).

3. Болезни с иммунитетом, достигаемым прививкой убитых заразных тканей, т. е. продуктов, образованных in vivo:

Бешенство. Сыпной тиф.

4. Болезни, вакцинируемые убитыми культурами бактерий

Холера. Брюшной тиф.
Паратиф. Дизентерия.
Чума.

5. Болезни, при которых доказана вакцинация летучими продуктами культур бактерий:

Вибрионовые инфекции (холера, птичий вибрион, светящиеся вибрионы).
Дифтерия.
Дизентерия.

6. Болезни, при которых иммунитет (т. е. излечение) достигается в течение заболевания посредством серо-, вакцино-, бактерио-, протеино-, или хемотерапии:

Дифтерия. Возвратный тиф.
Дизентерия. Столбняк.
Сифилис. Менингит.

Стафилококковые и стрептококковые инфекции.	Фрамбезия.
Туберкулез.	Сибирская язва.
Пневмония первого четвертого типов.	
Гоноррея.	

Наконец, нужно упомянуть о болезнях, в иммунитете (или в предрасположении) к которым доказано участие различных неспецифических факторов, как, например, голода для сибирской язвы голубей и для туберкулеза, отсутствия витамина *A* для рака (по Burrows), влияния нервной системы для рака (перерезка спинного мозга у крыс и мышей приостанавливает рост опухолей; см. Spiess — Klin. Woch., т. 6, стр. 715, 1927) и т. д.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ.

Абдергальден. — Поглощение алексина 86. Протеины при иммунологических реакциях 46.
Айзенберг. — Теория эктоплазмы 41.
Аливизатос. — Бактериотерапия дизентерийными и псевдодизентерийными бактериями 241.
Иммунитет при бешенстве 211.
Применение мозгов, обработанных эфиром при бешенстве 211.
Амосс. — Энцефалит и герпес 310.
Андерсон. — Бактерийная анафилаксия у свинок 73.
Сенсибилизация бактерийными протеинами 91.
Анзеваль. — Прививка вакцины в семенные железы 188.
Штандартизация детрита 198.
Анри. — Антисыворотка при опухолях 305.
Аполант. — Пересадка опухолей и превращение рака в саркому 298.
Расовый иммунитет при раке 299.
Апраксина. — Иммунизация кроликов и поросят повторным кормлением детритом 200.
Арлоэн. — Исследования предрасполагающих веществ 107.
Аронсон. — Стрептококковый иммунитет у животных 269.
Аррениус. — Соединение антигена с антителом 61.
Артюс. — Анафилактизированные кролики 74.
Исследования явления феномена Артюса (анафилаксия) 73.
Неспецифичность анафилаксии кроликов 80.
Олопротеотоксия 157.
Асколи. — Миосмагминовая реакция 308.
Парабластический иммунитет при сибирской язве 229.
Термопреципитация 229.
Ашоф. — Ретикуло-эндотелиальная система 146.

Бабес. — Антирабические антитела сыворотки крови 215.
Вирулентность употребляемых мозгов 209.
Применение нагретых мозгов при бешенстве 211.
Байль. — Антиагрессивные свойства сыворотки 42.
Бактериолизины из преципитатов 65.
Вакцинация животных при помощи аггрессинов 42.
Единство антител в нормальной бычьей и иммунной кроличьей сыворотке 64.
Опыты с туберкулином 247.
Теория аггрессинов 42.
Балдуин. — Реактивность кожи при заражении живыми туберкулезными бактериями 92.
Банг. — Получение гемолизина из красных кровяных шариков при помощи эфирных экстрактов 50.
Баредж и. — Паралитическое бешенство у людей после прививки свежих пассажных мозгов 208.
Барнард. — Паразитарная теория рака 287.
Развитие микроба, вызывающего повальное воспаление легких рогатого скота 288.
Барыкин. — Теория иммунитета 65.
Бастан. — Герпетический вирус 312.
Баумгартен. — Критика фагоцитизма 31.
Бах. — Исследования о вакцинации ферментами 109.
Безредка. — Анафилактический шок у животных 158.
Антивирус 114.
Антианафилаксия 100.
Вакцинация от тифа и паратифа 239.
Десенсибилизация 84.
Накожная и внутрикожная вакцинация при сибирской язве 116, 230.
Опыты с бактериями сибирской язвы 230.
Теория иммунитета 120.

Беймер. — Искусственная вакцинация брюшного тифа 236.
Беккер. — Паралитическое бешенство у людей и исчезновение вируса из мозга к смерти 209.
Беклер. — Вирулицидность сыворотки крови 197.
Сывороточное лечение больных оспой 197.
Беллок. — Развитие саркомы в печени крыс 287
Бенда. — Изучение прижизненной окраски кислыми красками ретикуло-эндотелиальной системы 147.
Беринг. — Вакцинация дифтерии 265.
Вакцинация коров человеческими бактериями 250.
Опыты с повторными дозами дифтерийного токсина на свинках 100.
Открытие реакции животного организма на введение бактерийных ядов 34.
Сверхчувствительность к ядам 100.
Бернар. — Экспериментальный метод в биологии 25.
Бертгейм. — Атоксил 128.
Бехгольд. — Сходство между иммунными реакциями антигена с антителом и явлениями адсорпции коллоидов 61.
Тетрбромортокреазол 125.
Бешам. — Атоксил 128.
Биберштейн. — Опыты перенесения, при помощи сыворотки, повышенной чувствительности к ртути, сальварсану, бисмуту и пирамидону 80.
Бигулиери. — Распространение вируса у вакцинированных животных 193.
Бидль. — Исследования явлений анафилаксии у собак 81.
Билинг. — Выделение специфических антител при неспецифическом воздействии 112.
Скарлатинозный и стрептококковый токсины 271.
Бильц. —Адсорпционная изотерма и реакция антител 62.
Сходство между иммунными реакциями антигена с антителом и явлениями адсорпции коллоидов 61.
Бир (Beer). — Токсичность свежего нормального мозга 209.
Бир (Bier). — Раздражение клеточек при вакцино- и протеинотерапии 106.
Биркер. — Эндемический зоб 286.
Бирнбаум. — Повышение терапевтического эфекта антител хемотерапией 133.
Блаксалль. — Аластрим 187.
Нахождение вакцинального вируса в крови, печени и в мозгу 193.
Блан. — Отличия невровакцины от дермовакцины 190.
Блер-Белл. — Лечение рака свинцом 142.
Блер-Белл. — Лечение иноперабильных опухолей коллоидальным свинцом 306.
Блументаль. — Лечебное действие автолизатов сарком 305.
Микробы рака 294.
Физико-химическая анаплазия в опухолях 295.
Блэк. — Серотерапия и лечение пневмонии 257.
Боане. — Вакцинотерапия брюшного тифа 104.
Боассьер. — Вакцинация телят от туберкулеза 251.
Боке. — Кормление сибиреязвенными бактериями 117.
Бордэ. — Антиаггрессивные вещества 121.
Единичность комплемента 59.
Действие возбуждающих фагоциты веществ в иммунной сыворотке 39.
Опыт поглощения комплемента 59.
Отношение конглутинина к алексину 67.
Получение яда из одной свежей сыворотки свинки, взбалтывая ее с агаром 87.
Роль кожи при иммунитете 154.
Схема сенсибилизации 63.
Теория адсорпции 61.
Хемиотаксис лейкоцитов 38.
Борю. — Экспериментальная гоноррея 275.
Ботелло. — Реакция на рак 308.
Брейнль. — Этиология энцефалита и его отношение к герпесу 311.
Бронфенбреннер. — Объяснение наступления протеолиза и шока 87.
Столбнячный токсин и антитоксин 265.
Брокман. — Наследственная невосприимчивость к дифтерии 263.
Броун. — Трипарсамид 135, 278.
Броунинг. — Акрифлавин — антисептик для зараженных ран 138.
Брюль. — Лечебное действие вакцинаминов 107.
Специфические амины 114.
Буссаки. — Герпетический вирус 312.
Буске. — Развитие иммунитета при уничтожении вакцинальных папул 199.
Бухнер. — Алексин 58
Локализация микробов и иммунитет 29.
Образование антител 51.
Способность экстрактов из убитых бактерий привлекать лейкоцитов 38.
Бушар. — Впрыскивание животным токсина b. pyocyaneus препятствует вхождению лейкоцитов в капиллярные трубочки 38.
Предрасполагающие продукты бактерий 40.
Развитие сибиреязвенных бактерий в организме животных 103.
Бюрровс. — Аркузия, вызывающая рост опухолей 291.
Отсутствие витамина при раке 317.

Вагнер-Туарегг. — Лечение прогрессивного паралича прививкой малярии 278.
Вйар. — Выработка антитоксина — род внутренней секреции 52.
Предрасполагающие вещества 118.
Валбум. — Исследования о металлических солях 138.
Комбинации солей марганца с лечебной сывороткой 139.
Комбинации солей марганца с ратиновой вакциной 139.
Лечение легочного туберкулеза 139.
Предупреждение туберкулезного шока у туберкулезных свинок 139.
Терапия солями металлов 138.
Ван-Ден-Говен-Ван-Гендерен. — Паралитическое бешенство у людей 208.
Варбург. — Исследования клеток злокачественных опухолей 295.
Вассерман. — Объяснение действия аггрессинов влиянием эндотоксинов бактерий 42.
Получение ядовитого действия обрабатывая лошадиную сыворотку каолином и прибавляя к ней комплемент 86.
Предохранительное действие костного мозга, селезенки, лимфатической системы и щитовидной железы против тифозных бацилл 146.
Топовакцинация 118.
Хемотерапия опухолей 141.
Васюточкин. — Усиление вирулицидности крови ревакцинацией 112, 199.
Ватсон-Чейн. — Развитие сибиреязвенных бактерий в организме животных 103.
Вебер-Фехнер. — Общие психофизические законы в применении к хемотаксису 38.
Вейгерт. — Регенерация — закон суперкомпенсации 55, 70.
Критика фагоцитарной теории 31.
Вейксельбаум. — Двойной кокк и крупозная пневмония 254.
Вейль. — Антитела и липоиды 78.
(Ричард). Локализация анафилактической реакции 81.
Реакция агглютинации сыпнотифозной сыворотки культурой протея 219.
Этиологическая связь протея с сыпным тифом 220.
Вейхард. — Активирование протоплазмы при вакцинотерапии 106.
Детоксин 157.
Венсан. — Антитифозная вакцина, стерилизованная эфиром 114.
Венсан. — Поливалентная вакцина 236.
Предрасполагающие вещества 118.
Вербицкий. — Уничтожение в трипанозомах ортохиноидными красками блефаробласта 131.
Ди Вестеа. — Распространение бешенства вдоль нервной системы 206.
Вестерна. — Локализация заболеваний раком 286.
Вестреми. — Инокуляция при бубонной чуме 20.
Виала. — Изучение микроба бешенства 204.
Видаль. — Антицитолизины при раке 300.
Виллемс. — Предохранительные прививки от перипневмонии 21.
Винклер. — Ускорение наступления иммунитета роговицы 196.
Витебский. — Опыты с липоидами человеческих красных шариков 80.
Во. — Пневмоническая смертность 260.
Воган. — Альбуминовые болезни 95.
Анафилатоксиновая теория инфекции 93.
Заболеваемость крупозной пневмонией 315.
Заражение через дыхательные органы 257.
Исследования о протеинах, внесенных парэнтерально в организм 97.
Исследования об анафилактическом яде 85.
Исследования расщепления бактерий 95.
Объяснение механизма анафилаксии 98.
Получение протеиновых ядов из бактерий 96.
Симптомы белкового отравления 96.
Водсуорт. — Антисыворотка при пневмонии 259.
Вольф-Эйснер. — Исследования сенной лихорадки 80.
Применение лошадиной, бычьей сыворотки и различных протеиновых смесей 106.
Протеиновая терапия 106.
Вуд. — Действие стерилизованных продуктов на живых бактерий 103.
Вудгед. — Действие стерилизованных продуктов на живых бактерий 103.
Высокович. — Судьба бактерий, введенных в кровь 146.

Гаач. — Модификации сибиреязвенных бактерий 169.
Габричевский. — Изучение мыта 270.
Скарлатинозная предохранительная прививка 270.
Гаглазов. — Потеря антигенных свойств пассажными мозгами 211.
Гадуэн. — Лечение широплазм 134.
Гайлер. — Внутривенозное впрыскивание хлоралгидрата и нафтола 133.
Галанд. — Лечение карциномы автолизатами 305.
Расовый иммунитет при раке 299.
Гален. — Значение восприимчивости при заболеваниях 17.
Галлауер. — Активирование липоидов 79.

Галлауер. — Единство антител 99.
Форссмановский антиген и образование антител 79.
Гамалея. — Антигенная роль небелковых веществ 50.
Антисыворотка при бешенстве 215.
Бактериолизины в бактеридиях сибирской язвы 68.
Бактериолизины холерные и другие 160.
Бактериофагия 163.
Вакцинация от холерного и птичьего вибриона 50, 233.
Гетеротоксичность стрептококков 267.
Гипертонические растворы соли 40.
Глицерин и вирус сыпного тифа 217.
Действие солей лития на бактерии 166.
Иммунитет пасюка 244.
Иммунитет при бешенстве 211,
Инкубация иммунитета 214.
Летучие вакцины 50.
Лечение сыпного тифа 225.
Локализация вакцины в мозгу 188.
Микроб сыпного тифа и глицерин 217.
Неудачи антирабических прививок 213.
Общая и местная реакции 159.
Оспопрививание 183.
Паразиты бактерий 162.
Паралитическое бешенство 206.
Переносный лизис бактерий 69.
Пиокластин 274.
Предрасполагающие вещества в сибиреязвенном отеке 40.
Птичий вибрион 232.
Реакция туберкулезных свинок на убитые культуры птичьего вибриона 49.
Редуцированная смертность 213.
Серотерапевтические опыты лечения оспы 198.
Сибиреязвенная вакцина 225.
Сибиреязвенный иммунитет 228.
Сибиреязвенный отек 40.
Streptococcus lanceolatus 254.
Сыпнотифозная вакцина 223.
Туберкулез у пасюка 244.
Туберкулез и птичий вибрион 248.
Химические и летучие вакцины 50.
Холерный вибрион у голубей 232.
Энтеровакцинация холеры 234.
Эпидемический энцефалит и герпес 310.
Этиология холеры 235.
Ядовитость пассажного вируса 207.
Ядовитость туберкулина 247.
Гамди-Паша. — Сыпнотифозная вакцинация 222.
Ганземанн. — Анаплазия 295.
Хемотерапия опухолей 141.
Гарвье. — Невровакцина 188.
Гард. — Антисыворотка при опухолях 305.
Гартли. — Анафилактоген 75.
Гартох. — Анафилактический шок и комплемент 86.
Гартох. — Заболеваемость сыпным тифом привитых 223.
Гауль. — Длительный иммунитет после сыпного тифа 221.
Гах. — Очистка вакцины методом Анзевала 190.
Усиление вирулентности вакцины 190.
Гебель. — Полисахариды 109.
Геден. — Локализация стрептококков 268.
Гей. — Антитела из преципитатов 65.
Вакцинотерапия брюшного тифа 104.
Действие конглутинина на алексин 67.
Поглощение комплемента при преципитации 60.
Гейдельбергер. — Полисахариды 109.
Углеводы в пневмококковых культурах 109.
Гейнсгеймер. — Гетерогенетические антисыворотки 79.
Гектоен. — Реакция антител хрусталика 76.
Реинъекция протеинов 49.
Специфические антитела 112.
Применение этеризированных мозгов при бешенстве 211.
Гемпт. — Применение этеризированных мозгов при бешенстве 211.
Гендель. — Лечебное действие «Байер 205» 134.
Гентун. — Извлечение антител из агглютинированных ланцетовидных стрептококков 65.
Сывороточное лечение пневмонии 258.
Гер. — Гистамин при анафилаксии 91.
Герен. — Вакцинация телят 251.
Предохранение от туберкулеза новорожденных детей 250.
Реинфекция туберкулезом 247.
Геринг. — Память 35.
Германн. — Адсорпционная изотерма и гемолиз 63.
Герцберг. — Перекрестная иммунизация между герпесом и вакциной 311.
Гильдемейстер. — Перекрестная иммунизация между герпесом и вакциной 311.
Гинс. — Вакцинация от овечьей оспы 186.
Иммунитет роговицы 196.
Нахождение телец Пашена в глотке оспенных больных 185.
Гирцфельд. — Наследственная невосприимчивость к дифтерии 263.
Гленни. — Дифтерийный антитоксин 66.
Дифтерийный иммунитет 264.
Гой. — Местный иммунитет 118.
Гок. — Антитела в нормальной сыворотке 64.
Голман. — Элективная локализация стрептококков 268.
Гом. — Предохранительные от кори прививки 20.

Гондер. — Хемотерапия 129.
Гопкинс. — Глутатион 136.
Иммунитет при сифилисе 276.
Гордер. — Получение иммуногена. 114
Чистый антиген 113.
Гордон. — Патогенная и вакцинальная способность микробов 187.
Штандартизация детрита 202.
Готтштейн. — Предрасположение к туберкулезу 244.
Прирожденная невосприимчивость к дифтерии 262.
Гравиц. — Теория иммунитета при вакцинации 29.
Гранше. — Антирабическая вакцинация 213.
Грютер. — Вакцинация роговицы при общем иммунитете 196.
Громан. — Влияние плесени и бактерий на плазму 32.
Реакция плазмы на микробы 32.
Грубер. — «Животные бациллы» 41.
Капсулы бактерий 41.
Грюнбаум. — Эритроциты и сальварсан 266.
Гугенгейм. — Гистамин при анафилактическом шоке 89.
Гугенин. — Рецидивы при оспе 194.
Гудмен. — Нуклеазы в раковом соке 295.
Гулбразон. — Восстанавливающее действие тканей 135.
Гюнерманн. — Вакцинация при брюшном тифе 111.

Давен. — Открытие бактеридии сибирской язвы 23.
Усиление ядовитости бактерий 23.
Давид. — Модификации бактерий 169.
Дагоне. — Карцинома у крыс 298.
Данич. — Резистентность бактерий 40.
Образование капсул сибиреязвенной бактерией 40.
Даутвитц. — Гемолизины 50.
Дейтч. — Антитела при брюшном тифе 146.
Делбе. — Вакцина 105.
Дель. — Извлечение гистамина из спорыньи 88, 90.
Анафилаксия сенсибилизованных органов 83.
Анафилактогены 75.
Гистамин 88.
Холин и гистамин 90.
Хемотерапия 133.
Эметин при амебной дизентерии 137.
Дельтер. — Всасывание антигена 155.
Дени. — Иммунитет при стрептококковых инфекциях 39.
Деррр. — Активирование липоидов 78.
Гистаминная теория шока 90.
Единство антител 99.
Деррр. — Поглощение алексина 86.
Происхождение герпеса 312.
Классификация реакций организмов на введение различных веществ 74.
Дегквиц. — Сыворотка при кори 272.
Джай. — Паразитная этиология рака 287.
Дженнер. — Аластрим 187.
Оспа поросят 186.
Открытие предохранительной прививки 19.
Дженнеровский Институт. Устойчивость детрита при смешении с желатиной 185.
Джеблинг. — Анафилактический шок 87.
Интоксикация при пневмонии 259.
Протеинолитический фермент 143.
Дибль. — Пневмоническая инфекция 260.
Диккин. — Токсин скарлатинозного стрептококка 270.
Реакция 271.
Дин. — Поглощение комплемента и преципитация 60.
Унитарная теория антител 65.
Добелль. — Эметин при амебной дизентерии 137.
Дочец. — Антитоксическая сыворотка 260, 271.
Пневмококки и агглютинация 257.
Углеводы в пневмококковых культурах 108.
Дугерти. — Действие оптохина 137.
Дуглас. — Количественное измерение фагоцитоза 39.
Дунгерн. — Специфические преципитины 66.
Денлоп. — Обезвреженные и обезжиренные вакцины 113.
Дюкло. — Формула адсорпции 63.
Теория коллоидов 65.

Еггглинг. — Кризис и интоксикация при пневмонии 259.
Ермольева. — Летучие вакцины 233.
Специфическая агглютинация холерной сывороткой 232.

Женгу. — Бактерицидные свойства в плазме крови 37.
Поглощение комплемента 59.
Жиллеспи. — Пневмококки и агглютинация 257.
Жиро. — Рецидивирующая оспа 194.

Заиграев. — Иммунитет при гоноррее 275.
Закс. — Образование антител к липоидам 78.
Протеинотерапия 107.
Замыслов. — Антиферменты 109.
Збарский. — Дифтерийный иммунитет и красные кровяные шарики 265.
Здравомыслов. — Образование антител в животных соках 69.

Здравосмыслов. — Bac. mirabilis permiensis 171.
Переваривание микробов в желудке и кишках 69, 159.
Приготовление антител в пробирке 69.
Эндогенное размножение бактерий 171.
Зейденберг. — Изолированные органы 83.
Земон. — Мнеме 351.
Зигмунд. — Активная мезенхима 149.
Прижизненная окраска при ретикулоэндотелиальной системе 147.
Златогоров. — Предохранительные от сыпного тифа прививки посредством инактивированной дефибринированной крови 222.
Зоберингейм. — Антисыворотка при сибирской язве 229.
Местный иммунитет 122.
Повышение вирулицидности крови 199.
Зюпфле. — Вакцинация глаза у кролика 196.

Иеттен. — Лечебное действие Байер — 205 (Германина) 134.
Изар. — Миостагминовая реакция 308.
Интош (Мак). — Бактериальные белки и антигены при вакцинотерапии 113.
Вакцинальный энцефалит 193.
Иорге. — Аластрим 187.
Инкубация болезни после оспопрививания 193.
Пост-вакцинальный энцефалит 192.
Иохман. — Осложнения вакцинации от бешенства 211.
Итон. — Вакцинотерапия брюшного тифа 103.
Ишикава. — Дегтярный рак 287.
Вакцинотерапия брюшного тифа 103.

Калиссон. — Вакцинотерапия брюшного тифа 104.
Кальметт. — Предохранение от туберкулеза новорожденных детей 250.
Токсин и антитоксин 57.
Каменцева. — Штандартизация детрита 203.
Каминер. — Реакция на рак 308.
Кампбелль. — Применение вакцинотерапии 106.
Камюс. — Передача сывороткой крови иммунитета тканям 201.
Специфическая сыворотка и вакцина 197.
Кантани. — Бактериотерапия чахотки 103.
Каррель. — Метод приготовления оспенной вакцины 203.
Раковый агент 291.
Саркома у кур 289.
Квast. — Пассажный вирус в мозгу 209.
Кейссер. — Биологическая профилактика при раке 305.
Прививка рака мышам 298.
Хемотерапия опухолей 141.
Ядовитое действие сыворотки после каолина 86.
Келипов. — Раковая сыворотка 295.
Кемп. — Иммунитет при сифилисе 276.
Кертис. — Развитие саркомы в печени крыс 287.
Киссказальт. — Набухание кокков при стрептококковой инфекции 41.
Киркбрайт. — Скарлатинозный и стрептококковый токсин 271.
Киташима. — Дифтерийный токсин в малых дозах 100.
Клейншмидт. — Быстрота всасывания антигена 155.
Скарлатинозный и стрептококковый токсин 271.
Клемперер. — Антисыворотка при пневмонии 259.
Клопшток. — Антитела и липоиды 78.
Кнопфельмахер. — Гретая вакцина 196.
Кпорр. — Антитела при введении антигена 51.
Коз. — Усиление ядовитости болезнетворных бактерий 23.
Кока. — Анафилактический шок у кроликов 82.
Колп. — Лечение саркомы 141.
Хемотерапия рака 305.
Коллс. — Брюшнотифозная вакцина 237.
Живой чумный вирус в желчи 311.
Иммунитет при сифилисе 276.
Коль. — Сывороточное лечение пневмонии 258.
Коминопетрос. — Отличия невровакцины от дермовакцины и обыкновенной 190.
Коп. — Неизменяемость бактерий 25.
Копван. — Штандартизация детрита 198.
Штандартизация сыворотки 198.
Конради. — Выделение специфических антител при неспецифическом воздействии 112.
Хемотерапия при тифозной инфекции 133.
Константинова. — Иммунитет при бешенстве 211.
Вакцина Дженнеровского института от бешенства 212.
Коричопер. — Безвредность пассажного вируса 208.
Токсичность нормальной нервной ткани 209.
Корпвалль. — Токсичность свежего нормального мозга 209.
Кох. — Бактеридия и споры сибирской язвы 23.
Бацилл туберкулеза 242.

Кох. — Вакцинация коров от туберкулеза 250.
Введение сулемы сибиреязвенным животным 124.
Иммунитет чумы рогатого скота 311.
Туберкулин 92.
Унитарность стрептококков 267.
«Феномен» 245.
Крамер. — Исследования полисахаридов 109.
Краузе. — Иммунитет к суперинфекции 248.
Патогенез туберкулезной инфекции 252.
Краусс. — Анафилактический шок собак 81.
Введение кишечной палочки при тифе, сипегнойной инфекции, стрептококковой септицемии 105.
Вырезывание места прививки 199.
Животный протеин и антигены 64.
Образование антител в сальнике 71.
Крекччед. — Микроб кролика 204.
Крендиропулос. — Лечение дифтерии 225.
Крец. — Токсин и антитоксин при дифтерии 100.
Кричевский. — Удачная прививка человеческой саркомы крысе 298.
Крузе. — Предрасполагающие продукты бактерий 42.
де-Крюйф. — Действие арара на сыворотку 87.
Куликов. — Антагонизм ионов 70.
Куммингс. — Суперинфекция туберкулезных кроликов 248.
Кун. — Изучение действия лития на бактерии 169.
Паразиты бактерий 170.
Петтенкоферин 170.
Птичий вибрион 169.
Курмон. — Растворимые предрасполагающие вещества к инфекциям 107.
Сывороточное лечение больных оспой 197.
Куршманн. — Иммунитет после брюшного тифа 235.
Кюно. — Расовый иммунитет при раке 299.
Кюстнер. — Внутрикожное введение сыворотки 80.

Лаверан. — Прививки мышей и крыс для воспроизводства постоянной формы трипанозомных инфекций 134.
Ланге. — Эзофилаксия кожи 154.
Ланглн. — Смертность при пневмонии 258.
Соединение алкалоидов с особыми воспримчивыми веществами в клеточках 130.
Ланговой. — Предохранительные прививки скарлатины 270.
Ландштейнер. — Гаптены 43, 48, 50, 78.
Гетерогенный антиген 48.
Изменения видовой специфичности протеинов 76.
Комплексные антигены 48, 78.
Образование гетерогенетических антител 78.
Получение гемолиза при помощи эфирных экстрактов из красных кровяных шариков 50.
Следование гемолиза законам адсорпции 62.
Происхождение антител 69.
Саркома у кур 287.
Сенсибилизация азопротеинами 77.
Состав естественных антигенов 48.
Лансефильд. — Культуры стрептококка и углеводы 109.
Леб. — Об избыточной регенерации 70.
Лебер. — Хемиотаксис при воспалении роговицы 38.
Лев. — Пиоцианаза в культурах бактерии синего гноя 115.
Левадити. — Glugea lyssae 204.
Действие атоксила 135.
Дермовакцина 189.
Изучение микроба бешенства 204.
Невровакцина 188.
Образование антител в сальнике 71.
Опыты с висмутом 136.
Левин. — Прививка карциномы собаке 298.
Лечебное действие автолизатов саркомы 305.
Лединган. — Гранулома ретикуло-эндотелиальной системы 195.
Соединение опсонина с бактериями 62.
Лейдлау. — Гистамин при анафилактическом шоке 88.
Извлечение гистамина из спорыньи 88.
Леклс. — Иммунитет при стрептококковой инфекции 39.
Лемсден. — Аттенуация саркомы 302.
Лечение антисывороткой крысиной саркомы 302.
Рефлекторное расширение сосудов, питающих опухоли 304.
Сывороточное лечение опухолей 300.
Леппп. — Антирабические антитела сыворотки 215.
Лефлер. — Поглощение комплемента и анафилактический шок 86.
Ле-Шателье. — Противодействующая реакция при нарушении равновесия коллоидов 69.
Лизенберг. — Усиление сопротивляемости бактерий при их утолщении 41.
Лимонова — Усиление вирулицидности крови кроликов ревакцинацией 112, 199.

Лингельсгейм. — Streptococcus longus 267.
Литман. — Брюшнотифозные прививки 236.
Изучение фагоцитоза in vitro 39.
Локк. — Смертность при пневмонии 258.
Лорд. — Опеченение легкого 259.
Лоуден. — Изучение микроба бешенства 204.
Луц. — Спутотерапия и шютерапия 106.
Любарский. — Туберкулезный иммунитет 244.
Любарш. — Смертность от рака 282.
Люмьер. — Коллоидальное объяснение анафилактического шока 84.
Льюис. — Реакция при введении протеинов 49.
Реакция кожи при гистамине 90.

Мадсен. — Дифтерийный антитоксин 264.
Лечение туберкулеза кроликов санокризином 140.
Отрицательная фаза при вакцинации 105.
Парадоксальная реакция 100.
Соединение антигена с антителом 61.
Увеличение продукции антитоксина при впрыскивании пилокарпина лошадям 52.
Химическая теория действия антител 61.
Мазуда. — Действие мышьяковой хемотерапии 133.
Майер. — Вегетативная нервная система 156.
Отношение между тонусом сосудов кожи и внутренних органов 156.
Мак-Коллум. — Дифференциальное центрифугирование оспенного детрита 185.
Тельца в оспенном детрите 185.
Малаховская. — Серотерапия оспы 198.
Мандельбаум. — Скарлатинозный и стрептококковый токсин 271.
Мануаринг. — Анафилаксия у собак 83.
Манузлиан. — Вирус бешенства 204.
Мари. — Интрацеребральная прививка вакцины кроликам 188.
Предохранение и лечение бешенства 215.
Серотерапия оспы посредством сыворотки оспенных больных 198.
Мариани. — Протеинотерапия 106.
Маркс. — Место выработки антител 71.
Холерные бактериолизины в селезенке кроликов 145.
Марморек. — Стрептококковый иммунитет у животных 269.
Мартен. — Развитие иммунитета при уничтожении места прививки 200.
Марциновский. — Предохранительные прививки посредством инактивированной дефибринированной крови 222.
Марциус. — Восприимчивость к туберкулезу 244.
Маршан. — Способность различных клеточек организма захватывать посторонние вещества 146.
Маршу. — Сыворотка иммунизированных животных 229.
Массар. — Хемотаксис лейкоцитов 38.
Маттес. — Туберкулиновая реакция посредством дейтероальбумоз 49.
Мацуда. — Введение дейтероальбумоз вакцинированным кроликам 200.
Медер. — Затяжная вакцина 195.
Мейер. — Местный иммунитет 122.
Мелле р. — Токсический фактор при туберкулезе 250.
Мелльгард. — Действие санокризина на туберкулезный бацилл 140.
Лечение туберкулеза санокризином 253.
Менар. — Вирулицидность сыворотки крови 197.
Менипль. — Лечение трипанозомных и спирохетных инфекций 134.
Трипансинька 134.
Мерреи. — Наследственность рака 283.
Мерсье. — Расовый иммунитет и условия питания 299.
Мерфи. — Роль лимфоцитов при раковом иммунитете 298.
Саркома у кур 287.
Мерчиссон. — Длительный иммунитет после сыпного тифа 221.
Мерш. — Лечение туберкулеза кроликов санокризином 140.
Метальников. — Вакцинация от туберкулеза 252.
Мец. — Вещество в нормальной сыворотке, действующее на антигены 67.
Иммунологические реакции у растений 45.
Конглютинин и антитела 67, 68.
Образование антител в животных соках 67.
Мечников — Антитоксин — видоизмененный токсин 51.
Вакцинация животных и людей холерой 235.
Вакцинация от тифа и паратифа 239.
Иммунитет при заразных болезнях 29.
Критика гуморальной теории 36.
Реакция у туберкулезных свинок на убитые культуры птичьего вибриона 49.
Стимулины 39, 122.
Фагоцитарная теория 30.
Холерная вакцинация 235.
Чувствительность лейкоцитов 37.
Миспер. — Нервные расстройства при введении вакцины от бешенства 211.
Михаелис. — Расовый иммунитет и условия питания 299.
Мозер. — Антистрептококковая сыворотка при скарлатине 269.
Монтагар. — Сывороточное лечение больных оспой 197.
Монти. — Сапрофиты и ядовитость пневмококка и стрептококка 107.

Морган.—Отсутствие антигенных свойств углеводов 109.
Моргенрот. — Акридины 137.
Взаимная превращаемость пневмококков и стрептококков 268.
Действие дериватов хинина на пневмококки 133.
Диссоциация, вызываемая соляной кислотой, 57.
Изучение гемолиза с точки зрения теории боковых цепей 58.
Образование депо и трансгрессия 137.
Риванол — антисептик против стрептококков 138.
Фиксация красными шариками или соединительной тканью 137.
Морозов. — Возрастание телец Пашена параллельно ядовитости оспенной вакцины 185.
Мур. — Действие оптохина на пневмококки 137, 261.
Мурата. — Повышение вирулицидности крови 200.
Мух. — Саморастворители бактерий 115.
Мюллер. — Вакцинация при брюшном тифе 111.
Вегетативная первная система 156.
Две фазы при агглютинации 63.
Отношение между тонусом сосудов кожи и внутренних органов 156.
Мюльгейм. — Отравление раствором пептона 81.

Настюков. — Антитела и антигены 67.
Каталитическое действие антитоксинов и бактериализинов 67.
Натер. — Прививка мышиного рака кроликам 298.
Нейль. — Связь между капсулой, специфическим углеводом и ядовитостью 109.
Нейссер. — Излечение сифилиса ртутью 126.
Иммунитет и лечение сифилиса 277.
Иммунные реакции и адсорпция коллоидов 61.
Нейфельд. — Местный иммунитет 122.
Сывороточное лечение пневмонии 258.
Неталль. — Бактерицидное действие животных жидкостей 32.
Иммунологические реакции 45.
Лечение пироплазмы у собак и рогатого скота 134.
Преципитация 45.
Неттер. — Вакционтерапия брюшного тифа 103.
Никель. — Элективная локализация стрептококков 268.
Николль (М.) — Альбуминолизин и альбуминокоагулин при анафилаксии и иммунитете 85.
Николль (Ш.) — Сыпнотифозная вакцинация 221.
Трипансинька 134.
Унитарная теория различных антител 65.
Николо. — Изучение микроба бешенства 204.
Невровакцина 188.
Опыты с висмутом 136.
Николь с. — Иммунитет при сифилисе 277.
Нови. — Действие агара на сыворотку 87.
Ногучи. — Очистка вакцины от посторонних микробов методом Анзевеля 190.
Ноломбо. — Дифтерийная вакцинация 240.
Нолф. — Анафилаксия и потеря свертываемости крови 84.
Нюзюм. — Бактерии рака 294.

Обер. — Трипансинька 134.
Обермейер. — Иммунологическая специфичность протеинов 47.
О'брион. — Протеинотерапия 106.
Одюруа. — Бактериофаги при брюшном тифе 165.
Опыты с стафилококковыми бактериофагами 163.
Оппенгеймер. — Свойства телец при дифференциальном центрифугировании оспенного детрита 185.
Орсков. — Морфология микроба перипевмонии 289.
Осборн. — Анафилактогены 76.
Отто. — Анафилаксия у свинок 73.

Павловский. — Развитие сибиреязвенных бактерий в организме животных 103.
Пальтауф. — Идентичность агглютининов и преципитинов 64.
Паники. — Антисыворотка при пневмонии 259.
Папамарку. — Нервные расстройства и осложнения при вакцинации от бешенства 211.
Парк. — Падение смертности от туберкулеза 253.
Паркер. — Анафилаксия к тифозным бактериям 92.
Антитоксины при внутрикожном введении сыворотки 260.
Вирулицидность крови при вакцинации 201.
Остаточный антиген в растертых пневмококках 108.
Паркер младший. — Герпетический вирус 310.
Пастер.—Антирабическая вакцинация 25.
Аттенуация бактерий 22.
Вакцинация при куриной холере 23.
Возбудитель крупозной пневмонии 254.
Действие клеточных ферментов на вещества 53.

Пастер. — Изучение куриной холеры 22.
Иммунитет при бешенстве 211.
Интенсивный метод предохранительных от бешенства прививок 207.
Предохранение укушенных от бешенства 25.
Предохранительные прививки от краснухи свиней 24.
Предохранительные прививки от сибирской язвы 23.
Теории иммунитета 27.
Фиксированный или пассажный вирус при бешенстве 207.
Паули. — Необратимость коллоидов 35.
Пашен. — Оспенный иммунитет роговицы 196.
Тельца, возбудители оспы 185.
Пейпер. — Искусственная вакцинация брюшного тифа 236.
Пердро. — Энцефалит 311.
Петер. — Развитие оспенного иммунитета 200.
Петерсен. — Вегетативная нервная система 156.
Кризис и интоксикация при пневмонии 259.
Поглощение антифермента крови и действие протеиполитического фермента 87, 143.
Петров (С.) — Аллергия при туберкулезе 253.
(Н.). — Смертность от рака 281.
Петрушки. — Вакцинотерапия брюшного тифа 103.
Иммунологическая специфичность протеинов и ее видоизменения 47.
Унитарность стрептококков 267.
Пиркэ. — Аллергия 74.
Анафилаксия у человека 74.
Туберкулиновая реакция 92, 246.
Пирс. — Польза трипарсамида 135, 278.
Пономарев — Антирабическая вакцина 216.
Поттер. — Стрептококковый антивирус 118.
Праусниц. — Внутрикожное введение сыворотки и антигена 80.
Провачек. — Опыты вакцинации глаза у кроликов 196.
Оспенный местный иммунитет 196.
Уничтожение вируса in vitro вакцинированной роговицей 201.
Пфейффер. — Место выработки антител 145.
Образование холерных бактериолизинов в селезенке кроликов 71.
Пфеффер. — Чувствительность бактерий к различным химическим продуктам 38.
Рабинович. — Предохранительные прививки культурами микробов сыпного тифа 221.
Радзиевский. — Набухание кишечной палочки при смертельной инфекции свинок 41.
Райверс. — Метод приготовления оспенной вакцины культурой вируса in vitro 203.
Райт. — Впрыскивание детрита в кожу 196.
Количественное измерение фаготицоза 39.
Кроличий вирус 204.
Опсонины 104.
Предохранительные прививки брюшного тифа 236.
Ракуза. — Впрыскивание убитых культур чудесной палочки при раке 103.
Рамон. — Анатоксин дифтерийный 265.
Преципитация дифтерийного токсина с антитоксином 265.
Ранвье. — Способность различных клеточек организма захватывать посторонние вещества 146.
Раус. — Куриная саркома 296.
Раушенбах. — Свертывание крови и клеточки 32.
Реймлер. — Выработка антител — рефлекторный процесс 156.
Рейхерт. — Столбнячный токсин и антитоксин 265.
Рель. — Восстанавливающее действие тканей 135.
Ремер. — Иммунитет при туберкулезе 246.
Образование антител в конъюнктиве обработанного абрином глаза 71, 196.
Реинфекция туберкулезом 246.
Ремленже. — Применение эфирных мозгов при бешенстве 211.
Риманн. — Исследования стрептококков 268.
Римпау. — Внутривенозное впрыскивание хлоралгидрата и нафтола в соде 133.
Ришар. — Предохранение от туберкулеза 251.
Рише. — Действие токсической сыворотки угря, впрыснутой вторично собакам 73.
Превентивная сыворотка 34.
Ядовитое действие актино-конгестина 73.
Роджерс. — Внутривенные впрыскивания гипертонических растворов поваренной соли для лечения холеры 40.
Родэ. — Растворимые предрасполагающие вещества 107.
Рожe. — Растворимые предрасполагающие к симптоматическому карбункулу вещества 107.
Розенау. — Анафилаксия у свинок 73.
Сенсибилизация бактерийными протеинами 91.
Скарлатинозный и стрептококковый токсин 271.

Розенау. — Экстракты из ядовитых пневмококков и поглощение фагоцитами 42.
Элективная локализация стрептококков 268.
Розенталь. — Лечение гонореи молоком и его препаратами 106.
Предохранительные от сыпного тифа прививки посредством инактивированной дефибринированной крови 223.
Саморастворители бактерий 116.
Ронер. — Явления гемолиза и законы адсорпции 62.
Росс. — Генерализованная вакцина 193.
Роффо. — Иммунитет и пересадка опухолей 296.
Роха-Лима. — Rickettsia Prowaczeki 218.
Ру. — Антитела и внутренняя секреция 52.
Аттенуированные культуры куриной холеры 23.
Руденко. — Реакция у туберкулезных свинок, убитыми культурами птичьего вибриона 49.
Румпф. — Лечение брюшнотифозных больных впрыскиванием убитых культур бактерии синего гноя 103.
Русс. — Поглощение алексина при реакции сенсибилизованной сыворотки с антигеном 86.
Руссель. — Брюшнотифозная вакцина 236.
Руффер. — Лечение больных дифтерией морских свинок 225.

Савченко. — Предохранительные прививки скарлатины 270.
Резистентность бактерий, растущих в иммунной сыворотке, 40.
Сакко. — Вакцинальный иммунитет при оспе 195.
Нервные явления после оспопрививания 192.
Сакс. — Отрицательная фаза при вакцинации 105.
Саломонсен. —Реакция вакцинированных от дифтерита лошадей на нейтральную смесь токсина с антитоксином 100.
Увеличение продукции антитоксина впрыскиванием пилокарпина лошадям 52.
Самбон. — Локализация заболеваний раком 286.
Сарджито. — Лечение бактериофагами дизентерийных кроликов 165.
Сато. — Повышение вирулицидности крови 199.
Секретева. — Вакцинация от туберкулеза 252.
Сесиль. — Сывороточное лечение пневмонии 257.
Сиа. — Культура пневмококков 109.
Симмондс. — Анафилактический шок у собак 82.
Симс. — Образование гетерогенетических антител 78.
Синельников. — Прививка меланосаркомы крысе 298.
Скарпелини. Теплоустойчивость детрита с желатиной 185.
Склаво. — Сыворотка иммунизированных животных при сибирской язве 229.
Слай. — Наследственность рака 283.
Смис. — Анафилаксия у свинок 73.
Сперанский. — Активная и пассивная иммунизация при бешенстве 215.
Токсичность нормальной первной ткани 209.
Цереброспинальный барьер 178.
Стернберг. — Антитела при оспе 197.
Возбудитель крупозной пневмонии (двойной кокк) 254.
Страуб. — Значение явлений адсорпции в живом организме 62.
Страус. — Иммунизирующие свойства сыворотки крови при оспе 197.
Стренг. — Действие конглютинина на сенсибилизированные бактерии 68.
Сурани. — Дифтерийный токсин и холестерин 266.

Такаки. — Предохранительное действие костного мозга, селезенки, лимфатической системы и щитовидной железы против тифозных бацилл 146.
Таламон. — Двойной кокк и крупозная пневмония 254.
Таманн. — Трансплантация при помощи блокирования трипановой синькой при раке 150.
Творт. Исчезновение бактерий в некоторых культурах 143.
Литический фермент 161.
Тейльгабер. — Пересадки лимфоцитарных органов при раке 153.
Тейшлендер. — Против микроба рака 293.
Тениклифф. — Микроб кори 273.
Тениссен. — Исследования полисахаридов 109.
Тиль. — Опыты с протеиновым ядом 97.
Тицони. — Антисыворотка при пневмонии 259.
Тодд. — Изогемолитическая сыворотка 46.
Торп. — Изолирование гистамина из легких 90.
Труссо. — Приготовление овечьей предохранительной прививки 20.
Турнбулль. — Нахождение вируса в мозгу при вакцинальном энцефалите 193.
Пост-вакцинальный энцефалит 192.

Туссен. — Растворимые (или химические) вакцины 28.
Физиологическое объяснение иммунитета 27.
Тюллок. — Аттенуация бактерий 253.
Тюрен. — Сифилизация 21.

Уайт. — Раковая антисыворотка 303.
Уатсон. — Изучение микроба бешенства 204.
Уент. — Унитарная теория различных антител 65.
Уйлер. — Исследования об анафилактическом яде 85.
Уилльямс. — Изучение микроба бешенства 204.
Уленгут. — Тканевая специфичность протеина хрусталика 76.
Унгерман н.—Внутривенозное впрыскивание хлоралгидрата и нафтола в соде 133.
Уокер. — Иммунитет при сифилисе 277.
Резистентность бактерий, растущих в иммунной сыворотке 40.
Уоттерс. — Вакцинотерапия брюшного тифа 103.
Ууд. — Действие рентгенотерапии после свинца при раке 307.
Уэллье. — Анафилактогены с индивидуальной специфичностью 76.
Гистаминная теория анафилактического шока 90.
Диагноз злокачественных опухолей 282.
Нарастание заболеваний раком 282.
Наследственность рака 283.
Специфичность биологических явлений 44.
Унитарная теория различных антител 65.
Химические различия протеинов 47.

Фавицкий. — Нуклеин в культуре бактерий синего гноя 42.
Фано. — Отравление собак раствором пептона 81.
Фейгина — Тифозный бацилл и бактериофаг 165.
Протей в сыпнотифозных свинках 220.
Феликс — Proteus X-19 219.
Реакция агглютинации сыпнотифозной сыворотки с культурой протея 219.
Фельтон. — Действие оптохина 137.
Фельц. — Усиление ядовитости болезнетворных бактерий 24.
Фермн. — Вакцинация фенолизированными кроличьими мозгами 210.
Ферран. — Вакцинация холеры 231.
Мутация туберкулезных бактерий 243.
Паралитическое бешенство у людей 208.
Предохранительные прививки от туберкулеза 243.
Применение свежих пассажных (вирулентных) мозгов при прививках от бешенства 208.
Ферран. — Химические вакцины 231.
Фетхлин. — Уничтожение токсического действия органических арсеноксидов 135.
Фибигер. — Злокачественные канкроиды в желудке крыс. 286.
Фикера. — Автолизаты из крысиных зародышей при саркоме 305.
Фишер Эм. — Действие клеточных ферментов на вещества 54.
(А.). — Появление прививных опухолей у блокированных тушью мышей посредством лишенного клеточек фильтрата 150.
Саркоматозное перерождение тканей 259, 312.
Флекснер. — Герпетический вирус 310.
Энцефалит и герпес 310.
Флюгге. — Исследования об иммунитете 32.
Критика фагоцитизма 36.
Фодор. — Бактереубийственное свойство крови 32.
Фольк. — Вырезывание места прививки 199.
Форсманн. — Гетерогенетический антиген 47.
Получение гемолизинов при помощи эфирных экстрактов из красных кровяных шариков 50.
Фрей. — Переносный гемолиз 312.
Фрейндлих. — Формула адсорпционной изотермы 62.
Френкель. — Двойной кокк и крупозная пневмония 254.
Лечение стернальными брюшнотифозными культурами 103.
Фрейнд. — Протеинотерапия 107.
Реакция на рак 308.
Фридбергер. — Анафилактический шок и промывание органов 83.
Анафилактический шок и комплемент 86.
Анафилатоксин бактерий 93.
Действие мышьяковой хемотерапии 133.
Образование антител при отсечении склада антигена 157.
Появление анафилатоксина при действии алексина на преципитат 86.
Унитарная теория различных антител 65.
Этиологическая связь протея с сыпным тифом 220.
Фридеман. — Анафилактический яд 86.
Иммунные реакции и адсорпция коллоидов 61.
Обмен веществ при анафилактич. шоке 87.
Фурно. — Соединение «309» 134.
Футаки. — «Животные бациллы» 41.

Хавкин. — Массовая вакцинация от холеры 235.
Ядерные микробы 290.

Хамди-Паша. — Вакцинация кровью сыпнотифозных больных 222.
Хольцов. — Гоноррейные заболевания 275.
Хутира. — Опыты реинфекции туберкулезом 247.

Цагари. — Невротропность вируса бешенства 206.
Цигеншпек. — Паразиты бактерий 170.
Циглер. — Критика фагоцитарной теории 31.
Клеточки его 38.
Цинссер. — Анафилаксия к тифозным бактериям 92.
Герпетический вирус 310.
Гипертрофия мускулатуры бронхиол у астматиков 81.
Единство антител 64, 74.
Живые вирусы для вакцинации 309.
Иммунитет при сифилисе 276.
Остаточные антигены 43, 50, 93.
Остаточные антигены в растертых пневмококках 108.
Отличия туберкулиновой реакции от анафилаксии 93.
Скарлатинозный токсин 272.
Токсический фактор у пневмококков 260.
Унитарный взгляд на различные антитела 64.
Цитрон. — Аггрессины и эндотоксины бактерий 42.
Топовакцинация 119.
Цопф. — Усиление сопротивляемости бактерий при их утолщении 41.
Цуда. — Диссоциация преципитатов 65.
Цунц. — Получение типичной анафилаксии при действии триглицина, тетраглицина и пентоглицина 75.

Чени. — Иммунитет при сифилисе 276.
Чикеринг. — Извлечение предохранительных антител из специфических преципитатов, полученных от действия антисыворотки на пневмококковые экстракты 65.

Шаде. — Необратимость коллоидов 35.
Шамберлан. — Аттенуированные культуры куриной холеры 22.
Шамбон. — Вирулицидная способность сыворотки крови 197.
Шантемесс. — Вакцинация брюшного тифа 236.
Серотерапия при тифе 240.
Шаррен. — Опыты с токсином птичьего вибриона, бациллами синего гноя и гипертоническими растворами соли 40.
Шателье — (см. Ле Шателье).
Швейнбург. — О безвредности пассажного вируса бешенства 208.
Швейнбург. — Токсичность нормальной нервной ткани 209.
Шерешорина. — Экспериментальная гоноррея 275.
Шига. — Бензидиновая краска — трипанрот при трипазономиазе мышей 134.
Шик. — Анафилаксия у человека 74.
Реакция интрадермальным введением токсина 263.
Шлезвик. — Исчезновение алексина из крови при анафилактическом шоке 86.
Шмидт. — Дифтерийный антитоксин 264.
(Алекс.). — Исследования свертывания крови 31.
(Мюлгейм)- — Отравление собак раствором пептона 81.
Шово. — Возбудители оспы и вакцина 186.
Развитие иммунитета независимо от места вхождения микробов вакцины в организм 195.
Теория иммунитета 27.
Шомье. — Вакцина из овечьей оспы 186.
Шотмюллер. — Классификация стрептококков 267.
Шпет. — Вакцинация при брюшном тифе 111.
Шписсе. — Спинной мозг и опухоли 317.
Шталль. — Прививки скарлатины 20.
Шультц. — Анафилаксия сенсибилизированных органов 83.

Эверн. — Добывание гаптенов из культур пневмококка 51, 257.
Нахождение углеводов в пневмококковых культурах 51.
Отсутствие антигенных свойств углеводов 109.
Пневмококки и агглютинация 257.
Полисахариды пневмококков 108.
Связь между капсулой, специфическим углеводом и ядовитостью 109.
Эйслер. — Идентичность агглютининов и преципитатов 64.
Эйхгорст. — Иммунитет брюшного тифа 235.
Эмблетон. — Опыты с протеиновым ядом 97.
Эммерих. — Пиоцианаза в культурах бактерий синего гноя 115.
Предохранительное и лечебное действие стрептококка по отношению к кроликам, зараженным сибирской язвой 103.
Энгельгард. — Антиферменты 109.
Энгельман. — Чувствительность бактерий к кислороду 38.
Эрдманн. — Опыты с блокированными тушью мышами 150, 297.
Д'Эрелль. — Антибактериофагная сыворотка 163.
Антифилаксия 163.

Д'Э р е л л ь. — Бактериофаги 115, 161.
Бактериофаги при дезинтерии 164.
Лечение бактериофагами 166.
Методы для наблюдения растворения и исчезновения бактерий 161.
Protobum bacteriophagum 162.
Саморастворение бактерий 143.
Экзогенный иммунитет 166.
Э р и к у р. — Антиинфекционное (превентивное) свойство крови вакцинированных животных 34.
Действие токсической сыворотки угря, впрыснутой вторично собакам 73.
Пассивный иммунитет, передаваемый сывороткой вакцинированных 34.
Э р л и х. — Атрептический иммунитет 297.
Восстанавливающее действие тканей 135.
Э р л и х. — Изучение атоксила 128.
Объяснение гемолиза 58.
Опыты с введением красок в организм 126.
Органотропность дезинфицирующих средств 127.
Паниммунитет рака 299.
Превращение рака в саркому 298.
Теория боковых цепей 53.
Тетрабромортокрезол 125.
Трипанрот 134.
Физиология питания 127.
Хемиоцепторы 127.
Хемотерапия 125.

Я м а г и в а. — Исследования возникновения рака 287.

Республіканська
Науково Медична
Бібліотека